

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYON VE
TEDAVİYE DİRENÇTE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
ROLÜ**

DR. AHMET YİĞİT AKTENER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYON VE
TEDAVİYE DİRENÇTE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Yiğit AKTENER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	I
II. TABLO LİSTESİ.....	III
III. KISALTMALAR.....	IV
IV. TEŞEKKÜR.....	VI
V. ÖZET.....	VII
VI. ABSTRACT.....	VIII
1. AMAÇ.....	1
2. GİRİŞ.....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Sıklık ve Yaygınlık.....	5
2.3. Risk Etmenleri.....	5
2.3.1. Beslenme.....	5
2.3.2. Enfeksiyon.....	5
2.3.3. Gebelik ve Doğum Komplikasyonları.....	5
2.3.4. İlerlemiş Paternal Yaş.....	5
2.3.5. Şehir Yaşamı, Göç, Sosyal Çevre Maruziyeti.....	6
2.3.6. Sosyoekonomik Düzey.....	6
2.3.7. Kannabis.....	6
2.4. Tanı.....	7
2.5. Etiyoloji.....	9
2.5.1. Kalıtım.....	9
2.5.2. Konvansiyonel ve Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	10
2.5.3. Post Mortem Çalışmalar.....	11
2.5.4. Biyokimyasal Faktörler.....	12
2.6. Klinik Kavramlar.....	13
2.6.1. Yanıt.....	13
2.6.2. Relaps.....	14
2.6.3. Semptomatik Remisyon.....	15

2.6.4. Tedaviye Direnç.....	17
2.7. Şizofrenide Bilişsel İşlevler.....	20
3. YÖNTEM.....	24
3.1. Örneklem.....	24
3.2. Araçlar.....	25
3.3 Nöropsikolojik Testler.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Demografik Veriler.....	32
4.2. Klinik Veriler.....	33
4.3. Ölçek Verileri.....	35
4.4. Nöropsikolojik Test Sonuçları.....	37
4.5. İkinci Hipotez Verileri.....	42
4.6. Lojistik Regresyon.....	50
5. TARTIŞMA.....	51
5.1. Semptomatik Remisyon ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi.....	51
5.2. Semptomatik Remisyon İle Diğer Klinik Bulguların İlişkisi.....	53
5.3. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Bilişsel İşlevler.....	57
5.4. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klinik Özellikler.....	58
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. EKLER.....	71

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Şizofrenide DSM-IV Tanı Ölçütleri

Tablo 2. Şizofrenide ICD-10 Tanı Ölçütleri

Tablo 3. Kane Ölçütleri

Tablo 4. Demografik Veriler

Tablo 5. Klinik Veriler

Tablo 6. Ölçek Verileri

Tablo 7. Nöropsikolojik Test Sonuçları

Tablo 8. Çok Değişkenli Kovaryans Analizi (MANCOVA) Sonucunda Anlamlılığı Süren Nöropsikolojik Testler

Tablo 9. İkinci Hipotez Verileri – Demografik Veriler

Tablo 10. İkinci Hipotez Verileri – Klinik ve Ölçek Verileri

Tablo 11. İkinci Hipotez Verileri – Nöropsikolojik Test Sonuçları

Tablo 12. Lojistik Regresyon Verileri

III. KISALTMALAR

SR	: Semptomatik Remisyon
BPRS	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği – Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası – Positive and Negative Syndrome Scale
CGI	: Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği – Clinical Global Impression
HSV	: Herpes Simplex Virus
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
ICD	: Ruhsal ve Davranışsal Bozuklukların Sınıflandırılması
NRG-1	: Neuroglylin-1
COMT	: Catechol-O-Methyltransferase
PRODH2	: Probable Proline Oxidase 2
PCM1	: Pericentriolar material 1
PPP3CC	: Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit
DTNBP1	: Dystrobrevin Binding Protein 1
DAOA	: D-Amino Acid Oxidase Activator
AKT1	: RAC-Alpha Serine/Threonine-Protein Kinase
DISC1	: Disrupted-in-Schizophrenia 1
GRM 3	: Metabotropic Glutamate Receptor 3
RGS4	: Regulator of G Protein Signaling 4
CHRNA7	: Neuronal Acetylcholine Receptor Subunit Alpha-7
PIP5K	: Phosphatidylinositol-4-Phosphate 5-Kinase
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

DTI	: Diffusion Tensor Imaging
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit

IV. TEŞEKKÜR

“Bir çocuğu büyütmek için bir köy gerekir” Afrika Atasözü.

Benim şansım köyümün her bireyinin aydınlığı, ilericiliği, kararlılığı ve neşeliliğidir.

Asistanlık ve tez sürecimin tümünde bana örnek olan, her zaman yanımda hissettiğim, destek ve güveninin rahatlığını sürekli yaşadığım sevgili ablama, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede’ye her şey için teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Psikiyatri eğitim sürecimdeki katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Zeliha Tunca’ya, Prof. Dr. Can Cimilli’ye, Prof. Dr. Tunç Alkın’a, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem’e, Prof. Dr. Köksal Alptekin’e, Prof. Dr. Beyazıt Yemez’e, Doç Dr. Elif Onur’a, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız’a ve Uzm. Dr. Halis Ulaş’a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimdeki dostlukları için sevgili arkadaşlarım Özgür, Mehmet, Seda, Neşe, Enis, Gonca ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Psikiyatriyi seviyorsam ve her geçen gün bu sevgim, bağlılığım artıyorsa hastalarımıdır. Hepsine tek tek teşekkür ederim.

Çocuk ve Ruh Sağlığı rotasyonumdaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Burak Baykara, Prof. Dr. Süha Miral, Doç. Dr. Aynur Akay, Doç. Dr. Neslihan Emiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Aylin Özbek ile tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonumu 3 ay Hematoloji bölümünde yaptım. Öğrencilik ve asistanlık yaşamımda en çok etkilendiğim ve değiştiğim dönemdi. Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan ve Prof. Dr. Bülent Ündar ile tüm Hematoloji hocalarıma ve bu süreçte beraber çalışma fırsatı bulduğum Dr. Nilay Danış’a çok teşekkür ederim.

Nöroloji rotasyonumdaki öğreticiliklerinden dolayı Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Raif Çakmur, Doç. Dr. İbrahim Öztura, Doç. Dr. Beril Çolakoğlu ile tüm hocalarıma teşekkür ederim. Bu süreçteki destek ve arkadaşlıkları için Dr. Ceren Kızmazoğlu, Dr. Ahmet Onur Keskin, Dr. Ozan Sagut’a teşekkür ederim.

Yaşamımın her alanında, her zaman bana destek olan bütün aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYON VE TEDAVİYE DİRENÇTE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN ROLÜ

Dr. Ahmet Yiğit AKTENER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

Amaç: Şizofrenide tedaviye yanıt, remisyon, iyileşme, relaps, tedaviye direnç gibi klinik kavramlar çok net tanımlanmamışlardır. Bunlar arasında semptomatik remisyon en net tanımlanan kavramdır. Semptomatik remisyon ile ilişkili birçok faktör tanımlanmış olsa da bilişsel işlevlerle bağlantısını araştıran çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca bu hastalıkta klinisyenleri en çok zorlayan durum olan tedaviye dirençli şizofreni ile bilişsel işlev bozukluğu bağlantısı net değildir. Bu çalışmada şizofrenide semptomatik remisyon ve tedaviye direnç kavramlarının bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması ve bu klinik kavramlar açısından tanımsal öneminin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Şizofreni tanısı konan 122 hasta, semptomatik remisyonunda olan (N= 56) ve olmayan (N= 66) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca semptomatik remisyonunda olmayan hasta grubu tedaviye dirençli olan (N= 29) ve olmayan (N= 37) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara klinik değerlendirme sonra geniş nöropsikolojik test bataryası uygulandı.

Bulgular: Semptomatik remisyonunda olan hastaların bilişsel işlevleri, semptomatik remisyonunda olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. Bu fark, eğitim yılı karıştırıcı faktörü düzeltildikten sonra da azalmış olmasına rağmen sürüyordu. Semptomatik remisyonunda olmayan grupta, tedaviye dirençli olan ve olmayan hastalar arasında bilişsel işlev farkı bulunmadı.

Sonuç: Bulgularımız semptomatik remisyonunda olan hastaların, soyutlama, bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevler, işleyen bellek, görsel dikkat ve hız, işleme hızı ile semantik bellek alanlarında semptomatik remisyonunda olmayan hastalardan daha iyi performans gösterdiklerini sergilemektedir. Hem hastalık öncesi hem de hastalık gidişi sırasındaki olumlu özellikler, bu hastaları, şizofreni tanımı içinde ayrı bir grup olarak ön plana çıkarmaktadırlar.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, bilişsel işlevler, semptomatik remisyon, tedaviye dirençli şizofreni

ABSTRACT

THE ROLE OF COGNITIVE FUNCTIONS IN SYMPTOMATIC REMISSION AND TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Dr. Ahmet Yiğit AKTENER

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Psychiatry
Supervisor: Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

Objectives: Clinical concepts such as response, remission, recovery, relapse and treatment resistance are not well defined in schizophrenia. Symptomatic remission (SR) is the most well defined concept. Studies have shown many factors to be associated with SR but the association of cognitive functions is not well studied. Similarly, the relation of cognitive dysfunction and treatment resistant schizophrenia (TRS) is poorly understood. Therefore the objectives of this study were the investigation of the association between cognitive functions and SR/TRS and to define the descriptive role of cognitive dysfunction in these clinical concepts.

Methods: 122 patients diagnosed with schizophrenia were differentiated into patients in SR (N= 56) and patients not in SR (N= 66). The latter group was differentiated into patients with TRS (N= 29) and patients without TRS (N= 37). Neurocognitive functions were measured after clinical evaluation.

Results: Patients in SR showed better overall performance in neurocognitive tests. Results were corrected according to years of education, a confounding factor. Although reduced, significant difference in cognitive functions amongst the groups persisted. Cognitive function comparison of the TRS/Non-TRS group revealed no difference.

Conclusions: The findings of this study indicate that schizophrenia patients in SR have improved cognitive flexibility, abstraction, working memory, visual processing speed and semantic memory in comparison to patients not in SR. Better premorbid and perimorbid factors reveal the SR patients as a distinct group in the heterogenous disease we call schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, cognitive functions, symptomatic remission, treatment resistant schizophrenia

1. AMAC

Şizofreni, toplumda oldukça korkulan ve stigmatize edilen bir hastalıktır. Bunun başlıca nedeni bu hastalığın iyileşemeyeceği inancıdır. İlk episod şizofreni hastalarında tedaviye yanıt oranı bazı yazarlara göre %80'lere kadar ulaşmaktadır. Bu oranlar her ne kadar umut verici olsalar da gerçek yaşamda şizofreni hastalarında uzun dönemde tam iyileşmenin ortalama %30 olduğu bilinmektedir (1,2,3).

Şizofrenide klinik kavramlar (yanıt, relaps, semptomatik remisyon, tedaviye direnç) halen tartışmalı konulardır.

Leucht ve arkadaşları yeni tanı almış şizofreni hastaları için tedavi ile BPRS ya da PANSS puanlarında %50 ve üzerinde azalmayı, tedaviye dirençli hasta grubunda ise %25 azalmayı tedaviye yanıt olarak tanımlamışlardır (4).

Şizofrenide semptomatik remisyon kavramı ise psikotizm (gerçeği değerlendirme bozukluğu), dezorganizasyon ve negatif bulgular semptom kümelerinin her üçünden de hastalık şiddet değerlendirmesinde hafif veya daha düşük puan alma olarak tanımlanmıştır. Bu tanım Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubuna aittir ve 2005 yılından bu yana kullanımdadır (5). Bu tanımın en göze çarpan eksikliği, şizofreninin ana bulgu kümelerinden kabul edilen bilişsel işlev bozukluğunun remisyon kriterlerine dahil edilmemesidir. Bu eksiklik, şizofrenide semptomatik remisyonu tanımlayan grup tarafından da tartışılmış ancak ilerleyen yıllarda yeni bir kriter eklenmemiştir.

Literatürde semptomatik remisyonunda olan hastaların, semptomatik remisyonunda olmayanlarla karşılaştırıldığında bilişsel işlevlerinin daha iyi olduğunu gösteren günümüze değin bir çalışma saptanmıştır (6). Bu çalışmanın eğitim yılı, hastalık süresi gibi karıştırıcı faktörleri irdelememiş olması, semptomatik remisyon – bilişsel işlevler bağlantısı açısından yorum gücünü düşürmektedir.

Şizofrenide tedaviye direnç kavramı ilk olarak 1988 yılında Kane ve arkadaşları (7) tarafından tanımlanmış olsa da zamanla bu katı kurallar gözden geçirilmiş ve günümüzde daha çok kabul gören tanım üzerinde uzlaşmıştır. Buna göre; iki ya da üç antipsikotik ilacın, 400-600 mg/gün klorpromazine eş değer dozda, 4-6 hafta kullanımı sonrası yanıt alınamıyorsa tedaviye direnç geliştiği kabul edilmektedir.

Bilişsel işlev bozukluğu, pozitif ve negatif bulgularla birlikte, şizofreninin temel semptom kümelerindendir. Yürütücü işlevler, sözel akıcılık, işleme hızı ve dikkat en çok etkilenen öğelerdendir. Şizofreni hasta grubunda, bilişsel işlevler hemen her alanda sağlıklı kontrollere göre 1-2 standart sapma daha düşük bulunmuştur. Bu durum özellikle sosyal işlevsellikteki bozulma ile doğrudan ilişkilidir. Bugün, bilişsel işlev bozukluğunun, genel işlevsellik üzerine etkisinin pozitif ve negatif semptomlardan daha fazla olduğu düşünülmektedir.

İkinci kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesi ile şizofreni tedavisinde yeni bir umut doğmuştur. Yapılan çalışmalar, atipik antipsikotiklerin, bilişsel işlevleri düzeltmede tipik antipsikotiklere göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte şizofrenide bilişsel işlevler alanında yapılan meta-analizler göstermiştir ki atipik antipsikotikler de dahil tüm antipsikotiklerin bilişsel işlev bozukluğu üzerindeki düzeltici etkisi hafif düzeydedir.

Şizofrenide bilişsel işlevlerle ilgili çok fazla çalışma yapılmasına karşın bilişsel işlevlerin belirli alanlarda çok fazla çalışılmaması dikkat çekmektedir. Burada bilişsel bozuklukların standart testlerle belirlenmesindeki zorluğun ve nöropsikolojik testlerin uygulanmasının çok fazla zaman gerektirmesinin rolü büyüktür. O nedenle bilişsel bozukluklar daha çok tedavi çalışmalarının bir sonuç (outcome) ölçütü olarak değerlendirilmekte ama hastalığın diğer bileşenleri ile ilişkisi daha az incelenmektedir. O nedenle öncelikle şizofrenide belirtilerdeki iyileşmenin ve yine tedaviye direncin bilişsel işlevlerle ilişkisini araştırmak bu çalışmanın temel amaçları arasındadır. Bu çalışmada semptomatik remisyon ve tedaviye dirençle bilişsel işlevlerin ilişkisinin kesitsel olarak incelenmesi hedeflenmektedir. Çalışmanın başında öngörülen hipotezler aşağıda sıralanmıştır;

Birincil hipotez: Kesitsel olarak semptomatik remisyonunda olarak değerlendirilen şizofreni hasta grubunun bilişsel işlevleri semptomatik remisyonunda olmayan gruba göre daha iyidir.

İkincil hipotez: Semptomatik remisyonunda olmayan ve tedaviye direnç göstermeyen hasta grubunda bilişsel işlevler, semptomatik remisyonunda olmayan ve tedaviye direnç gösteren gruba göre daha iyi olacaktır.

Diğer hipotezler: Semptomatik remisyon ve tedaviye direnç ile ilişkili etmenler: cinsiyet, yaş, hastalık süresi, içgörü, yaşam kalitesi, tedavi edilmemiş psikoz süresi (DUP),

komorbidite (major depresif bozukluk, alkol ya da madde kullanımı, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu vb.) ve tedavi özellikleridir (kombine ilaç kullanımı vb.). Semptomatik remisyonda olmayan hasta grubunda içgörü daha bozuktur, tedavisiz psikoz süresi uzundur, kombine antipsikotik kullanımı ve eşlik eden hastalık oranı yüksektir. Tedaviye direnç gösteren hasta grubunda içgörü daha bozuktur, tedavisiz psikoz süresi uzundur, kombine antipsikotik kullanımı ve eşlik eden hastalık oranı yüksektir.

2. GİRİŞ

2.1. Tarihçe

Şizofreni; düşünce, duygulanım, davranış ve biliş alanlarında bozulma ile seyreden bir beyin hastalığıdır.

Eski Yunan döneminden bu yana paranoid ve grandiyöz sanrılarla birlikte olan bilişsel bozukluklar ve kişilik değişimleri tanımlanmış olsa da şizofreninin modern anlamda ilk tanımlayıcısının Emil Kraepelin olduğu kabul edilir (1). Kraepelin, Morel'in *démence précoce* kavramını genişleterek 1896 tarihinde *dementia praecox* tanısını ortaya koymuştur. Bu terimle hastalıkta erken başlama ve bunama olması gerekmektedir. Bunama olmayan grubu Kraepelin, *paranoia* olarak tanımlamıştır. Bir başka grup hastada, episodik gidiş ile birlikte ara dönemde işlevselliğin normal olduğunu görerek bu gruba *manik-depresif psikoz* adını vermiştir (2,1).

Eugene Bleuler, *şizofreni* terimini ilk kullanan kişidir. Birincil ve ikincil belirtiler kavramı ile Kraepelin'den farklı bir tanımlama getirmiştir. Birincil belirtiler; çağrışımlarda bozulma, otistik davranış ve düşünce, anormal afekt ve ambivaleanstır. Sanrı ve varsanılar ikincil belirtiler arasında yer almaktadır.

Bleuler'in, şizofreninin temelinde disosiyatif bir sürecin yattığını ve bu sürecin; hastalığın belirti çeşitliliğini açıklayan ana etmen olduğu görüşü, tüm hastalardaki değişik görünümlere rağmen etiyolojik ve fizyopatolojik olarak şizofreninin tek bir hastalık olduğu görüşünü ortaya çıkarması bakımından önemlidir (3).

Bu açıdan henüz bilinmeyen bir nörofizyolojik bozukluk, disosiyatif bir süreç şeklinde ortaya çıkmakta ve düşünce, duygu, davranış gibi alanları olumsuz şekilde etkilemektedir. Bireysel ve çevresel etmenlere bağlı olarak bu disosiyatif süreç, sanrı, varsanı, sosyal geri çekilme ve duygulanımdaki yüzeyelleşme gibi ikincil hastalık görünümlerine yol açmaktadır (3,2,1).

İzleyen süreçte Kretschmer, Schneider, Jaspers ve Meyer şizofreni kavramının gelişimine katkıda bulunmuşlardır.

2.2. Sıklık ve Yaygınlık

Şizofreni tüm toplumlarda sık görülen ve ciddi yeti yitimi ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kendini gösteren bir hastalıktır.

Uzun süre, şizofreni sıklığının toplumlar arasında farklılık göstermediği düşünülmüştür. Ancak sistematik gözden geçirme çalışmaları şizofreni sıklığının değişik toplumlarda 100.000’de 7.7 – 43 arasında saptamışlardır.

Aynı şekilde şizofreni yaygınlığı da toplumlar arasında fark göstermektedir. Bununla birlikte yaşam boyu hastalanma riski ortalama %o 11.9 olarak saptanmıştır. Bu da “şizofreni prevalansı %1’dir” dogması ile uyumludur.

Şizofreni, erkekler ile kadınları eşit oranda etkilememektedir. Median erkek kadın oranı 1.4:1 olarak saptanmıştır (4,5).

2.3. Risk Etmenleri

2.3.1. Beslenme: Prenatal beslenme azlığı şizofreni için bir risk etmenidir. İkinci Dünya Savaşı sırasında Hollanda “*hongerwinter*” döneminde ve Çin’de Kültürel Devrim döneminde in utero olan bireylerde artmış şizofreni oranları saptanmıştır. 3. trimesterde maternal homosistein artışı ve D vitamini azalışı şizofreni ile ilişkili olası risk faktörleridir (4,5,6).

2.3.2. Enfeksiyon: Günümüzde prenatal karşılaşma sonrası şizofreni riskinin arttığı gösterilen etmenler; influenza, rubella, T. Gondii’dir. HSV tip II için çelişkili bulgular mevcuttur (4).

2.3.3. Gebelik ve Doğum Komplikasyonları: Gebelik ve doğum komplikasyonlarının artmış şizofreni riski ile ilişkisi anlamı ancak orta düzeyde bulunmuştur (OR=2). Riski arttıran etmenler; antepartum kanama, diabetes mellitus, rh uyuşmazlığı, pre-eklampsi, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çevresi, uterus atonisi, asfiksi ve acil sezaryen operasyonu olarak bulunmuştur (5).

2.3.4. İlerlemiş Paternal Yaş: Birçok çalışma ilerlemiş paternal yaş ile şizofreni ilişkisini ortaya koymuştur. Bu ilişki, aile öyküsünde şizofreni olan bireylerde

saptanmamıştır. Bu bulgu artan yaşla beraber spermdeki de novo mutasyonların artışının şizofreni riskini arttırdığı düşüncesini oluşturmuştur (7).

2.3.5. Şehir Yaşamı, Göç, Sosyal Çevre Maruziyeti: Doğum yeri ve şizofreni arasındaki ilişki güçlü bir şekilde gösterilmiştir. Hollanda ve Danimarka’da yapılan toplum temelli çalışmalar; şehirde doğumun kırsalda doğuma göre relatif riski 2.4 kat arttırdığını göstermiştir. Bu bulgu, doğum yerinin risk belirleyici bir değişken olabileceğine işaret etmekte ise de şehirde doğan kişiler, yüksek sıklıkla yine şehirde yetiştirildikleri için pre ve perinatal faktörlerle ileri yaş çocuklukta faktörlerin, bu risk artışındaki sorumluluklarının birbirlerinden ayırt edilmesi güçtür (6).

Göçün şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu artmış risk birinci ve ikinci nesillerde görülmektedir.

Çocukluk çağı travmasının şizofreni ile ilişkisi tartışmalıdır. Çocukluk çağı travmasının artmış psikotik bozukluk sıklığı ile ilişkisi olasıdır (6).

Şehir yaşamı ve göç ile şizofreni ilişkisi açısından yapılan biyolojik araştırmalar olumsuz sonuçlanmıştır. Bu durum, çevresel etmenlere dikkati yönlendirmiş ve çalışmaların sosyal biyoloji alanına kaymasına neden olmuşlardır (6).

2.3.6. Sosyoekonomik Düzey: Şizofreni ekonomik düzeyi düşük sınıflarda daha sık görülmektedir. Bu durumu açıklayan iki kuram geliştirilmiştir. Birinci kurama göre ekonomik düzeyi düşük bireyler, enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği ve stresle başetmede toplumsal desteğin zayıf olması gibi yaşadıkları olumsuz koşullar nedeniyle şizofreniye yatkın hale gelmektedir. İkinci kurama göre ise, genetik yapıda şizofreniye yatkınlık taşıyan bireylerde, şizofreninin kuşaklar boyunca yeti yitimi oluşturması nedeniyle alt sınıflara doğru bir kayma olmaktadır (6,7).

2.3.7. Kannabis: Kannabise artmış maruziyet, şizofreni geliştirme riskini arttırmaktadır (5,7). Şizofreni hastalarında yapına çalışmalar %43 – 51 oranlarında kannabis kullanımı olduğunu göstermiştir. Kannabis kullanımı ile tüm psikotik bozuklukların ortaya çıkma olasılığı oranı (odds ratio) 1.4-2.1 arasında bildirilmektedir (7).

2.4. Tanı

Günümüzde şizofreni tanısı sıklıkla DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre konmaktadır (8,9).

Tablo 1: Şizofrenide DSM-IV tanı ölçütleri:

<u>A-Karakteristik Belirtiler:</u> 1 aylık sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının bulunması: 1 - sanrılar 2 - varsanılar 3 - dezorganize konuşma 4 - ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış. 5 - negatif belirtiler, yani duygusal donukluk, aloji ya da avolasyon Not: Sanrılar saçma (bizar) ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir. <u>B-Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu:</u> İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. <u>C-Süre:</u> Belirtiler en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle kendini gösterir. <u>D-Şizoaffectif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması.</u> <u>E-Madde kullanımının ve genel tıbbi durumun dışlanması.</u> <u>F:Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi:</u> Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılar varsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

Daha az sıklıkla ICD-10 ölçütleri de kullanılabilmektedir (10);

Tablo 2: Şizofrenide ICD-10 tanı ölçütleri:

ICD-10

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insan üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B- Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enکوherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor.

Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için:

A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

2.5. Etiyoloji

Şizofreni; nöro-gelişimsel ve nöro-dejeneratif süreçlerin bir arada olduğu heterojen bir hastalık kümesidir. Bu nedenle şizofreni etiyojisini açıklayacak tek bir faktör aramak gerçekçi değildir. Aşağıda etiyojik faktörler incelenmiştir (1,2,3).

2.5.1. Kalıtım

Aile araştırmaları, anne ya da babadan herhangi biri hasta ise çocuklarda hastalık riskinin %12.5 -13.8; hem anne hem de baba hasta ise bu riskin %35 – 46 olduğunu göstermişlerdir. Anne ve babanın sağlıklı, kardeşlerden birinin hasta olması durumunda kardeşlerde şizofreni riski %6.7 – 8.2 olarak bulunmuştur. Yakın akrabalar arasındaki hastalanma riski normalden 7 – 10 kat fazladır. Bir hastanın birinci derece akrabalarında şizofreni görülme riski %3 – 10 olarak saptanmıştır (11).

İkiz çalışmaları bu noktada önemlidir. Eş hastalanma oranları tek yumurta ikizlerinde %31 – 78, çift yumurta ikizlerinde ise %12 – 28 olarak bildirilmiştir. Kalıtlabilirlik %41 – 90 arasında hesaplanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine oranla eş hastalanma oranının çok yüksek olması, şizofrenide kalıtımın etkisini desteklemektedir (12,13,11).

Evlat edinme çalışmalarında, öz anne babası şizofreni hastası olan evlat edinilmiş çocuklarda psikotik bozukluklar spektrumu hastalıkları, öz anne babası şizofreni hastası olmayan evlat edinilmiş çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, öz anne babası şizofreni hastası olmayan ancak kendisini evlat edinen ailede şizofreni hastası olan çocuklarda şizofreni geliştirme riski artmamaktadır (19,12,21).

Şizofreni genetiği ile ilgili olarak en ilginç ve geçerli soru kalıtsal olarak aktarılanın ne olduğudur. Şöyle ki, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında tüm psikiyatrik hastalıklar artmamaktadır. Artan hastalıklar; psikotik bozukluklar, psikotik özellikli major depresif bozukluk, şizoid ve şizotipal kişilik bozukluklarıdır (19,20).

Şizofreni çok genli–çok etkenli kalıtım göstermektedir. Bu nedenle daha ziyade Mendelyen kalıtım ile ilgili bilgi veren bağlantı çalışmaları, şizofrenide çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmışlardır. İlişkilendirilen kromozomlar; 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q'dur (13,14, 15,11).

Şizofrenide birçok aday gen bulunmaktadır. Bunlardan şimdilik en güçlü kanıt değeri olanlar neurogylin – 1 (NRG-1) ve dysbindindir. Ayrıca; COMT, PRODH2, PCM1, PPP3CC, DTNBP1, DAOA/G72, AKT1, DISC1, GRM3 RGS4, CHRNA7, PIP5K ilgi odağı olan genlerdir. Bu alandaki bilgiler gün geçtikçe güncellenmektedir (16,17,18).

Yüksek risk grubu çalışmaları diğer bir ilgi odağıdır. Yüksek risk grubu ile bir ya da daha çok yakınında şizofreni olan bireyler tanımlanmaktadır. Şizofreni hastası olan anne babaların çocuklarında; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu sıklığında artış, dikkat, uzamsal işlem belleği, yürütücü işlevlerde azalma, amigdala, hippokampus ve üst temporal girusta küçülme, fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında yürütücü işlevler sırasında hipofrontalite, N – asetil aspartat / kolin oranında ve fosfomonoester düzeyinde azalma saptanmıştır.

2.5.2. Konvansiyonel ve Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide ilk görüntüleme çalışmaları bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılmışlardır. İlk saptanan bulgu lateral ventrikül dilatasyonudur. Bu durum özellikle şizofrenide kötü gidiş ile birlikte (22).

Manyetik rezonans çalışmalarında en tutarlı bulgular; lateral ve üçüncü ventrikülde dilatasyon, amigdala, hippokampus, parahippokampal girus dahil orta temporal lob girusu, üst temporal girusta hacim azalmasıdır. Birçok başka beyin bölgesinde değişiklikler gösterilmişse de bunlar daha az tutarlıdır (22).

Bu bulguların yeni başvuran hastalarda da olması, şizofreninin nöro-gelişimsel bir süreç olduğu hipotezini desteklemektedir.

Şizofrenide gri cevher üzerinde önemle durulmaktadır. Son yıllarda difüzyon manyetik görüntüleme (DTI) ile beyaz cevher anomalileri de saptanmıştır. Kortiko-kortikal ve transkallosal bağlantı bozuklukları psikopatoloji ve özellikle de bilişsel işlev bozukluklarını destekleyen bulgular olarak ortaya çıkmaktadırlar (23,24).

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri; fMRI, PET ve SPECT'ten oluşmaktadır. Beynin bölgesel kan akımı ve enerji metabolizmasının ölçümü beyin işlevselliğine ilişkin bilgi vermektedir. Fonksiyonel görüntüleme ile edinilen bilgiler hızla artmaktadır. Tüm çalışmalardaki en tutarlı bulgu *hipofrontalitedir*. Hipofrontalite; frontal loblarda azalmış kan

akımını ifade etmektedir. Bu azalma, istirahat hem de aktivasyon çalışmalarında bulunmuştur. Hem yeni tanı konmuş hem de kronik şizofreni hastalarında benzer bulguların saptanması yine nöro-gelişimsel bozukluk yönünde kanıt sunmaktadır (25).

Tekrarlayan çalışmalar, Wiskonsin Kart Eşleştirme Testi sırasında yapılan fMRI sırasında dorsolateral prefrontal kortikal aktivitede beklenen kan akımı artışının olmadığını göstermektedirler (26).

Frontal bölgelerle birlikte aktivite azalması, limbik sistem yapıları, talamus, bazal gangliyonlar ve serebellumda da saptanmıştır (24,25).

Görüntüleme çalışmaları, şizofreninin belirli beyin bölgelerinden kaynaklanan bir hastalık olduğu görüşünü değiştirmiştir. Artık şizofreni bir nöral döngü bozukluğu olarak kavramsallaştırılmaktadır. Örneğin basal gangliyonlar ve serebellum, frontal loblar ile bağlantı halindedirler. Bu durumda frontal lob disfonksiyonu, doğrudan bu iki bölgenin bozukluğunun bir sonucu olabilir. Ayrıca erken gelişimsel bir bozukluğun prefrontal dopaminerjik yolları bozarak prefrontal ve limbik disfonksiyona yol açıp şizofrenide görülen pozitif, negatif semptomlar ile birlikte bilişsel işlev bozukluğunu yaratabileceği öne sürülmüştür (23,24,25).

Görüntüleme çalışmaları, anterior singulat – basal gangliyon – talamokortikal yolağın pozitif semptomatolojiden; dorsolateral prefrontal yolağın ise negatif semptomatolojiden sorumlu olabileceğini göstermektedirler.

Manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları şizofreni hastalarının frontal loblarında N – asetil aspartat yoğunluğunda azalma saptamışlardır. Bu durum; frontal loblarda nöron ölümüne işaret etmektedir (27).

2.5.3. Post-Mortem Çalışmalar

Şizofreni hastalarında yapılan post-mortem çalışmalarda; kortikal ve hippocampal nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron sayısında azalma, hippocampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma, entorinal kortekste displazi saptanmıştır.

Önemli bir post-mortem çalışma bulgusu, şizofreni hastalarının beyinlerinde nöro-dejeneratif süreçlerde görülen gliozisin saptanmamasıdır. Bu durum, nöro-dejeneratif teoriden uzaklaşılmasında bir başka etmendir (28,29).

Şizofrenide nörogelişimsel modeli destekleyen diğer post-mortem bulgular nöral göç defekti ile ilgili olanlardır. Bunlar;

- Entorinal korteksin yüzeyel tabakalarında (tabaka 1 ve 2) azalmış hücre miktarı, tabaka 2’de bozulmuş gruplaşma ve yanlış tabakalarda gruplaşma olması,
- Prefrontal korteks ve singulat kortekste, entorinal kortekse benzer bulgular,
- Dorsolateral prefrontal korteks, hippocampus ve lateral temporal kortekslerde embriyonik alt plaka hücrelerinin yüzeyel tabakalarda azalması, derin tabakalarda artmasıdır (30).

2.5.4. Biyokimyasal Faktörler

Dopamin Hipotezi:

Klasik dopamin hipotezi, şizofreninin artmış dopaminerjik aktiviteden kaynaklandığını ileri sürer. Bu teorinin iki temel dayanağı vardır. İlki, dopamin reseptör antagonisti ilaçların şizofreni tedavisinde kullanılması; ikincisi de kokain, amfetamin gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran maddelerin psikotomimetik etkide bulunmalarıdır.

Dopamin hipotezi, subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda ise dopaminerjik aktivite azalması olduğunu öne görmektedir. Subkortikal hiperdopaminerjik durum pozitif semptomlara, prefrontal hipodopaminerjik durum ise negatif semptomlara neden olmaktadır. BOS’da homovanilik asit düzeyinde azalma ile prefrontal bilişsel işlev azalması arasındaki bağlantı gösterilmiş ve bunun azalmış prefrontal dopaminerjik aktivite ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (31,33,2,3).

Serotonin:

Klozapin ve diğer ikinci kuşak antipsikotiklerin hem serotonerjik hem de dopaminerjik reseptör afiniteleri, şizofrenide serotoninin yeniden ilgi odağı olmasını

sağlamıştır. Dopaminerjik ve serotonerjik yollar birbirleri ile yakından ilişkilidirler. Bu nedenle bu iki nörotransmitter aynı hipotezde yer alabilirler. Şizofreni hastalarında kortikal 5-HT_{2A} yoğunluğunda azalma, 5-HT_{1A} yoğunluğunda artma bulunmuştur (32,33).

Glutamat:

En önemli uyarıcı nörotransmitterdir. Bir NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidinin şizofreni benzeri bir duruma yol açması glutamata olan ilgiyi başlatmıştır. Çalışmalar, frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hippokampal alanlarda glutamaterjik aktivitede azalma bulmuşlardır. Şizofreni hipoglutamaterjik bir durum ise NMDA reseptör aktivitesinin arttırılması olumlu sonuçlar vermelidir. Gerçekten glisin kullanılarak yapılan ekleme çalışmalarında olumlu sonuçlar ortaya konmuştur (34,35).

Diğer: Noradrenalin, GABA, P maddesi, nörotensin, asetilkolin, nikotin diğer üzerinde çalışılan nörotransmitterlerdir (2,3).

2.6. Klinik Kavramlar

Şizofrenide kullanılan ilaç tedavileri ile amaçlanan “iyileşme”nin sağlanmasıdır. Peki şizofreni için “iyileşme” olası mıdır? Olası ise ne oranda “iyileşme” sağlanabilir? Şizofreni gibi heterojen bir hastalıkta hangi klinik özelliklerin düzelmesi “iyileşme” olarak tanımlanabilir? “İyileşen” hastaların işlevsellikleri ne oranda eskiye dönmektedir?

Yukarıdaki tartışma hem klinik çalışmalarda net tanımlamalar yapılması hem de tedavi hedeflerinin doğru belirlenmesi amaçlarıyla şizofrenide klinik kavramların olabildiğince net açıklanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak günümüzde halen birazdan açıklanacak olan kavramlar üzerinde uzlaşma bulunmamaktadır.

2.6.1 Yanıt (Response)

Bir hastanın yeni başlanan ya da kullanmakta olduğu ilaçtan faydalanması yanıt olarak tanımlanmaktadır. Şizofrenide hastalık şiddeti sıklıkla Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirilmektedir. Özellikle de PANSS en sık kullanılan ölçektir.

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar tüm hastalara uygulanabilir tek bir yanıt kavramının olası olmadığını göstermiştir (36). Buna bağlı olarak;

- Akut ya da tedavi direnci olmayan hasta grubunda PANSS ya da BPRS’de ilk ölçüme göre en az %50 azalma,
- Tedaviye dirençli hasta grubunda ise PANSS ya da BPRS’de ilk ölçüme göre en az %25 azalma yanıt olarak tanımlanmaktadır (36).

2.6.2. *Relaps*

Şizofreni kronik bir hastalıktır. Hastalık gidişi kişiden kişiye değişmekle birlikte hastaların çoğunda tipik olarak süreç içinde psikotik alevlenme ve takiben psikiyatrik hospitalizasyon görülmektedir (37,3).

Relaps sıklığı; bir sonraki remisyonun süre ve derecesini azaltmakta, yeti yitimini arttırmakta ve tedaviye direnci geliştiren faktörlerden biri olmaktadır. Aynı zamanda şizofreninin toplum üzerinde yarattığı ekonomik yükün büyük bölümü de psikotik alevlenme ve rehospitalizasyondan kaynaklanmaktadır. Bu nedenlerledir ki, relapsın önlenmesi, şizofrenide önemli bir tedavi hedefidir.

Relaps nedir?

Günümüze kadar birçok yazar relapsı farklı şekillerde tanımlamışlarsa da en kapsamlı relaps kavramını John Csernansky ortaya koymuştur (37,38,39). Bu tanıma göre relaps;

- Psikiyatrik hospitalizasyon,
- Psikiyatrik yardım gereksiniminde artma (klinik vizitlerinde artma, gündüz hastası olarak yatış v.b.),
- PANSS skorunda %25 ve üzerinde artış ya da PANSS skorunun 40 ve altında olduğu durumlarda 10 puanlık artış olması,
- Kendine zarar verme davranışı,
- Görüşmeci değerlendirmesinde anlamlı olduğu düşünülen suicidal ya da homisidal düşünce,

- Kişiyeye ya da nesneyeye yönelik şiddet içeren davranışta bulunma,
- CGI değışim skorunda 6 ya da 7 puan almaya neden olacak klinik kötüleşme kriterlerinden birini karşılamak olarak tanımlanmıştır.

Uzunlamasına yapılan geniş örneklemlili çalışmaları, şizofrenide ilk 12 – 18 ayda relaps oranını ortalama %30, ilk 5 yılda ise %80 olarak saptamışlardır. Bu yüksek oran relapsı önlemede düzenli ilaç kullanımının gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. İlaç uyumsuzluğu, madde kullanım bozukluğunun olması, çevresel stresler, hekim – hasta ilişkisinde uyumsuzluklar, sosyal desteğin az olması, ailede yüksek duygu dışavurumunun olması gibi etmenlerin relaps sıklığını arttırdığı bilinmektedir (40,41).

Relapsı önlemede ilk ve ikinci grup antipsikotik ilaç kullanımı halen tartışmalı bir konudur. İki grubu karşılaştıran meta analizler; amisülpirid, klozapin, olanzapin ve risperidon dışında diğeri ikinci kuşak antipsikotikleri birinci kuşağı üstün bulmamışlardır. Depo preparatların relapsı azalttığı tartışılmışsa da tedavi uyumsuzluğu, hem oral hem de depo preparat kullanan hastaları etkilediğı için gerçekten relaps üzerine etkisi bilinmemektedir. Özet olarak relapsı önlemede antipsikotik seçimi, hasta özelinde, yan etki profili dikkate alınarak yapılmalıdır (37).

2.6.3. *Semptomatik Remisyon*

Şizofrenide her alanda olan gelişmeler, şizofrenide remisyon kavramının net olarak tanımlanmasını gerektirmişlerdir. Bunu takiben 2003 yılında Şizofrenide Semptomatik Remisyon Çalışma Grubu kurulmuştur. Nancy Andreasen'in başında olduğu bu grup duygudurum ve anksiyete bozukluklarını, özellikle de major depresif bozukluğu, referans alarak çalışmalarını sürdürmüş ve 2005 yılında semptomatik remisyon kriterlerini (SR) yayınlamıştır (42).

Semptomatik remisyon (SR) kriterleri, 6 aylık süre boyunca, aşağıda belirtilen Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğı (PANSS) alt skorlarının tümünden 3 (hafif) veya daha az puan almak;

- Sanrılar (P1),
- Kavramsal dezorganizasyon (P2),

- Varsanısal davranış (P3),
- Duygulanımda küntleşme (N1),
- Pasif sosyal çekilme (N5),
- Spontanlık kaybı (N6),
- Manyerizm (G5),
- Olağandışı düşünce içeriği (G9) olarak belirtilmiştir.

2006 yılında van Os ve arkadaşları bu kriterlerin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmışlardır. Bunu takiben SR kriterleri kullanılarak çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

SR kriterleri kullanılarak yapılan uzunlamasına çalışmalar, ilk değerlendirmede SR’da olan hastalarda; daha iyi premorbid özellikler, daha iyi sosyal kognisyon, iyi tedavi uyumu, genç yaş, daha az komorbid madde kullanımı, daha az psikoterapi ve rehabilitasyon gereksinimi olduğunu saptamışlardır. Bir yıllık izlemde SR’nun %90 oranında sürdüğü, tedaviye uyumun arttığı, depresif semptomların ve sosyal kognisyonun iyileştiği saptanmıştır. Tedavi edilmemiş psikoz süresinin (DUP), daha iyi premorbid işlevselliğin, daha iyi sosyal kognisyonun, SR için yordayıcı olduğu bulunmuştur (44,45).

Semptomatik remisyon kavramı kullanılarak yapılan çalışmalarda, ilk episod şizofreni hastalarında remisyon oranları %23.6 – 48 olarak saptanmıştır. Çoklu episod hastalarında ise bu oranlar %22 – 55 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, şizofreni hastalarında remisyonun ulaşılabilir ve gerçekçi bir hedef olduğunu göstermektedir (45,46).

Semptomatik remisyon kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalar, semptomatik remisyonunda olan hasta grubunda sosyal ve mesleki işlevselliğin daha iyi olduğunu, daha düşük doz antipsikotik kullanımı gerektiğini, daha az sıklıkla ekstrapiramidal sistem yan etkisi görüldüğü, nörokognitif test performansının daha iyi olduğunu göstermiştir (46,47).

Tüm bunlarla beraber, şizofrenide semptomatik remisyonun, yukarıda belirtilen olumlu özelliklerin nedeni mi yoksa yine onlar gibi bir sonuç mu olduğu bilinmemektedir.

Bir diğer ilgi alanı işlevselliktir. Her ne kadar SR ile sosyal ve mesleki işlevsellik arasında bağlantı bulunmuşsa da longitudinal çalışmaların ilk değerlendirme basamaklarında

da işlevselliğin diğer hastalara oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir (44,46). Bu durumda işlevsellik mi semptomatik remisyonu yordamaktadır yoksa semptomatik remisyona mu işlevselliği yordamaktadır, bilinmemektedir. Bu nedenlerle, şizofreni gibi kompleks ve heterojen bir hastalığın iyileşmesini – remisyonunu değerlendirmek için aşık klinik göstergelerin düzelmesi yanı sıra işlevsellik ile bilişsel işlev düzelmesinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bugüne kadar SR’da olan ve olmayan hastaların nörokognitif testlerinin kapsamlı olarak karşılaştırıldığı yalnız bir çalışma bulunmaktadır (49). Bu çalışmada SR’da olan ve olmayan hastalar arasında hemen tüm bilişsel alanlarda anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmasının kesitsel olması, biliş – remisyona arasında nedensellik ilişkisi kurulmasını güçleştirmektedir. Bunun yanı sıra, hastalar eğitim durumu açısından eşleştirilmemişlerdir. Ayrıca hastalardaki komorbidite göz önünde bulundurulmamış ve komorbid psikiyatrik hastalıkların, şizofrenide bilişsel işlevler üzerine olan etkisi değerlendirilememiştir.

Nörokognitif testleri daha kısıtlı olarak EuroCog bataryası ile değerlendiren Eberhard ve arkadaşları (89) yalnız iki alanda test performansının SR’da olan hastalarda daha iyi olduğunu saptamışlardır. İki grup arasında anlamlı fark olmaması çalışmalarının uzunlamasına olan bölümünde bilişsel işlevleri değerlendirmekten vazgeçmelerine neden olmuştur.

Bu noktada denebilir ki, günümüzde şizofrenide semptomatik remisyona ile bilişsel işlevler arasındaki bağlantıyı, tüm karıştırıcı faktörlerle birlikte inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışma ile amaçlanan bu eksiğin giderilmesi amaçlamıştır.

2.6.4 Tedaviye Direnç

Tedaviye dirençli şizofreni, bu hastalığı tedavi edenlerin en çok zorlandıkları konulardandır. İkinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmasını takiben şizofreni tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bununla birlikte şizofreni hastalarında tedaviye direnç halen %20 – 30 hatta bazı yazarlara göre %50 – 60 oranında görülmektedir (50).

Yapılan çalışmalarda tedaviye direncin, erkeklerde daha sık olduğu, hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu, premorbid psikososyal işlevselliğin daha kötü olduğu, daha sık hospitalizasyon gereksinimi olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye direnci etkileyebilecek diğer faktörler; pozitif ya da negatif semptomatolojinin baskın olması, depresyon birlikteliği, madde kullanımı birlikteliği, fiziksel hastalıklardır. Tüm bunların hastalık gidişi üzerindeki olumsuz etkisi gösterilmişse de tedaviye direnci belirlemedeki rolleri kanıtlanamamıştır (3,50).

Tedaviye dirençli şizofrenide kanıt değeri en yüksek ilaç klozapindir (55). Birinci kuşak antipsikotiklere üstünlüğü kanıtlanmış olmasına rağmen klozapinin ikinci kuşak antipsikotiklerle karşılaştıran çalışmaların sonuçları değişkendir. Leucht ve arkadaşları, birinci ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştırdıkları bir meta-analizde klozapini, diğer ikinci kuşak antipsikotiklerden üstün bulmuşlardır (1,2,3,51,52,53,55).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının %30'u klozapine yanıt vermemektedir. Bununla birlikte başka bir %30'luk grup yalnızca kısmi yanıt vermektedir. Bu hastalarda şizofreni tedavi kılavuzları farklı ekleme tedavileri önermekle birlikte henüz birbirine üstünlüğü kanıtlanmış bir tedavi kombinasyonu bulunmamaktadır (55,57).

Tedaviye direnç, en kapsamlı olarak 1988 yılında Kane ve arkadaşları tarafından yapılmış olan ünlü klozapin çalışmasında tanımlanmıştır. Bu çalışmada, öncesinde agranülositoz nedeni ile piyasadan kaldırılan klozapinin yeniden kullanıma girmesi için çok katı kriterler belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3:

Kane Ölçütleri (51)
<i>Klinik Öykü</i>
- Son 5 yıllık süre içinde işlevselliğin iyi düzeyde olduğu herhangi bir dönemin olmaması, - Son 5 yıllık süre içinde en az iki farklı sınıftan, üç antipsikotik ilaçla, en az altı haftalık, - Günlük 1000 mg klorpromazine eş değer dozda 3 dönem antipsikotik alınmış olmasına rağmen belirgin düzelme olmaması,
<i>Kesitsel</i>
- BPRS toplam puanının 45 ve üstü olması, - BPRS'nin şu maddelerinden en az ikisinden 4 ve üzeri puan almak: kavramsal dezorganizasyon, şüphecilik, varsanısal davranış, alışılmışın dışında düşünceler, - CGI puanının 4 ve üzerinde olması,
<i>İleriye Yönelik</i>
Haloperidol tedavisi ile (10-60 mg/gün) toplam BPRS puanında %20'nin altında azalma olması, BPRS puanının 35 ve altına, CGI puanının 3 ve altına düşmemesi.
CGI: Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği, BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

Kane ve arkadaşları tarafından ortaya konan bu kriterler oldukça katı ve günlük pratikte uygulanması güç oldukları için birkaç açıdan eleştirilmiştir. İlk olarak günlük 1000 mg klorpromazin eş değer dozu çok yüksek bir dozdur. İkinci olarak, hastanın tedaviye dirençli olup olmadığına karar vermeden önce 2 farklı gruptan 3 antipsikotik ilaç kullanmış olma gerekliliği tartışmalıdır. Çünkü tedaviye direnç kavramının ortaya konduğu bu çalışmada, haloperidol tedavisine yanıt oranı %3 ve klorpromazine yanıt oranı %4 olarak bulunmuştur. Bu durum geçmiş tedavilere yönelik yalnızca 2 antipsikotik ilacın tedavi yanıtını değerlendirmede yeterli olabileceğini göstermektedir. Öncesinde 2 antipsikotik ilaca

yeterli yanıt vermeyen hastaların diğer bir antipsikotik ilaca yanıt verme olasılığı %7'nin altındadır (53).

5 yıllık süre içinde işlevselliğin iyi düzeyde olmaması kriteri de, erken dönemde tedaviye direnci saptama ve hızlıca klorzapine geçiş yapma olasılığını engellediği için eleştirilmiştir (54).

Dünyada kullanılan şizofreni tedavi kılavuzlarında daha esnek bir tedaviye direnç tanımı kabullenilmiştir. Buna göre; iki ya da üç antipsikotik ilacın 400-600 mg/gün klorpromazine eş değer dozda 4-6 hafta kullanımı sonrası yanıt alınamıyorsa tedaviye direnç geliştiği kabul edilmektedir (2,3,54,50).

Tedaviye direnci belirlerken göz önünde bulundurulması gereken faktörler;

- Tanının gözden geçirilmesi,
- Madde kullanım bozukluğu komorbiditesinin değerlendirilmesi,
- Duygudurum bozuklukları komorbiditesinin değerlendirilmesi,
- Anksiyete bozuklukları komorbiditesinin değerlendirilmesi,
- Tedaviye uyumun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren tedaviye direnç geliştiren olguların, içgörülerı sınırlı, suısid ve kendine zarar verme riskleri daha yüksektir. Bu grup hastada daha hızlı klorzapine geçiş düşünölmeli, psikososyal müdahaleler daha erken dönemde devreye sokulmalıdır (3,50,53).

2.7. Şizofrenide Bilişsel İşlevler

Biliş – kognisyon sözcüğü Latince “cognoscere” kökünden türemiştir. Bu anlamda bilme, kavramsallaştırma, tanıma anlamlarına gelmektedir (56). Bilişsel işlevler dediğimizde; hafıza, bağlantılandırma, kavram oluşumu, dil, dikkat, algılama, eyleme geçme – eylem seçimi, problem çözme, zihinsel imge oluşumu, düşünme, duygu tanınması – işlemlenmesi gibi bizi diğer memelilerden ayıran yüksek evrimsel işlevleri anlamaktayız.

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun önemi Kraepelin ve Bleuler döneminden bu yana bilinmektedir. Kraepelin, bellek ve yüksek işlevlerde bozulmanın hastalıkta ön planda olduğunu ve bu durumun frontal – temporal bölge anomalilerine ikincil olarak ortaya çıktığını düşünmüştü. Yalnızca klinik gözlemlerine dayanarak yaptığı çıkarsamalar sonucunda bugün halen odak noktası olan bilişsel işlev bozukluklarının bu hastalıktaki merkezi yerini ortaya koymuştu (2,3).

Bu alanda ilk modern adım, 1945 yılında Rappaport ve arkadaşları tarafından Psikolojik Tanısal Testler başlıklı iki ciltlik bir çalışmanın yayınlanmasıdır. Bu çalışmada Rappaport, kronik şizofreni hastalarını tanımlarken, yeni bilgiler öğrenme, soyutlama yetisi ve zihinsel işlevlerin daha ayrıntılı etkinliklerinde güçlük yaşamalarının yanı sıra, bu hastaların en büyük yetersizliklerinin yargılama, dikkat, yoğunlaşma, planlama yetisi ve ön görebilme yetisi ile ilgili olduğunu belirtmiştir. Bu bulguları psikanalitik olarak yorumlamış olsalar da Rappaport grubunun deneysel verileri bugünün verileri ile uyumludur (2,3).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğuna son yıllarda ilginin bu kadar artmış olması, bu bozukluğun sosyal – mesleki – akademik işlevselliğin en önemli yordayıcısı olmasındandır. Şizofrenide hastalık gidişini en önemli belirteçlerinden birinin de bilişsel işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir (57,58,59).

Yürütücü işlevler, sözel akıcılık, bilgi işleme hızı ve dikkat en çok etkilenen öğelerdendir. Bu işlev bozukluklarının şizofreni için farklı endofenotipler tanımlayabileceği düşünülmüşse de şu ana kadar yapılan çalışmalar yetersizdir (60).

Şizofreni hastalarının yakınlarında da belirli ölçülerde bilişsel işlev bozukluğu saptanmıştır (61).

Afektif bozukluklara psikotik semptomların eklendiği durumlarda bilişsel işlev bozukluğu kötüleşmektedir. Bu bulgu, hastalıklar arası örtüşmeye dikkat çeken Kraepelinian model ile uyumludur (62,63).

Şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğu diğer psikiyatrik hastalıklardan daha şiddetli olmasına rağmen şizofreni için özgül – tanımlayıcı bir bilişsel test henüz mevcut değildir (63).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğu hastalığın hangi evresinde başlamaktadır?

Kraepelin, progresif bir bilişsel bozulmadan bahsetmiştir. Bleuler böyle bir progresif gidişin şizofreni hastalarında daha nadir olduğu, bellek ön planda olmak üzere bilişsel işlev bozukluğunun stabil seyrettiğini öne sürmüştür (1,2,3).

Nöro-gelişimsel – nöro-dejeneratif süreç ikilemi açısından ele alındığında, günümüzde şizofreninin daha çok bir nöro-gelişimsel hastalık olduğu ve hastalığın in utero nöron migrasyon kusuru ile bağlantılı olduğu göz önüne alınırsa, şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun hastalık başından itibaren var olması beklenir (64,65).

Şizofrenide bilişsel işlevleri uzunlamasına olarak izleyen çalışmalar, Szöke ve arkadaşları tarafından önemli bir meta-analizde değerlendirilmiştir (60). Hafıza, yürütücü işlevler ve dikkat, meta-analize giren 53 çalışmanın tümünde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, diğer çalışmalarla uyumlu olarak şizofreni hastalarında progresif bir bilişsel işlev kaybı saptanmamıştır. Hatta bazı alt testlerde zamanla düzelme saptansa da bu durum, bilişsel iyileşmeden ziyade öğrenme etkisi ile açıklanmıştır.

Bilişsel işlev bozukluğu, şizofreninin başlangıç döneminden bu yana varsa ilaçların bilişsel işlevleri düzeltme etkisi nelerdir?

Tipik antipsikotik ilaçların kullanılmasını takiben şizofrenide pozitif semptomlar kontrol altına alınmaya başlanmıştır. Negatif semptomları azaltmak daha güç olmuştur. Ancak bu kuşak antipsikotiklerle yapılan bilişsel işlev çalışmaları, tipik antipsikotiklerin bilişsel işlev bozukluğunu düzeltmediğini göstermişlerdir (57,66).

İkinci kuşak antipsikotiklerin, özellikle klozapinin, birinci kuşak antipsikotiklerle bilişsel işlevler açısından karşılaştırılması Woodward ve Meltzer tarafından yapılan bir meta-analizde sunulmuştur. Buna göre ikinci kuşak antipsikotikler, birinci kuşağa göre bilişsel işlevler üzerinde olumlu etki göstermektedirler. İyileşme özellikle öğrenme, bilgi işleme hızı, dikkat ve sözel akıcılıkta saptanmıştır (57).

Bu meta-analizde dikkat edilmesi gereken üç nokta vardır. İlki, karşılaştırılan ikinci kuşak antipsikotiklerin (klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon) tüm grubu kapsamadığı, ikincisi her ilacın farklı bir bilişsel alt birimi düzelttiği, üçüncüsü de bu düzelme etkisinin hafif – orta boyutta olduğudur.

İki grup ilaç arasında ne tür farklılıklar bu iyileşmeye neden olabilir?

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olası olumlu etkileri;

- Prefrontal korteks ve hippokampusta artmış dopamin ve asetilkolin salınımı,
- 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₆ reseptör antagonizması,
- 5-HT_{1A} reseptör uyarımı nedenleriyle olabilir.

Artmış dopamin salınımı D₁ ve D₃ reseptör uyarımı aracılığıyla, artmış asetilkolin salınımı M₁, M₄ ve alfa-7 nikotinik asit post-sinaptik reseptör uyarımı aracılığıyla bilişsel işlevleri düzeltiyor olabilir (67,68).

3. YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmaya hasta alımı Ekim 2010 – Ocak 2011 tarihleri arasında yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikoz polikliniğinde izlenmekte olan hastaların poliklinik kayıtları ve psikoz poliklinik dosyalarından telefon numaralarına ulaşıldı. Psikoz poliklinik dosyalarında DSM-IV-TR şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan hastalar çalışma için davet edildi. Psikoz polikliniğinde izlenen diğer hasta grupları – şizoafektif bozukluk, sanrısız bozukluk, şizofreniform bozukluk, psikotik bozukluk başka türlü adlandırılmayan , eş tanı mental retardasyon – çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) DSM IV-TR'ye göre Şizofreni tanı kriterlerini karşılamak
- 2) 2 yıldır Şizofreni tanısı ile izleniyor olmak
- 3) 18-60 yaşları arasında olmak
- 4) Nörolojik ya da majör medikal hastalığı olmamak
- 5) Son 3 ay içerisinde nöropsikolojik testlere katılmamış olmak
- 6) Son 1 ay içinde alkol madde kötüye kullanım bozukluğu kriterlerini karşılıyor olmamak
- 7) Son 6 ay içinde EKT almamış olmak
- 8) Son 2 ay içinde tedavi değişikliği yapılmamış olması

Çalışmaya dahil edilen hastalar, semptomatik remisyonunda olan ve olmayan olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Semptomatik remisyonunda olmayan grup, kendi içinde, tedaviye dirençli olan ve olmayan olarak iki ayrı gruba ayrıldı.

Semptomatik Remisyondaki Olguların Tanımı:

PANSS sanrılar (P1), kavramsal dezorganizasyon (P2), varsanısal davranış (P3), duygulanımda küntleşme (N1), pasif sosyal çekilme (N5), spontanlık kaybı (N6), manyerizm (G5), olağandışı düşünce içeriği (G9) alt skorlarının tümünden 3 (hafif), 2 (minimal) ya da 1 (yok) almak koşulu. Son 6 ay içinde öyküde relaps ve yatış olmaması.

Relaps tanımı için Csernansky relaps kriterleri kullanılmıştır (37).

Tedaviye Dirençli Olguların Tanımı:

Klinik Öyküde (tıbbi kayıtların gözden geçirilmesi, hastadan ve yakınlarından bilgi alınması): 2 farklı antipsikotik kullanımının en az 6 hafta süreyle 400-600 mg/g dozlarda kullanımına rağmen yanıt alınamaması.

Kesitsel Değerlendirmede: Toplam PANSS skorunun 80 ve üzerinde, CGI puanının en az 4 ve üzeri olması, semptomatik remisyon kriterlerini karşılamıyor olma.

Tedaviye dirençli olguların kesitsel tanımlanması, yeterli doz, süre ve sayıda ilaç kullanımının dışında şimdiki zamanda hastalık durumunun değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu tanım için çeşitli öneriler olmakla birlikte bu çalışmada, Klozapin ve Risperidon Güçlendirme Çalışma Grubunun (CARE) tanımladığı PANSS skorunun 80 ve üzerinde olması ile CGI skorunun 4 ve üzerinde olması gereklilikleri kullanılmıştır (69).

Çalışmaya 124 şizofreni hastası alındı. Bu hastalardan biri nöropsikolojik testleri yapılamadığı için, bir diğeri de akut alevlenmede olduğu için çalışma dışında bırakıldı. Böylece toplan 122 hasta değerlendirildi.

3.2. Araçlar

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonu Başkanlığından izin alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve yazılı onam alındı.

Tüm hastalara tanı ve komorbiditenin saptanması amacı ile yapılandırılmış klinik görüşme – SCID - I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Araştırma Versiyonu) (70) uygulandı. Hastalara ek olarak belirti şiddetini ve semptomatik remisyonda olup olmama ile tedaviye dirençli olup olmamayı belirlemek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), hastalık şiddetini belirlemek için Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (CGI), eş tanı depresyon varlığını ve şiddetini saptamak için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, yaşam kalitesini değerlendirmek için Heinrichs Şizofreni Hastaları için Yaşam niteliği Ölçeği, antipsikotik ilaç yan etkilerini değerlendirmek için Simpson Angus Ölçeği, Barnes İlaça Bağlı Akatizi Ölçeği ve Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIMS) uygulandı.

Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (CGI):

Çalışmada bu ölçeğin hastalık şiddetin alt birimi kullanılmıştır. 1 (normal, hasta değil) – 7 (çok ağır hasta) arası puanlama yapılmıştır. 3 (hafif düzeyde hasta), semptomatik remisyon için sınır kabul edilmiştir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

1987 yılından bu yana kullanılan PANSS, Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (71). Türkçe geçerlik – güvenilirlik çalışması yapılmıştır (72). 7 pozitif belirti, 7 negatif belirti, 16 genel psikopatoloji alt ölçümü ile toplam 30 maddeden oluşmaktadır. PANSS ile son 1 hafta içindeki belirtiler değerlendirilir, 1 (hafif) – 7 (çok ağır) arası puanlanır. Bu çalışmada PANSS için yarı yapılandırılmış klinik görüşme (SCI-PANSS) uygulanmıştır.

PANSS: Pozitif Belirtiler Ölçeği; Sanrılar (P1), Düşünce Dağınıklığı (P2), Varsanılar (P3), Taşkınlık (P4), Büyüklük Duyguları (P5), Şüphecilik/Kötülük Görme (P6) ve Düşmanca Tutumu (P7), Negatif Belirtiler Ölçeği; Duygulanımda Küntleşme (N1), Duygusal İç Çekilme (N2), İlişki Kurmada Güçlük (N3), Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme (N4), Soyut Düşünme Güçlüğü (N5), Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasını Kaybı (N6) ve Stereotipik Düşünmeyi (N7), Genel Psikopatoloji Ölçeği; Bedensel Kaygı (G1), Anksiyete (G2), Suçluluk Duyguları (G3), Gerginlik (G4), Manyerizm ve Vücut Duruşu (G5), Depresyon (G6), Motor Yavaşlama (G7), İşbirliği Kuramama (G8), Olağandışı Düşünce İçeriği (G9), Yönelim Bozukluğu (G10), Dikkat Azalması (G11), Yargılama ve İlgörü Eksikliği (G12), İrade Bozukluğu (G13), Dürtü Kontrolsüzlüğü (G14), Zihinsel Aşırı Uğraşı (G15) ve Aktif Biçimde Sosyal Kaçınmayı (G16) içerir.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği:

Özgül olarak Şizofrenide depresyonu saptamak için 1993 yılında Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türkçe geçerlik – güvenirlik çalışması yapılmış bir ölçektir. Son 2 haftalık süreçte olan depresif bulguları sorgular (73,74).

Heinrichs Şizofreni Hastaları İçin Yaşam Niteliği Ölçeği:

1984 yılında Heinrichs ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan bu ölçeğin Türkçe geçerlik – güvenirlik çalışması mevcuttur. Yarı yapılandırılmış bir görüşme şeklinde uygulanan bu ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0 ile 6 arasında puanlanır (75).

Bu maddeler;

- Kişilerarası İlişkiler
- Mesleki Rol
- Ruhsal Bulgular
- Kişisel Eşya/Faaliyet olarak 4 alt bölüme ayrılarak puanlanmaktadır.

Akil Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği – Kısaltılmış Türkçe Formu:

Amador ve arkadaşları tarafından 1993 yılında üretilmiştir. Pozitif ve negatif semptom taramayı takiben, ruhsal bozukluğun farkında olma düzeyi, ilaç tedavisinin etkilerinin farkında olma düzeyi, ruhsal bozukluğun sonuçlarının farkında olma düzeyi, son olarak ta özgül semptomun ya da semptomların farkında olma düzeyi ile bu semptomların neye atfedildiği sorgulanır. Her bir madde şimdi ve geçmiş olmak üzere iki kere puanlanır. 0 (değerlendirilemedi) – 1 (farkında) – 3 (kısmi) – 5 (farkında değil) olarak puanlama yapılır. Ara puanları vermek görüşmeciye bırakılmıştır. Bu ölçekte geçmişten kastedilen herhangi bir önceki dönemdir (76,77).

Simpson Angus Ölçeği (SAS-Simpson Angus Scale):

Yürüyüşteki parkinsoniyen değişiklikler, rijidite, glabella refleksi, tremor, salivasyon artışı ve akatizi puanlamaları yapılır. Ekstrapiramidal sisteme ait yan etkileri değerlendirmeye yarayan bir ölçektir. Toplam 10 maddesi vardır (78).

Barnes İlaça bağlı Akatizi Ölçeği (Barnes Drug-Induced Akathisia Rating Scale):

İlaça bağlı oluşan akatiziyi değerlendirmek için ölçektir. Gözleme dayanan derecelendirme, kişinin öznel değerlendirmesi ve akatizinin kişiye verdiği rahatsızlık puanlanır (79).

Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIMS-Abnormal Involuntary Movement Scale):

Yüz, ağız çevresi, çene, dil, ekstremiteler ve gövdedeki diskinezi, distoni türü hareket bozukluklarını derecelendirmeye yarar. Genel değerlendirme ile kişinin buna bağlı yaşadığı rahatsızlık da sorgulanır (80).

3.3. Nöropsikolojik Testler

Tüm hastalara araştırmacı ve uzman psikolog tarafından bilişsel işlevleri değerlendirmek amacı ile nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test), Wiskonsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test), Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test), Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Word Association Test), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams), Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test), Stroop Testi, İz Sürme Testi (Trail Making Test), Kategori Akıcılık Testi, Sayı Sembol Testi (Digit Symbol).

Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test):

Testin orijinal formu Rey tarafından 1958 yılında geliştirilmiştir (81). Bu test, kısa süreli belleği, sözel öğrenmeyi, belirli bir süre sonra ve arada diğer aktiviteler yapıldıktan sonra bilgi geri çağırmayı ve deklaratif belleğin bir bileşeni olan tanıma – rekognisyon belleğini ölçer. Beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen bir listenin ardından 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmıştır (82). Bu çalışmada için değerlendirmede, 1. denemede, 5. denemede ve 5 denemede toplam hatırlanan sözcük sayısı ile 20 dakika sonra doğru hatırlanan sözcük sayısı, toplam doğru ve yanlış tanınan sözcük sayısı ile hesaplanan diskriminasyon puanı dikkate alınmıştır.

Wiskonsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test):

Heaton ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilmiş, 1998 yılında Türkçe geçerlik - güvenilirliği yapılmıştır. Bu testin amacı, soyutlamayı ve alınan geri bildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı yani bilişsel esnekliği test etmektir. Yürütücü işlevleri

(executive functions) ölçmektedir. WKET'nin frontal lob işleyişine duyarlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (83). Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Ekranda dört adet anahtar kart bulunur. Yanıt kartlarında anahtar kartlara benzeyen ama renk, geometrik form ve sayı olarak farklı şekiller bulunur. Katılan kişiden yanıt kartlarını birer birer anahtar kartlardan biriyle eşleştirmesi istenir. Her eşleştirmeden sonra “doğru” ya da “yanlış” şeklinde geribildirim verilir. Kişiden önce renge göre eşleştirme yapması beklenir. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekile daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleme yapılması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur. Altı kategori ya da 128 deneme tamamlanana dek sürdürülür. Bu çalışmada, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru kart sayısı, hata sayısı ve perseverasyon (hatalı olduğu geribildirimine rağmen aynı eşleştirme ilkesinde ısrar etme) yüzdesi dikkate alınmıştır.

Sayı Dizisi Testi (Digit Span):

WAIS-R'ın (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised) bir alt ölçeğidir. İleriye ve geriye doğru sayıların sıralanması ile iki bölüm şeklinde uygulanır (83). Bu çalışmada her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı kullanılmıştır.

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Oral Word Association Test):

Kişilerin düşüncelerini organize edip, davranışı sürdürebilmeyi ölçen bir testtir. Aynı zamanda konsantrasyon becerisinin de bir ölçüsüdür, sözel işlevler ve dil becerilerinin değerlendirilmesini de sağlar. Testin uygulanması sırasında deneklerden bir dakika içinde belirli harflerle başlayan, özel isim olmamak kaydıyla olabildiğince fazla sayıda sözcüğü sıralaması istenir. Bu test üç farklı harfle tekrarlanır. Her defasında sıralanan sözcük sayılarının toplamı değerlendirmeye alınır. Testin İngilizce şeklinde FAS harfleri kullanılmaktadır. Bu harfler İngilizce'de kullanılan harflerin kullanım sıklığına göre belirlenmiştir. İlk aşamada daha sık frekansta kullanılan bir harf, ikinci aşamada görece daha az sıklıkta kullanılan bir harf ve en son aşamada daha az sıklıkta kullanılan bir harf kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (84). Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı ve perseverasyon sayısı dikkate alınmıştır.

İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams):

Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. İşleyen belleği (working memory) değerlendiren bir testtir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur. Bu çalışmada, doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılmıştır (85,86,87).

Görsel Kopyalama Testi (Visual Reproduction Test):

Wechsler Bellek Skalasının bir alt testidir. Hastaya sırayla 4 şekil gösterilir ve boş bir kağıda bu şekilleri kopyalaması istenir. 2 şekil bir süre sonra kopyalanır. Görsel bellek değerlendirilir (83). Bu çalışmada, hemen hatırlama ve geciktirilmiş hatırlama dikkate alınmıştır.

Stroop Testi:

Stroop testi enterferansa (uygun olmayan cevap eğilimi) karşı koyabilmeye duyarlı bir testtir. Farklı renklerle yazılmış sözcüklerin renklerinin tanımlanması, renkleri ifade eden sözcüklerin farklı renklerle basıldığında hangi renkle basıldığının ayırt edilmesi ilkesine dayanır. Bu durum John Ridley Stroop tarafından 1935 yılında tanımlanmış ve “stroop etkisi” adı verilmiştir. Son aşamadaki yavaşlamanın, bir yanıtın engellenmesinde başarısızlık ya da seçici dikkatte bozulma anlamı taşıdığı bildirilmektedir. Son aşama, enterferans ile ilgili aşamadır. Bu aşamada her bir renk ismi başka bir renkte yazılmıştır. Örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi sarı renkte yazılmış olabilir; denekten bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir. İlk aşamada hastanın teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada ise deneklerden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Bu testin Türkiye’de geçerlik – güvenilirliği yapılmıştır (88). Bu çalışmada, renkler, kelimeler ve enterferans için süre ve hata puanları değerlendirilmiştir.

İz Sürme Testi (Trail Making Test):

Bu test, görsel dikkati, dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir. İlk bölümünde hasta, sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış rakamları 1’den başlayıp rakam sırası ile birleştirecektir; ikinci bölümünde ise kağıdın üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır, burada 1’den A’ya, 2’den B’ye doğru bir

rakam bir harf çizerek ilerlenir. Bunu düzgün yapabilmek için cevap eğilimini başarıyla bastırabilmek, yani bir rakamdan bir sonraki rakama, ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendini tutabilmek gerekir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir (83). Bu çalışmada süre ve hata sayıları dikkate alınmıştır.

Kategori Akıcılık Testi:

Bu testte bir dakika içinde anımsanabilen hayvan isimleri söylenmesi istenir. Yürütücü işlevler ve semantik bellek ile ilintilidir (83). Bu çalışmada toplam sözcük sayısı ve perseverasyon sayısı dikkate alınmıştır.

Sayı Sembolleri (Digit Symbol Test):

WAIS-R'nin (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı sembolleri Testi üzerinde 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişiden boş kutuları üzerindeki rakama karşılık gelen sembol ile olabildiğince doğru olarak doldurması istenir (83). Doksan saniye içinde doğru olarak eşleştirilen sembol sayısı değerlendirilir. Bu test bilgi işleme hızını ölçmektedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya başlamadan önce alınacak hasta sayısının belirlenmesi amacı ile iki örneklemli t güç testi yapıldı. %95 güç ve istatistiksel anlamlılık (alfa değeri) 0.001 olarak alındığında her iki gruba (semptomatik remisyonda olan ve olmayan) 51'er hasta alınması gerektiği saptandı. İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. İkili nominal değişkenler ki kare testi ile, sayısal değişkenler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmişlerdir. Eğitim yılının karıştırıcı faktör olarak belirlenmesi sonucunda kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. İstatistiksel anlamlı bulunan ve semptomatik remiyon ile ilişkili olabileceği düşünülen veriler geriye doğru eliminasyon yöntemi ile lojistik regresyona tabi tutulmuşlardır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya şizofrenide semptomatik remisyon ve tedaviye direnci belirlemede bilişsel işlevlerin rolünü saptamak için toplam 122 şizofreni hastası alındı. Hastaların 48'i kadın (%39.3), 74'ü erkek (%60.7) idi. Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için hastalar semptomatik remisyonunda olan (N= 56, %45.9) ve semptomatik remisyonunda olmayan (N= 66, % 54.1) olarak iki gruba ayrıldı.

Bu iki grubun demografik verileri incelendiğinde eğitim yılı dışında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Semptomatik remisyonunda olan grupta eğitim yılı anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p= 0.004$) (Tablo 4).

Tablo 4:

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
Yaş [ortalama (SS)]	36.6 (11.87)	39.06 (11.18)	38.02 (11.54)	F= 1.17, df=1, p= 0.28
Cinsiyet (kadın/erkek)	24/32 %42.9/57.1	24/42 %36.4/63.6	48/74 %39.3/60.7	$\chi^2= 0.53$, df=1, p= 0.46
Eğitim Yılı [ortalama (SS)]	11.43 (3.21)	9.74 (3.164)	10.52 (3.28)	F= 8.48, df=1 , p= 0.004
Medeni Durum (evli/bekar)	15/41 %26.8/73.2	9/57 %13.6/86.4	24/98 %19.7/80.3	$\chi^2= 3.31$, df=1, p= 0.07
Çalışabilirlik (çalışıyor/çalışmıyor)	20/36 %35.7/64.3	14/52 %21.2/78.8	34/88 %27.9/72.1	$\chi^2= 3.17$, df=1, p= 0.07

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

4.2. Klinik Veriler

Semptomatik remisyonda olan ve semptomatik remisyonda olmayan hastalara ait klinik veriler tablo 5’te verilmiştir.

Buna göre semptomatik remisyonda olmayan grupta hastalık başlangıç yaşı ortalama 2 yıl daha erkendir ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi ($p= 0.16$), hastalık süresi yaklaşık 4 yıl daha kısa idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p= 0.01$).

Tedavisiz psikoz süresi, ilk psikotik bulguların başlamasından tedavi başlangıcına kadar geçen süreyi ay olarak tanımlamaktadır. Bu çalışmada, tedavisiz psikoz süresi yönünden iki grup arası fark saptanmadı ($p= 0.32$).

Semptomatik remisyonda olan hastaların %8.9’unda, semptomatik remisyonda olmayan hastalarinsa % 28.8’inde eş tanı depresif bozukluk saptandı. Depresyon eş tanısı semptomatik remisyonda olan grupta anlamlı derecede düşüktü ($p= 0.006$). Obsesif kompulsif bozukluk sıklığı semptomatik remisyonda olmayan grupta fazla olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi ($p= 0.2$).

Genel psikiyatrik eş tanılar (depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, duygudurum bozukluğu) değerlendirildiğinde semptomatik remisyonda olan hastalarda anlamlı oranda daha az eş tanı saptandı ($p= 0.001$).

Hastaların kullanmakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde, semptomatik remisyonda olan hastaların daha düşük doz klorpromazin eş değer dozunda antipsikotik ilaç kullandıkları bulundu ($p= 0.047$). Tekli/çoklu antipsikotik kullanımı arasında iki grup arasında fark bulunmadı.

Semptomatik remisyonda olan hastaların semptomatik remisyonda olmayan hastalara göre daha az hastaneye yattıkları bulundu ($p= 0.008$).

Çalışmamıza dahil edilen hasta örnekleminde, her iki grup içinde halen klozapin kullanmakta olan hasta sayısı açısından fark bulunmadı. Çalışmamıza katılan hastaların %28.7’si ($N= 35$) klozapin kullanmaktaydı.

Tablo 5:

	SEMPTOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPTOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
Ailesel Özellik (var/yok)	16/40 %28.6/71.4	24/42 %36.4/63.6	40/82 %32.8/67.2	$\chi^2 = 0.83$, df=1, p= 0.36
Çocukluk Travması (var/yok)	14/42 %25/75	25/41 %37.9/67.1	39/83 %32/68	$\chi^2 = 2.31$, df=1, p= 0.13
Hastalık Başlangıç Yaşı [ortalama (SS)]	24.34 (9.07)	22.32 (6.88)	23.25 (7.99)	F= 1.95, df=1, p= 0.16
Hastalık Süresi – Yıl [ortalama (SS)]	12.46 (8.18)	16.74 (9.95)	14.77 (9.39)	F= 6.57, df=1, p= 0.01
Tedavisiz Psikoz Süresi – Ay [ortalama (SS)]	16.41 (25.99)	23.46 (46.87)	20.20 (38.7)	F= 0.99, df=1, p= 0.32
Depresyon Eştanısı (var/yok)	5/51 %8.9/91.1	19/47 %28.8/71.2	24/98 %19.7/80.3	$\chi^2 = 7.56$, df=1, p= 0.006
OKB (var/yok)	7/49 %12.5/87.5	14/52 %21.2/78.8	21/101 %17.2/82.8	$\chi^2 = 1.61$, df=1, p= 0.2
Psikiyatrik Eştanı (var/yok)	14/42 %25/75	36/30 %54.5/45.5	50/72 %41/59	$\chi^2 = 10.93$, df=1, p= 0.001
Suicid Girişimi (var/yok)	25/31 %44.6/55.4	24/42 %36.4/63.6	49/73 %40.2/59.8	$\chi^2 = 0.86$, df=1, p= 0.35
DSM Tanısı (paranoid/ ayırt edilmemiş)	13/43 %23.2/76.8	7/59 %10.6/89.4	20/102 %16.4/83.6	$\chi^2 = 3.51$, df=1, p= 0.06
Alkol Madde Kullanımı (var/yok)	6/50 %10.7/89.3	7/59 %10.6/89.4	13/109 %10.7/89.3	$\chi^2 = 0.01$, df=1, p= 0.98
Klorpromazin Eş Değer Dozu [ortalama (SS)]	459.6 (298.6) N= 53	584.5 (343.2) N= 54	522.64 (326.4) N= 107	F= 4.02, df=1, p= 0.047
Tedavi Modalitesi (mono/poli)	32/24 %57.1/42.9	31/35 %47/53	63/59 %51.6/48.4	$\chi^2 = 1.25$, df=1, p= 0.26

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 5 (Devam):

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
Hastaneye Yatış Sayısı [ortalama (SS)]	1.86 (1.83)	3.48 (4.2)	2.74 (3.41)	F= 7.22, df=1, p= 0.008
Geçmişte EKT Uygulanması (var/yok)	7/49 %12.5/87.5	13/53 %19.7/80.3	20/102 %16.4/83.6	$\chi^2 = 1.14$, df=1, p= 0.28
Halen Klopazapin Kullanma Durumu (var/yok)	15/41 %26.8/73.2	20/46 %30.3/69.7	35/87 %28.7/71.3	$\chi^2 = 0.18$, df=1, p= 0.67

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

4.3. Ölçek Verileri

Çalışmamıza katılan hastalara uygulanan ölçek puanları arasındaki farklar tablo 6’da gösterilmiştir.

İki grup arasında Klinik Global İzlenim (CGI) ile Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası puanları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi ($p < 0.001$).

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçek puanı da semptomatik remisyonda olan hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p = 0.009$).

Heinrichs Şizofrenide Yaşam Kalitesi Ölçeği puanları, semptomatik remisyonda olan hastalarda, her bir alt toplam için anlamlı olarak ($p < 0.001$) olarak yüksek bulundu. Bu durum, semptomatik remisyondaki hastaların kişilerarası ilişkiler, mesleki rol, ruhsal bulgular, kişisel eşya kullanımı ve faaliyetlerle beraber bütünsel olarak yaşam kalitelerinin, semptomatik remisyonda olmayan hastalardan daha iyi olduğunu göstermektedir.

Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği Kısaltılmış Formuna göre değerlendirildiğinde hem şimdi hem de geçmişte, semptomatik remisyondaki şizofreni hastalarının semptomatik remisyonda olmayanlara göre daha fazla içgörüye sahip oldukları bulundu ($p < 0.001$).

Simpson Agnus Ekstrapiramidal Sistem Yan Etkiler Ölçeği ile değerlendirildiğinde semptomatik remisyonda olan hastaların anlamlı olarak daha az ekstrapiramidal sistem yan etkisi yaşadıkları saptandı. Anormal İstemsiz Hareket Skalası ve Barnes Akatizi Ölçeği puanları arasında fark saptanmadı.

Tablo 6:

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
CGI [ortalama (SS)]	2.41 (0.49)	4.29 (0.62)	3.43 (1.098)	F= 327,76, df=1, p<0.001
PANSS Skorları				
Pozitif Belirtiler Toplamı [ortalama (SS)]	9.13 (1.83)	18.45 (4.42)	14.17 (5.85)	F= 217.55, df=1, p<0.001
Negatif Belirtiler Toplamı [ortalama (SS)]	13 (3.25)	21.86 (4.93)	17.8 (6.15)	F= 129.71, df=1, p<0.001
Genel Psikopatoloji Toplam Puanı [ortalama (SS)]	26.14 (5.31)	39.77 (6.18)	33.52 (8.99)	F= 132.01, df=1, p<0.001
PANSS Genel Toplam Puanı [ortalama (SS)]	48.19 (8.76)	80.09 (13.16)	65.42 (19.59)	F= 239.85, df=1, p<0.001
Calgary Toplam Puanı [ortalama (SS)]	1.34 (2.69)	3.12 (4.35)	2.3 (3.78)	F= 7.058, df=1, p= 0.009
Heinrichs Kişilerarası İlişkiler [ortalama (SS)]	26.89 (9.71)	12.74 (6.3)	19.24 (10.69)	F= 93.63, df=1, p<0.001
Heinrichs Mesleki Rol [ortalama (SS)]	11.13 (6.79)	4.56 (5.41)	7.57 (6.89)	F= 35.24, df=1, p<0.001

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 6 (Devam):

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
Heinrichs Ruhsal Bulgular [ortalama (SS)]	27.88 (8.52)	15.61 (5.64)	21.24 (9.37)	F= 90.15, df=1, p<0.001
Heinrichs Genel Toplam [ortalama (SS)]	74.73 (24.06)	38.7 (16.69)	55.24 (27.16)	F= 94.49, df=1, p<0.001
İçgörü Ölçeği Toplam – Şimdi [ortalama (SS)]	6.16 (3.65)	12.61 (5.58)	9.65 (5.76)	F= 54.65, df=1, p<0.001
İçgörü Ölçeği Toplam – Geçmiş [ortalama (SS)]	13 (5.99)	16.85 (3.53)	15.08 (5.17)	F= 19.32, df=1, p<0.001
Barnes Akatizi Genel Puanı [ortalama (SS)]	0.13 (0.5)	0.2 (0.6)	0.16 (0.55)	F= 0.51, df=1, p= 0.47
AIMS Bütün Değerlendirme [ortalama (SS)]	0.05 (0.2)	0.14 (0.5)	0.1 (0.4)	F= 1.21, df=1, p= 0.27
Simpson Agnus Toplam Puanı [ortalama (SS)]	10.93 (2.06)	12.73(2.58)	11.90 (2.51)	F= 17.58, df=1, p<0.001

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

4.4 Nöropsikolojik Test Sonuçları

Bu çalışmanın ana hipotezi, semptomatik remisyonda olan hastalarda bilişsel işlevlerin semptomatik remisyonda olmayan hastalardan daha iyi olacağıdır.

Buna göre Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testinde toplam puan ($p= 0.034$) hariç iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Wiskonsin Kart Eşleme Testinde, kategori sayısı ($p<0.001$), toplam doğru ($p= 0.006$) ve toplam hata puanları ($p= 0.001$) semptomatik remisyonda olan hasta grubunda semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulundu.

Sayı Dizisi Testinde geri ($p= 0.003$) ve toplam ($p= 0.02$) puanlar semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu.

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi toplam puanı ($p= 0.02$) ile İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi puanı ($p= 0.002$), semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu.

Görsel Kopyalama Testinde hemen hatırlama ($p= 0.01$) ve geciktirilmiş hatırlama ($p= 0.03$) puanları, semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu.

Stroop Testinde renkler ($p= 0.002$) ve kelimeler ($p= 0.005$) açısından tamamlama süreleri, semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha kısa bulundu.

İz Sürme Testi hem A ($p= 0.004$) hem de B ($p<0.001$) tamamlama süreleri, semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha kısa bulundu.

Kategori Akıcılık Testi Toplam Sayısı ($p= 0.001$) ve Sayı Sembol Testi ($p= 0.002$) puanları, semptomatik remisyonda olan hasta grubunda, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu.

Bu bulgular semptomatik remisyondaki şizofreni hastalarının semptomatik remisyonda olmayan hastalara göre hemen her bilişsel alanda daha iyi performans sergilediklerini göstermektedir.

Bununla ilintili veriler tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7:

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU N=56	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU N=66	TÜM HASTALAR N=122	İSTATİSTİK
Rey 1 [ortalama (SS)]	6.13 (1.95)	5.79 (1.91)	5.94 (1.93)	F= 0.92, df=1, p= 0.34
Rey 5 [ortalama (SS)]	10.84 (2.06)	10.15 (2.75)	10.47 (2.48)	F= 2.36, df=1, p= 0.13
Rey 1'den 5'e [ortalama (SS)]	45.63 (9.92)	41.59 (10.65)	43.44 (10.47)	F= 4.42, df=1, p= 0.034
Rey 7 [ortalama (SS)]	8.52 (2.81)	8.03 (3.1)	8.25 (2.97)	F= 0.81, df=1, p= 0.37
Rey Diskriminasyon [ortalama (SS)]	0.91 (0.066)	0.89 (0.086)	0.9 (0.078)	F= 1.88, df=1, p= 0.17
Wisconsin Kategori Sayısı [ortalama (SS)]	3.13 (2.25)	1.74 (1.89)	2.38 (2.17)	F= 13.48, df=1, p<0.001
Wisconsin Toplam Doğru [ortalama (SS)]	67.43 (14.99)	59.17 (17.09)	62.99 (16.61)	F= 7.86, df=1, p= 0.006
Wisconsin Toplam Hata [ortalama (SS)]	51.45 (24.65)	66.29 (21.18)	59.42 (23.94)	F= 12.69, df=1, p= 0.001
Wisconsin Perseveratif Hata Yüzdesi [ortalama (SS)]	23.21 (11.83)	26.83 (15.19)	25.16 (13.8)	F= 2.08, df=1, p= 0.15
Sayı Dizi Testi İleri [ortalama (SS)]	5.98 (1.73)	5.55 (2.22)	5.75 (2.01)	F= 1.43, df=1, p= 0.23
Sayı Dizi Testi Geri [ortalama (SS)]	5.38 (2.12)	4.18 (2.14)	4.73 (2.2)	F= 9.46, df=1, p= 0.003
Sayı Dizi Testi Toplam [ortalama (SS)]	11.36 (3.56)	9.73 (3.85)	10.48 (3.79)	F= 5.81, df=1, p= 0.018

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı. Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 7 (Devam):

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU <i>N=56</i>	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU <i>N=66</i>	TÜM HASTALAR <i>N=122</i>	İSTATİSTİK
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Toplam [ortalama (SS)]	30.88 (13.39)	25.76 (10.58)	28.11 (12.17)	F= 5.55, df=1, p= 0.02
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon [ortalama (SS)]	1.46 (2.32)	1.41 (2.11)	1.43 (2.16)	F= 0.02, df=1, p= 0.89
İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi [ortalama (SS)]	41.64 (9.6)	36.29 (8.91)	38.75 (9.57)	F= 10.19, df=1, p= 0.002
Görsel Kopyalama Hemen Hatırlama [ortalama (SS)]	30.79 (8.72)	26.5 (9.28)	28.47 (9.24)	F= 6.82, df=1, p= 0.01
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş Hatırlama [ortalama (SS)]	24.54 (11.74)	19.91 (11.45)	22.03 (11.76)	F= 4.83, df=1, p= 0.03
Stroop Testi Renkler [ortalama (SS)]	43.59 (10.77)	51.52 (16.26)	47.88 (14.51)	F= 9.68, df=1, p= 0.002
Stroop Testi Renk Hataları [ortalama (SS)]	0.63 (2.97)	0.52 (1.4)	0.57 (2.25)	F= 0.07, df=1, p= 0.79
Stroop Testi Kelimeler [ortalama (SS)]	31.93 (10.64)	38.65 (14.34)	35.57 (13.16)	F= 8.38, df=1, p= 0.005
Stroop Testi Kelime Hataları [ortalama (SS)]	0.04 (0.187)	0.21 (0.645)	0.13 (0.497)	F= 3.91, df=1, p= 0.05
Stroop Testi Enterferans [ortalama (SS)]	87.2 (30.03)	96.61 (31.42)	92.29 (31.02)	F= 2.83, df=1, p= 0.09

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı. Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 7 (Devam):

	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN HASTA GRUBU <i>N=56</i>	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN HASTA GRUBU <i>N=66</i>	TÜM HASTALAR <i>N=122</i>	İSTATİSTİK
Stroop Testi Enterferans Hataları [ortalama (SS)]	0.71 (1.65)	2.85 (7.95)	1.87 (6.03)	F= 3.88, df=1, p= 0.051
TMT-A Tamamlama Süresi [ortalama (SS)]	58.95 (34.78)	78.73 (38.34)	69.65 (37.91)	F= 8.77, df=1, p= 0.004
TMT-A Hata Sayısı [ortalama (SS)]	0.32 (0.95)	0.33 (1.73)	0.33 (1.42)	F= 0.002, df=1, p= 0.96
TMT-B Tamamlama Süresi [ortalama (SS)]	145.43 (92.03)	235.41 (134.29)	194.11 (124.76)	F= 17.97, df=1, p<0.001
TMT-B Hata Sayısı [ortalama (SS)]	2.02 (1.92)	3.36 (4.35)	2.75 (3.43)	F= 4.78, df=1, p= 0.31
Kategori Akıcılık Testi Toplam Sayı [ortalama (SS)]	18.41 (5.31)	15.17 (5.26)	16.66 (5.5)	F= 11.42, df=1, p= 0.001
Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı [ortalama (SS)]	0.73 (1.48)	0.74 (1.19)	0.74 (1.32)	F= 0.002, df=1, p= 0.97
Sayı Sembol Testi [ortalama (SS)]	38.64 (12.19)	31.5 (12.19)	34.78 (12.66)	F= 10.39, df=1, p= 0.002

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı. Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Bununla birlikte nöropsikolojik test sonuçlarını belirleyen önemli bir faktör eğitim yılıdır. İki grup arasında eğitim yılı, semptomatik remisyon grubu lehine farklı ($p= 0.004$) bulunduğu için bu karıştırıcı etmen, kovaryans analizi (ANCOVA) ile düzeltildiğinde Tablo 8'deki bulgular saptandı.

Tablo 8:

Eğitim Yılına Göre Düzeltme Sonrası	ANCOVA
Anlamlılığı Süren Testler	(Eğitim Yılı)
Wisconsin Kategori Sayısı	F= 7.291, df=1, p= 0.007
Wisconsin Toplam Hata	F= 6.477, df=1, p= 0.012
İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi	F= 3.983, df=1, p= 0.042
Stroop Testi Renkler	F= 5.698, df=1, p= 0.02
Stroop Testi Kelimeler	F= 4.420, df=1, p= 0.04
TMT-B Tamamlama Süresi	F= 9.865, df=1, p= 0.002
Kategori Akıcılık Testi Toplamı	F= 6.774, df=1, p= 0.008
Sayı Sembol Testi	F= 4.346, df=1, p= 0.038

MANCOVA: Çok değişkenli kovaryans analizi.

Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

Görüldüğü gibi eğitim yılı bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirildiğinde anlamlılığı süren nöropsikolojik testler; Wisconsin Kart Eşleme Testinde, kategori sayısı ($p= 0.007$) ve toplam hata ($p= 0.012$), İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi puanı ($p= 0.042$), Stroop Testinde renk ($p= 0.02$) ve kelime ($p= 0.04$) tamamlama süreleri, İz Sürme Testi B tamamlama süresi ($p= 0.002$), Kategori Akıcılık Testi toplam puanı ($p= 0.008$), ve Sayı Sembol Testi puanıdır ($p= 0.038$).

Yukarıda anlamlılık düzeyleri verilen her bir test, semptomatik remisyonda olan hasta grubunun semptomatik remisyonda olmayan hasta grubuna göre nörokognitif testlerde daha iyi performans gösterdiğine işaret etmektedir.

4.5. İkinci Hipotez Verileri

Çalışmanın ikinci hipotezi, semptomatik remisyonda olmayan hasta grubunda tedaviye dirençli olmayan hastalarla tedaviye direnci olan hastaları karşılaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm hasta grubunda tedaviye dirençli hasta oranı % 30.3 (N= 37) ve semptomatik remisyonda olmayan hasta grubunda % 56.1'dir.

Bu grubun demografik verileri tablo 9'da klinik verileri de tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9:

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
Yaş [ortalama (SS)]	41.24 (12.02)	37.35 (10.33)	39.06 (11.18)	F= 1.99, df=1, p= 0.16
Cinsiyet (kadın/erkek)	12/17 %41.4/58.6	12/25 %32.4/67.6	24/42 %36.4/63.6	$\chi^2= 0.56$, df=1, p = 0.45
Eğitim Yılı [ortalama (SS)]	9.07 (3.38)	10.27 (2.92)	9.74 (3.16)	F= 2.39, df=1, p= 0.16
Medeni Durum (evli/bekar)	5/24 %17.2/82.8	4/33 %10.8/89.2	9/57 %13.6/86.4	$\chi^2=0.57$, df=1, p= 0.45
Çalışabilirlik (çalışıyor/çalışmıyor)	7/22 %24.1/75.9	7/30 %18.9/81.1	14/52 %21.2/78.8	$\chi^2=0.26$, df=1, p= 0.61

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 10:

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
Ailesel Özellik (var/yok)	10/19 %34.5/65.5	14/23 %37.8/62.2	24/42 %36.4/63.6	$\chi^2= 0.08$, df=1, p= 0.78
Çocukluk Travması (var/yok)	15/14 %51.7/48.3	10/27 %27/73	25/41 %37.9/67.1	$\chi^2= 4.21$, df=1, p= 0.04
Hastalık Başlangıç Yaşı [ortalama (SS)]	23.38 (6.42)	21.49 (7.19)	22.32 (6.88)	F= 1.23, df=1, p= 0.27

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 10 (Devam):

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
Tedavisiz Psikoz Süresi – Ay [ortalama (SS)]	26.03 (48.54)	21.38 (46.08)	23.42 (46.87)	F= 0.16, df=1, p= 0.69
Depresyon Eştanısı (var/yok)	8/21 %27.6/72.4	11/26 %29.7/70.3	19/47 %28.8/71.2	$\chi^2 = 0.04$, df=1, p= 0.85
OKB (var/yok)	5/24 %17.2/82.8	9/28 %24.3/75.7	14/52 %21.2/78.8	$\chi^2 = 0.49$, df=1, p= 0.48
Psikiyatrik Eştanı (var/yok)	15/14 %51.7/48.3	21/16 %56.8/43.2	36/30 %54.5/45.5	$\chi^2 = 0.17$, df=1, p= 0.68
Suisid Girişimi (var/yok)	10/19 %34.5/65.5	14/23 %37.8/62.2	24/42 %36.4/63.6	$\chi^2 = 0.08$, df=1, p= 0.78
DSM Tanısı (paranoid/ ayırt edilmemiş)	3/26 %10.3/89.7	4/33 %10.8/89.2	7/59 %10.6/89.4	$\chi^2 = 0.004$, df=1, p= 0.95
Alkol Madde Kullanımı (var/yok)	2/27 %6.9/93.1	5/32 %13.5/86.5	7/59 %10.6/89.4	$\chi^2 = 0.75$, df=1, p= 0.39
Klorpromazin Eş Değer Dozu [ortalama (SS)]	452.1 (274.2) N= 23	682.71 (359.8) N= 31	584.5 (343.1) N= 54	F= 6.59, df=1, p= 0.013
Tedavi Modalitesi (mono/poli)	16/13 %55.2/44.8	15/22 %40.5/59.5	31/35 %47/53	$\chi^2 = 1.39$, df=1, p= 0.24
Hastaneye Yatış Sayısı [ortalama (SS)]	3.45 (4.38)	3.51 (4.12)	1.53 (0.5)	F= 0.004, df=1, p= 0.95
Geçmişte EKT Uygulanması (var/yok)	4/25 %13.8/86.2	9/28 %24.3/75.7	13/53 %19.7/80.3	$\chi^2 = 1.14$, df=1, p= 0.29
Halen Klozapin Kullanma Durumu (var/yok)	8/21 %27.6/72.4	12/25 %32.4/67.6	20/46 %30.3/69.7	$\chi^2 = 0.18$, df=1, p= 0.67

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 10 (Devam):

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
CGI [ortalama (SS)]	4 (0.53)	4.51 (0.67)	4.29 (0.62)	F= 12.92, df=1, p= 0.001
Pozitif Belirtiler Toplamı [ortalama (SS)]	15.62 (3.99)	20.68 (3.36)	18.45 (4.42)	F= 31.09, df=1, p<0.001
Negatif Belirtiler Toplamı [ortalama (SS)]	19.97 (4.15)	23.35 (5.04)	21.86 (4.93)	F= 8.56, df=1, p<0.001
Genel Psikopatoloji Toplam Puanı [ortalama (SS)]	35.07 (3.73)	43.46 (5.14)	39.77 (6.18)	F=54.62, df=1, p<0.001
PANSS Genel Toplam Puanı [ortalama (SS)]	69.97 (7.11)	88.03 (11.23)	80.09 (13.16)	F= 56.95, df=1, p<0.001
Calgary Toplam Puanı [ortalama (SS)]	2.9 (3.59)	3.3 (4.91)	3.12 (4.35)	F= 0.14, df=1, p= 0.71
Heinrichs Kişilerarası İlişkiler [ortalama (SS)]	14.24 (6.62)	11.57 (5.86)	12.74 (6.3)	F= 3.017, df=1, p= 0.09
Heinrichs Mesleki Rol [ortalama (SS)]	6.41 (5.64)	3.11 (4.82)	4.56 (5.41)	F=6.57, df=1, p= 0.013
Heinrichs Ruhsal Bulgular [ortalama (SS)]	17.48 (4.61)	14.14 (5.99)	15.61 (5.64)	F=6.17, df=1, p= 0.016
Heinrichs Kişisel Eşya/Faaliyet [ortalama (SS)]	6.21 (1.63)	5.59 (3.51)	5.86 (2.83)	F=0.75, df=1, p= 0.39
Heinrichs Genel Toplam [ortalama (SS)]	44.17 (15.91)	34.41 (16.22)	38.7 (16.69)	F= 5.99, df=1, p= 0.017

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 10 (Devam):

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
İçgörü Ölçeği Toplam – Geçmiş [ortalama (SS)]	15.69 (3.6)	17.76 (3.24)	16.85 (3.53)	F= 5.98, df=1, p=0.017
Barnes Akatizi Genel Puanı [ortalama (SS)]	0.3 (0.7)	0.14 (0.5)	0.2 (0.6)	F= 0.93, df=1, p= 0.34
AIMS Bütün Değerlendirme [ortalama (SS)]	0.07 (0.3)	0.2 (0.6)	0.14 (0.5)	F= 0.86, df=1, p= 0.36
Simpson Agnus Toplam Puanı [ortalama (SS)]	12.93 (2.61)	12.57 (2.58)	12.73 (2.58)	F= 0.32, df=1, p= 0.57

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

İkili değişkenlerde ki-kare testi, sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Klinik veriler değerlendirildiklerinde tedaviye dirençli hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek doz antipsikotik kullandıkları saptandı ($p= 0.013$).

Klinik Global İzlenim (CGI) ile Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası puanları arasındaki farkların çok anlamlı olması ($p<0.001$), bu verilerin tedaviye dirençli olup olmamayı belirleme açısından tanımlayıcı öğeler olmalarıyla ilişkilidir.

Heinrichs Şizofrenide Yaşam Kalitesi Ölçeği değerlendirildiğinde, mesleki rol ($p=0.013$), ruhsal bulgular ($p= 0.016$) ve genel toplamda ($p= 0.017$) tedaviye dirençli olmayan hastaların daha yüksek puanlar aldıkları bulundu.

Tedaviye direnç gösteren hasta grubunun içgörüsü hem şimdiki zamanda ($p= 0.001$) hem de geçmişte ($p= 0.017$), tedaviye direnç göstermeyen gruba göre daha kötü bulundu.

Bu çalışmanın ikinci hipotezi, semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hastalarında tedaviye dirençli olan grubun tedaviye dirençli olmayan hasta grubuna göre bilişsel işlev bozukluğunun daha kötü olacağını öngörmektedir.

Tablo 11, bu iki grup arasındaki nöropsikolojik test sonuçlarını karşılaştırmaktadır.

Tablo 11:

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
Rey 1 [ortalama (SS)]	5.83 (1.73)	5.76 (2.06)	5.79 (1.91)	F= 0.022, df=1, p= 0.882
Rey 5 [ortalama (SS)]	10.31 (2.3)	10.03 (3.09)	10.15 (2.75)	F= 0.169, df=1, p= 0.682
Rey 1'den 5'e [ortalama (SS)]	42.1 (9.51)	41.19 (11.58)	41.59 (10.65)	F= 0.118, df=1, p= 0.732
Rey 7 [ortalama (SS)]	7.9 (2.76)	8.14 (3.38)	8.03 (3.1)	F= 0.094, df=1, p= 0.76
Rey Diskriminasyon [ortalama (SS)]	0.89 (0.075)	0.89 (0.094)	0.89 (0.086)	F= 0.021, df=1, p= 0.885
Wisconsin Kategori Sayısı [ortalama (SS)]	2.21 (1.98)	1.38 (1.76)	1.74 (1.89)	F= 3.198, df=1, p= 0.079
Wisconsin Toplam Doğru [ortalama (SS)]	60.43 (16.21)	58.22 (17.89)	59.17 (17.09)	F= 0.264, df=1, p= 0.609
Wisconsin Toplam Hata [ortalama (SS)]	63.96 (21.99)	68.05 (20.67)	66.29 (21.18)	F= 0.59, df=1, p= 0.445
Wisconsin Perseveratif Hata Yüzdesi [ortalama (SS)]	26.04 (14.85)	27.43 (15.62)	26.83 (15.19)	F= 0.133, df=1, p= 0.717
Sayı Dizi Testi İleri [ortalama (SS)]	5.48 (2.06)	5.59 (2.36)	5.55 (2.22)	F= 0.041, df=1, p= 0.841
Sayı Dizi Testi Geri [ortalama (SS)]	4.07 (2.15)	4.27 (2.15)	4.18 (2.14)	F= 0.142, df=1, p= 0.708

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 11 (Devam):

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Toplam [ortalama (SS)]	25.17 (10.7)	26.22 (10.61)	25.76 (10.58)	F= 0.16, df=1, p= 0.69
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon [ortalama (SS)]	0.83 (1.167)	1.86 (2.56)	1.41 (2.12)	F=4.08, df=1, p= 0.048
İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi [ortalama (SS)]	37.86 (8.17)	35.05 (9.37)	36.29 (8.91)	F= 1.63, df=1, p= 0.21
Görsel Kopyalama Hemen Hatırlama [ortalama (SS)]	25.52 (8.14)	27.27 (10.13)	26.5 (9.28)	F= 0.58, df=1, p= 0.451
Görsel Kopyalama Geciktirilmiş Hatırlama [ortalama (SS)]	20.21 (9.91)	19.68 (12.65)	19.91 (11.45)	F= 0.03, df=1, p= 0.85
Stroop Testi Renkler [ortalama (SS)]	51.69 (13.98)	51.38 (18.04)	51.52 (16.26)	F= 0.006, df=1, p= 0.94
Stroop Testi Renk Hataları [ortalama (SS)]	0.31 (0.71)	0.68 (1.76)	0.52 (1.4)	F= 1.09, df=1, p= 0.29
Stroop Testi Kelimeler [ortalama (SS)]	41.76 (13.78)	36.22 (14.49)	38.65 (14.34)	F= 2.48, df=1, p= 0.12
Stroop Testi Kelime Hataları [ortalama (SS)]	0.41 (0.9)	0.05 (0.23)	0.21 (0.64)	F= 5.402, df=1, p= 0.023
Stroop Testi Enterferans [ortalama (SS)]	99.34 (29.63)	94.46 (33)	96.61 (31.424)	F= 0.39, df=1, p= 0.53

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Tablo 11 (Devam):

	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLMAYAN HASTA GRUBU	TEDAVİYE DİRENÇLİ OLAN HASTA GRUBU	SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLMAYAN TÜM HASTALAR	İSTATİSTİK
	<i>N=29</i>	<i>N=37</i>	<i>N=66</i>	
TMT-A Tamamlama Süresi [ortalama (SS)]	77.66 (25.83)	79.57 (46.19)	78.73 (38.34)	F= 0.04, df=1, p= 0.84
TMT-A Hata Sayısı [ortalama (SS)]	0.1 (0.31)	0.51 (2.3)	0.33 (1.73)	F= 0.91, df=1, p= 0.35
TMT-B Tamamlama Süresi [ortalama (SS)]	244.97 (149.98)	227.92 (122.21)	235.41 (134.29)	F= 0.26, df=1, p= 0.61
TMT-B Hata Sayısı [ortalama (SS)]	3 (2.98)	3.65 (5.2)	3.36 (4.35)	F= 0.36, df=1, p= 0.55
Kategori Akıcılık Testi Toplam Sayı [ortalama (SS)]	15.21 (4.36)	15.14 (5.93)	15.17 (5.26)	F= 0.003, df=1, p= 0.96
Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı [ortalama (SS)]	0.52 (0.91)	0.92 (1.36)	0.74 (1.19)	F= 1.86, df=1, p= 0.18
Sayı Sembol Testi [ortalama (SS)]	31.14 (11.96)	31.78 (12.53)	31.5 (12.19)	F= 0.04, df=1, p= 0.83

Rey: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Wisconsin: Wisconsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi.

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı.

Sayısal değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır.

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi Kontrollü Kelime Çağrışım Testi perseverasyon puanı ($p= 0.048$) dışında iki grup arasında nörokognitif testler açısından anlamlı fark yoktur.

Bu çalışmanın sonucunda, semptomatik remisyonunda olmayan hastalar tedaviye dirençli olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılıp bilişsel işlevler açısından değerlendirildiklerinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bulundu.

4.5. Lojistik Regresyon

Semptomatik remisyona girmenin belirleyicilerini saptamak amacı ile nöropsikolojik test sonuçlarını doğrudan etkileyebilecek eğitim yılı, hastalık süresi, depresif bozukluk olup olmaması ile birlikte eğitim yılına göre düzeltilince istatistiksel anlamlılıkları süren nöropsikolojik test sonuçları lojistik regresyon modeline konuldu ve backward regresyon uygulandı.

Regresyon analizinin sonucunda hastalık süresi, depresif bozukluk olup olmaması, Wiskonsin Kart Eşleme Testi kategori sayısı ve İz Sürme Testi B tamamlama süresi son basamakta kalan değişkenler olarak saptandı.

Lojistik regresyon şöyle yorumlandı;

- Hastalık süresi arttıkça semptomatik remisyona girme şansı azalmaktadır.
- Depresif bozukluk olması semptomatik remisyonda olmamakla ilişkilidir (OR: 4.5).
- Wiskonsin Kart Eşleme Testi kategori sayısı puanından yüksek almak semptomatik remisyonda olmak ile ilişkilidir.
- İz Sürme Testi B tamamlama süresi kısalması semptomatik remisyonda olmakla ilişkilidir.

Tablo 12:

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Hastalık Süresi	-0,052	0,024	4,618	1	0,03	0,949
Depresif Bozukluk	1,510	0,586	6,647	1	0,01	4,528
Wiskonsin Kategori	0,205	0,113	3,316	1	0,07	1,228
TMT – B Tamamlama	-0,005	0,002	4,670	1	0,03	0,995
Constant	-0,234	0,828	0,080	1	0,78	0,791

Wisconsin: Wiskonsin Kart Eşleme Testi, TMT: İz Sürme Testi

5. TARTIŞMA

5.1. Semptomatik Remisyon ve Bilişsel İşlevlerin İlişkisi

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında semptomatik remisyon ve tedaviye direnci belirlemede bilişsel işlevlerin rolünü saptamaktır.

Çalışmanın birinci hipotezi ile uyumlu olarak şizofreni hastaları, semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılmış ve her iki grup arasındaki bilişsel işlev farklılıkları nöropsikolojik testler uygulanarak incelenmiştir.

Eğitim yılı karıştırıcı bir faktör olarak göz önüne alınmadığında, semptomatik remisyonundaki hastaların hemen her bilişsel alanda semptomatik remisyonunda olmayan hastalardan daha iyi performans gösterdikleri bulunmuştur.

Helldin ve arkadaşlarının 2007 tarihinde şizofrenide semptomatik remisyon ve bilişsel işlevler alanında yaptıkları çalışmalarında, bizim çalışmamızdaki verilerle uyumlu olarak tüm bilişsel alanlarda, semptomatik remisyonunda olan hastaların semptomatik remisyonunda olmayan hastalara üstün olduklarını bulmuşlardır (49). Bu çalışmanın eleştirmeye değer en önemli özelliği hasta grubunun eğitim yılının dikkate alınmamış olmasıdır.

Bizim çalışmamızda, semptomatik remisyonunda olan hastaların eğitim yılı semptomatik remisyonunda olmayan hastalara oranla daha anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Eğitim yılının daha yüksek olması daha iyi bilişsel test başarısı ile ilişkilidir. Bu nedenle eğitim yılı bir karıştırıcı faktör olarak değerlendirilerek çok değişkenli kovaryans analizine sokulmuştur. Sonucunda nöropsikolojik testlerde anlamlılık belirgin oranda azalmış, 19 alt maddede saptanan anlamlı fark 8 maddeye gerilemiştir. Anlamlılığı süren testler; Wiskonsin Kart Eşleme Testinde, kategori sayısı ve toplam puan, İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi puanı, Stroop Testinde renk ve kelime tamamlama süreleri, İz Sürme Testi B tamamlama süresi, Kategori Akıcılık Testi toplam puanı ve Sayı Sembol Testi puanıdır.

Eberhard ve arkadaşlarının 5 yıllık izlem çalışmalarında EuroCog bataryasını kullanarak değerlendirdikleri bilişsel işlevlerde başlangıç noktasında semptomatik remisyonunda olan grubun yalnızca iki alanda üstün olmasını takiben uzunlamasına olan bu çalışmadan bilişsel işlev değerlendirme ayağını çıkarmışlardır. İki grup arasında bilişsel açıdan uzunlamasına incelenmeye değer fark bulmamışlardır (89).

Buna rağmen bizim çalışmamızın sonuçlarına göre denebilir ki, semptomatik remisyonda olan şizofreni hastaları soyutlama, bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevler, işleyen bellek, görsel dikkat ve hız ile semantik bellek, bilgi işleme alanlarında, semptomatik remisyonda olmayan hastalardan daha iyi performans sergilemektedirler. Karıştırıcı faktörleri göz önüne alarak semptomatik remisyonda daha iyi olan bilişsel işlevleri ortaya koyması bakımından bu çalışma ilktir.

Şizofreni literatüründe, şizofreni hastalarının hemen her bilişsel alanda sağlıklı kontrollerden ortalama 1 – 2 standart sapma düşük puan aldıkları gösterilmiştir. Özellikle ön plana çıkan bilişsel alanlar; vijilans, işleyen bellek, uzun süreli bellek ve yürütücü işlevlerdir. Ayrıca öğrenme, görsel – motor hız, bilişsel esneklik diğer önemli alanlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (58,60,61).

Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları hastalık başından bu yana vardır ve “dementia praecox” kavramındaki gibi bir kötüleşmenin olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte antipsikotik ilaçların bilişsel işlevleri düzeltici etkileri hafif – orta düzeyde bulunmuştur (57,66). İstenen etkinin ilaçlarla elde edilememesi farklı psikoterapi yöntemlerine yönelimi sağlamıştır.

Lojistik regresyonda semptomatik remisyonla güçlü ilişki gösteren her iki testin de yürütücü işlev testleri olması anlamlıdır. Şizofrenide pek çok alanda yaygın bilişsel bozukluk görülmektedir. Yürütücü işlev bozuklukları ise şizofrenide bilişsel bozuklukların incelendiği hemen her çalışmada etkilenmiş olarak saptanmaktadır (90). Yine yürütücü işlevler ve psikososyal işlevsellik arasında da güçlü bir ilişki vardır (58) . Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda semptomatik remisyonla yürütücü işlevler arasında böyle bir ilişki saptanması, tedavi hedeflerini belirlemede ve tedavi sonuçlarını ölçmede yürütücü işlevleri ön plana çıkarabilir. Helldin ve arkadaşlarının çalışmasında da yürütücü işlevler bizim çalışmamız ile aynı testlerle ölçülmüş ve yine iki grup arasında anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir (49).

Bu noktada dikkat çekilmesi gereken başka bir konu, semptomatik remisyon kavramına bilişsel işlev kavramının entegre edilmesidir. Ancak bu noktada bazı zorluklar bulunmaktadır. Tüm dünyada geçerli, farklı toplum ve kültürlerde normatif verileri belirlenmiş nörokognitif testlere ihtiyaç vardır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Ruh

Sağlığı Enstitüsü (NIMH), bu yönde başlattığı bir çalışma sonucunda Şizofrenide Kognisyonun İyileştirilmesi için Ölçüm ve Tedavi Araştırması Programı (MATRICS) adıyla bir nörokognitif test bataryası ortaya konmuştur (91). Ancak bu batarya henüz tüm dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır, ülkemizde de geçerlik ve güvenirlik çalışması tamamlanmamıştır. Halen tüm dünyada farklı nörokognitif test bataryaları kullanılmaktadır, bu durum şizofrenide yapılan bilişsel test sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızla benzer hipotezi taşıyan Helldin ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim bataryamızdaki aynı testlerin kullanılmış olması iki çalışmayı karşılaştırmaya izin vermiştir. Çalışmamızda kullandığımız testlerin toplumumuza özgü normatif değerleri olmaması nedeniyle testlerin ham puanları kullanılmıştır, bu çalışmamızın sınırlılıklarından birisini oluşturmaktadır. Helldin ve arkadaşlarının makalesinde de sadece testlerin ham puanları üzerinden değerlendirme yapılmıştır (49). Çünkü testlerin standardizasyonu ve normatif verileri ile ilgili yetersizlikler diğer ülkeler için de geçerlidir.

Bu çalışmada semptomatik remisyonadaki hastalarda yürütücü işlevler, işleyen bellek, dikkat, sözel akıcılık ve işleme hızı ile ilgili test performanslarının daha iyi oluşu bilişsel işlevlerin şizofreninin tanımı, tedavi, tedavi yanıtı ve iyileşme kavramları yönünden önemini göstermiştir. Özellikle yürütücü işlevler depresyon, hastalık süresi gibi hastalığa ait özelliklerle birlikte şizofrenide semptomatik remisyonun önemli bir belirleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

5.2. Semptomatik Remisyon İle Diğer Klinik Bulguların İlişkisi

Semptomatik remisyon kavramı, 2005 yılında Andreasen ve arkadaşları tarafından tanımlandıktan sonra oldukça ilgi çekmiştir (42). Bunun temel nedeni şizofrenide klinik kavramların net bir çerçevede tanımlanmamış olmasıdır.

Bu güçlüğün nedeni nedir?

Kraepelin'den bu yana şizofreni hastalığının heterojen yapısı bilinmektedir. O dönemden günümüze kadar olan süreçte bu heterojenite ayıklanmaya çalışılmış ancak en iyi olasılıkla kısmi bir başarı elde edilmiştir.

İşte bu ayıklama sürecine önemli bir katkı Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubunun ortaya koyduğu semptomatik remisyon kavramıdır. Geliştirildiği tarihten bu yana birçok

çalışmada temel kriter olarak kullanılan semptomatik remisyon kavramı, günümüzde şizofrenide temel bir tedavi hedefidir.

Semptomatik remisyon şizofreni hastalığında ulaşılabilir bir hedef gibi görülmektedir. Farklı çalışmalar, % 22 – 62 oranlarında remisyona girilebildiğini göstermektedir (44,45,46,47,48).

Bizim çalışmamızda, polikliniğimizde izlenen hastaların kesitsel değerlendirilmesinde % 45.9 oranında semptomatik remisyonunda olan şizofreni hastası olduğunu bulduk. Bu oran diğer çalışmalarla uyumludur.

Semptomatik remisyon kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalar; semptomatik remisyonundaki hastaların, sosyal ve mesleki işlevselliklerinin daha iyi olduğunu, bilişsel testlerde daha başarılı olduklarını, tedavi uyumlarının daha iyi olduğunu, ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin daha az olduğunu, relaps sıklığının düşük olduğu, psikiyatrik eş tanının daha az olduğunu, daha düşük doz antipsikotik ilaç gereksinimi gösterdiklerini saptamışlardır (44,45,46,47,48).

Bu çalışmada yukarıda belirtilen literatür verileri ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

Buna göre bizim çalışmamızda semptomatik remisyonundaki hastalar için;

- Eğitim yılı daha yüksektir (bu bulgu premorbid işlevselliğin semptomatik remisyonundaki hasta grubunda daha iyi olduğuna işaret etmektedir)
- Hastalık süresi daha kısadır
- Depresif bozukluk daha az görülür
- Hastaneye yatış sayısı daha azdır
- Kişilerarası ilişkiler, mesleki rol, ruhsal bulgular, kişisel eşya ve faaliyetler alanlarında daha başarılıdırlar
- Ekstrapiramidal sistem yan etkileri daha az görülür
- Daha düşük doz antipsikotik gereksinimleri vardır
- İç görüleri daha iyidir.

Bu bulgular, semptomatik remisyonundaki hastaların genel olarak daha iyi gidiş gösteren bir hasta grubu olduğu izlenimini vermektedir.

Peki semptomatik remisyon kalıcı mıdır?

Bu alanda 452 hasta ile yapılan bir çalışma, 1 yıl sonunda semptomatik remisyonunda olan hastaların %90'ının halen remisyonunda olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, premorbid uyumun daha iyi oluşu, tedaviye uyumun daha fazla olması ve sosyal kognisyon ile depresif yakınmalarda düzelme, remisyonun sürdürümü ile ilintili faktörler olarak bulunmuştur (92).

Bir başka çalışmada ise, 162 şizofreni spektrumu hastası 5 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında semptomatik remisyon oranı bizim çalışmamızla uyumlu olarak %40 olarak saptanmış ve yıllar içinde bu oran % 55 – 60 arasında değişmiştir. Bu çalışmada hastaların süreç içinde stabil kalmadıkları, remisyon girip çıktıkları bulunmuş ve mevcut semptomatik remisyon kavramının, semptom kontrolüne fazla vurgu yapıp işlevsellik ve yaşam kalitesindeki bozukluğa yeterli önemi vermediğini belirtmişlerdir (89).

Bizim çalışmamız kesitsel olduğu için remisyonun sürdürümü konusunda yorum yapamamakla birlikte çalışmamızda Heinrichs Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeğinin tüm alt toplamlarından daha yüksek alan semptomatik remisyon hastalarının yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu söylenebilir.

Bununla birlikte semptomatik remisyon hastaları “mesleki rol” ve “kişilerarası ilişkiler” alt toplamlarından daha yüksek puan almışlarsa da çalışabilirlik ve medeni durum açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum algılanan yaşam kalitesinin semptomatik remisyonunda daha iyi olmasına rağmen gerçek yaşama yansıyan mesleki ve sosyal işlevsellik düzeyinin düşük olduğuna işaret etmektedir.

Elbette bu yorumun güçlendirilebilmesi için uzunlamasına çalışma yapılması ve hastaların düzenli kayıt altında tutulması gerekmektedir. Kesitsel olması mevcut çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır.

Tüm bunlar göz önüne alındığında denebilir ki, ilaçlarla sağlanan semptomatik remisyon akılcı bir tedavi hedefi olmakla birlikte yeterli değildir. Şizofreni hastalarının yalnızca ölçeklerde daha iyi puan almaları değil, gündelik yaşamın tüm alanlarında – iş, okul, arkadaş ilişkileri, duygusal ilişkiler – daha fazla yer almaları amaçlanmalıdır. Bunun sağlanması için mevcut ilaç tedavilerine psikoterapi yaklaşımlarının eklenmesi gerekliliği ortadadır.

Şizofreni hastalığının ön planda nörogelişimsel bir süreç olması, bu hastalığı tedavi etmeye çalışan kişileri ilk önceleri karamsarlığa itmiştir. Günümüzde böylesine bir karamsarlığın yeri yoktur. Artık remisyon kavramının dahi yetersiz olduğu, iyileşmenin (recovery) amaçlanması gerektiği düşünülmektedir.

İyileşme tanımını şizofreni hastalığı için yapmak zordur. Bu tanım tabii ki ilaçsız iyilik hali ile birlikte tam işlevsellik gibi bir ütöpik kavram olamaz ancak yalnız başına semptomatik remisyon da yeterli değildir.

İyileşme hem bir sonuç hem de bir süreçtir. Bu nedenle tanımı olasılıkla uzunlamasına bir tanım olacaktır. Klinik remisyon ile birlikte sosyal alanda iyileşmeyi içermelidir.

Harvey ve arkadaşları “işlevsel iyileşmenin” şizofrenide olası olduğunu ancak bu kavramın net olarak tanımlanması gerektiğini savunmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi gerçek yaşamdaki işlevsellik düzeyinin, bu kavramın içinde mutlaka yer alması gerektiği belirtilmektedir. Bu alanda net ölçüm yöntemleri geliştirilmesi gerekmektedir (93).

Bu noktadan yola çıkıldığında da ilaç tedavisine psikoterapinin eklenmesi gerektiği açıktır. Kern ve arkadaşları sosyal beceri eğitimi, bilişsel davranışçı terapi, bilişsel remediasyon ve sosyal kognisyon eğitiminin, şizofrenide iyileşme üzerine önemli etkileri olduğunu göstermişlerdir (94).

Lysaker ve arkadaşları psikoterapinin, hastaların kendilerini ve dış dünyayı algılayışlarında olumlu değişiklikler yaparak etki gösterdiklerini tartışmışlardır (95).

Moreno döneminden bu yana psikotik bozuklukların tedavisinde psikodrama kullanılmaktadır. Psikodrama aracılığı ile hastanın doğrudan semptomları ve kişiler arası ilişki sorunları sahnede “sanki gerçeklik” içinde ele alınarak algısal hataların düzeltilmesi ve gündelik yaşama uyumun artırılması hedeflenir (96,97,98).

Qu (2000) ve Zhou (2002), iki ayrı yatan hasta grubunda antipsikotik ilaca psikodramanın eklenmesinin negatif semptomlarda azalma, kendine güvende artış ve aşağılık hislerinde azalma ile bağlantılı olduğunu bulmuşlardır (99,100).

Bobes ve arkadaşları, semptomatik remisyon ile birlikte global işlevsellik değerlendirmesinde (GAF) 80 ve üstünde almayı “iyileşme” olarak tanımladıkları 452

hastalık çalışmalarında; başlangıçtaki iyileşme oranını %23, 1 yıl sonunda %27 olarak saptamışlardır. Tedavisiz psikoz süresinin kısa olması, premorbid uyumun daha iyi olması, sosyal kognisyonun daha iyi olması ve depresif bulguların daha az olması, iyileşme ile ilintili bulunmuşlardır (101).

Wunderink ve arkadaşları, 125 ilk episod şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmalarında, semptomatik remisyon ve işlevsel remisyon kavramlarını kullanmışlar, bu ikisinin birlikteliğini “iyileşme” olarak tanımlamışlardır. Buna göre hastaların %56’sı semptomatik remisyonu, %26’sı işlevsel remisyonu ve %19’u da her ikisini de karşılamışlar. İşlevsel remisyonda olan hastaların çoğu aynı zamanda semptomatik remisyonda iken semptomatik remisyonda olanların küçük bir kısmı işlevsel remisyonda bulunmuş. Bu çalışma, semptomatik remisyonun bir tedavi hedefi olarak artık tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (102).

5.3. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Bilişsel İşlevler

Şizofrenide semptomatik remisyondan sonra “iyileşme” kavramının tanımlanmasına çalışılmaktadır. Bununla birlikte önemli bir diğer klinik tanım tedaviye direnç kavramıdır.

Bu çalışmada semptomatik remisyonda olmayan hastalar Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası ile Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılarak yani hastalık şiddetine göre tedaviye dirençli olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Tedaviye dirençli şizofreni tanımı için uygun doz, süre ve sayıda ilaç denenmesi koşulu ile birlikte Klozapin ve Risperidon Güçlendirme Çalışma Grubunun (CARE) kesitsel tedaviye dirençte hastalık şiddetinin belirli bir eşiğin üstünde olma gerekliliği kavramı kullanılmıştır (69).

Bizim çalışmamızda ikinci hipotez ile uyumlu olarak semptomatik remisyonda olmayan hastalar, tedaviye dirençli olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak bilişsel işlevler yönünden karşılaştırılmıştır. Buradaki amaç, tedaviye dirençli şizofreni kavramı içinde bilişsel işlevlerin diğer şizofreni hastalarından ayırt edici özellik olabilecek kadar farklı olup olmadığını saptamaktır.

Tedaviye dirençli hasta grubu, tedaviye dirençli olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında bilişsel işlevler arasında fark bulunmamıştır. Literatürde

daha önce benzer bir karşılaştırmayı yapan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız bir ilktir.

Literatür incelendiğinde tedaviye dirençli şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin daha sıklıkla tedavi ile ilişkisinin araştırıldığı görülmektedir. Keefe ve arkadaşları, atipik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine etkilerini inceleyen meta-analizlerinde tedaviye dirençli hasta grubu ile yapılan 5 çalışmadan üçünde tedavi ile nöropsikolojik testlerin bir kısmında (dikkat, sözel akıcılık, bilgi işleme hızı ve toplam zeka puanı) daha iyi performans gösterme olduğunu saptamış ancak iki çalışmada da nöropsikolojik testlerde tedavi ile düzelme bulunmamıştır (103).

5.4. Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klinik Özellikler

Bizim çalışmamızda, tedaviye dirençli olan ve olmayan iki grup arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar; Heinrichs Şizofrenide Yaşam Kalitesi Ölçeği mesleki rol, ruhsal bulgular, toplam puan ile şimdiki zaman ve geçmişteki içgörü ölçeği puan farklarıdır.

Tedaviye dirençli grup bu iki yaşam niteliği alanında daha az puan almışlardır. Kesitsel olarak tedaviye direnci tanımlarken Klozapin ve Risperidon Güçlendirme Çalışma Grubunun (CARE) işlevsellik kriterinin çalışmamızın sonuç değişkenlerinden olması nedeni ile kullanılmadığı daha önce belirtilmişti. Bununla bağlantılı olarak bizim çalışmamızda tedaviye dirençli hasta grubunda mesleki rol alt puanlarının düşük bulunması CARE grubunun kesitsel tedaviye direnç kavramı ile uyum içindedir. Literatürde yaşam kalitesinin genellikle tedavi çalışmalarında bir sonuç değişkeni olarak irdelendiği görülmektedir.

Bu çalışmada tedaviye dirençli hasta grubunun içgörüsü, tedaviye dirençli olmayan hastalara göre daha az bulunmuştur.

Dam ve arkadaşları ile Shad ve arkadaşları, gözden geçirme çalışmalarında, içgörü azlığının şizofrenide olumsuz prognoz ile doğrudan ilintili olduğunu bildirmektedirler. Relaps ve yeniden hastaneye yatma sıklığı yine içgörü ile bağlantılıdır. Şizofreni hastalarında % 50 – 80 arasında içgörüsüzlük oranları bildirilmektedir. İçgörünün hem farmakoterapi hem de psikoterapiden olumlu yönde etkilenmesi, içgörüyü bir tedavi hedefi haline getirmektedir (104,105). Yaşam kalitesine benzer şekilde içgörü de tedavi çalışmalarının bir sonuç

değişkeni olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamız yaşam kalitesi ve içgörü kavramlarının tedaviye dirençli şizofrenide tanımsal kavramlar olabileceklerine işaret etmesi bakımından özgündür.

Başka bir tedavi hedefi de tedavisiz psikoz süresinin kısaltılmasıdır (106). Bizim çalışmamızda semptomatik remisyonda olan ve olmayan hastalar ile tedaviye dirençli olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmalarında, tedavisiz psikoz süresinde fark saptanmamıştır. Buna rağmen birçok çalışma, tedavisiz psikoz süresinin, şizofreni gidişatının önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavisiz psikoz süresi sorgulaması yapılan hastaların, hastalık süresinin yaklaşık 14.7 yıl gibi uzun bir süre olduğu unutulmamalıdır. Tedavisiz psikoz sürelerinin hastalık başlangıcında kayıt edilmesi daha güvenilir bir veri oluşmasını sağlayacaktır.

Simonsen ve arkadaşları, tedavisiz psikoz süresinin kısılmasının remisyona girmeyi hızlandırdığını, remisyon stabilitesini arttırdığını, daha az pozitif semptom ve daha iyi sosyal işlevsellik ile ilintili olduğunu bulmuşlardır (107).

Üçok ve arkadaşları, relaps olan ve olmayan hastalarda tedavisiz psikoz süresi arasında farklılık olmadığını, iki ya da daha fazla sayıda relapsı olan hastaların tedavisiz psikoz sürelerinin daha uzun olduğunu göstermişlerdir (108).

Çalışmamızdan elde edilen veriler, bilişsel işlev bozukluğunun klinik olarak tedaviye dirençli grubu şizofreni spektrumu içinde ayrı bir grup olarak ayırt etmek için yeterli olmadığına işaret etmektedir. Tedaviye direncin, temelde, klozapine geçilme zamanını belirleyen bir faktör olarak tanımlanmış olması, bu kavramın, klinik örneklemdeki ayırt ediciliğini azalttığı için kesitsel olarak hastalık şiddeti ve işlevsellikte azalmanın eklenmesine neden olmuştur.

Semptomatik remisyon – iyileşme için yukarıda tartışıldığı gibi tedaviye dirençli şizofreni kavramı da geliştirilmesi gereken bir kavramdır. Akdede ve arkadaşları, literatür gözden geçirildiğinde tedaviye direnç kavramının çok net tanımlanmadığını belirtmektedir (54). Bizim çalışmamızda kesitsel bir tanımlama kullanılmıştır ve tedaviye dirençli hastalarda yaşam kalitesinin ve içgörünün bozuk olması öngördüğümüz sonuçlardır ancak bilişsel işlevler açısından bir fark saptanamamıştır. Bu kesitsel tanım bir sınırlılık oluşturmalarına rağmen, aynı tedaviye direnç tanımı içindeki örneklemimizde yaşam kalitesi ve içgörü gibi

özelliklerle anlamlı bir ilişki saptanırken, bilişsel işlevlerle ilişki göstermemesi, belki de tedaviye dirençle bilişsel işlevler arasındaki bağın çalışmanın başında düşündüğümüz kadar güçlü olmadığını gösterebilir.

Klozapin bu hasta grubunda altın standart olmakla beraber hastaların % 40 – 70'inin kısmi yanıt verdiği ya da hiç yanıt vermediği bilinmektedir. Bu hastalarda farklı güçlendirme tedavileri denenmiş olmakla birlikte, etkinliği kesin gösterilmiş bir tedavi kombinasyonu bulunmamaktadır. Bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır (109).

Kaneda ve arkadaşları tedaviye dirençli grupta yaptıkları çalışmalarında, çalışabilmenin, bilişsel işlevlerle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Bir yıl süreli çalışmalarında ilaç tedavisi ile bilişsel işlevlerdeki düzelmenin, çalışabilme oranını %20.3'ten % 50.8'e çıkardığı bulunmuştur (110).

Bizim çalışmamızda tedaviye dirençli hasta grubunda çalışabilme oranı %18.9 olarak saptanmıştır. Bu bulgu Kaneda ve arkadaşlarının çalışmalarının başlangıç oranı ile uyumludur.

Şizofrenide tedaviye dirençli hasta grubunu daha iyi tanımlamak için işlevsellik (yaşam kalitesi) ve işlevselliğin gerçek yaşama yansımaları, örneğin, tam günlük bir işte çalışmak gibi kavramlar göz önüne alınmalıdır.

6. SONUC

Bu çalışma farklı klinik tanımlamalara giren şizofreni hastalarının (septomatik remisyonda olan ve olmayan, tedaviye dirençli olan ve olmayan) nörokognitif testlerinin tanımsal nitelikleri açısından karşılaştırılması açısından özgün bir çalışma olmuştur.

Tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda yapılan ilaca yanıt çalışmaları belirli biliş alanlarında hafif – orta düzeyde düzelme bulmuşlarsa da bizim çalışmamızda semptomatik remisyonda olmayan grupta tedaviye dirençli grubun bilişsel işlevler yönünden tedaviye dirençli gruptan farklı olmadığı saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni kavramının daha net tanımlanması gerekmektedir.

Şizofrenide semptomatik remisyonda olan hastalar; daha iyi premorbid işlevsellik, yüksek eğitim yılı, daha düşük antipsikotik ilaç dozu gereksinimi, daha az psikiyatrik eş tanı, daha az hastaneye yatış gereksinimi, daha iyi bir yaşam kalitesi, daha fazla içgörü ve daha iyi bilişsel işlevler ile diğer hastalardan ayrılmaktadırlar.

Hem hastalık öncesi hem de hastalık gidişi sırasındaki olumlu özellikler, bu hastaları, şizofreni tanımı içinde ayrı bir grup olarak ön plana çıkarmaktadırlar.

Her ne kadar semptomatik remisyon bir tedavi hedefi olarak görülse de, bu hasta grubu, tedaviye zaten daha iyi yanıt vermeye eğilimli, olumlu özellikler gösteren, belki de benign olarak tanımlanabilecek hastalardan oluşmaktadır izlenimi vermektedir.

Bu nedenle hedefimiz hastalarımızın, “işlevsel iyileşme”ye ulaşması yani, gerçek yaşamda sosyal ve mesleki alanlarda aktif rol alabilen, mutlu, yaşamdan tatmin olabilen bireyler haline getirilmesi olmalıdır. Bu çabada ilaç tedavilerinin yanı sıra en büyük desteğimiz psikoterapi olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Öztürk O. Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, 2008.
2. Sadock BJ., Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th Edition, 2007.
3. Hirsch SR., Weinberger DR. Schizophrenia. 2nd Edition, 2003.
4. McGrath, J. J. and E. S. Susser (2009). "New directions in the epidemiology of schizophrenia." Med J Aust 190(4 Suppl): S7-9.
5. McGrath, J. J. (2006). "Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma." Schizophr Bull 32(1): 195-197.
6. McGrath J, Saha S, Welham J ve ark. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2004; 2: 13
7. McGrath, J. J. (2005). "Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004." Acta Psychiatr Scand 111(1): 4-11.
8. Wyatt RJ: Diagnosing Schizophrenia. Comprehensive Care of Schizophrenia. A Textbook of Clinical Management, Lieberman JA, Murray RM (editors). First ed., London: Martin Dunitz Ltd, 1-27, 2001.
9. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV), Amerika Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.
10. ICD-10. Ruhsal ve davranışsal bozuklukların sınıflandırılması: klinik tanımlamalar ve tanı kılavuzları. (yayın yön: Öztürk O, Uluğ B) Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre, 1992.
11. Freedman, R., S. Leonard, ve ark. (2001). "Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia." Am J Med Genet 105(8): 794-800.
12. Waldo, M. C., L. E. Adler ve ark. (2000). "Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people." Biol Psychiatry 47(3): 231-239.
13. Freedman, R., L. E. Adler ve ark. (1999). "Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia." Biol Psychiatry 45(5): 551-558.
14. Moldin, S. O. and I. I. Gottesman (1997). "At issue: genes, experience, and chance in schizophrenia--positioning for the 21st century." Schizophr Bull 23(4): 547-561.

15. Gottesman, I. I. and S. O. Moldin (1997). "Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism." *Clin Genet* 52(5): 404-407.
16. Levinson, D. F., M. D. Levinson, ve ark. (2003). "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis." *Am J Hum Genet* 73(1): 17-33.
17. Lewis, C. M., D. F. Levinson ve ark. (2003). "Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 73(1): 34-48.
18. Levinson, D. F. (2005). "Meta-analysis in psychiatric genetics." *Curr Psychiatry Rep* 7(2): 143-151.
19. Ingraham, L. J. and S. S. Kety (2000). "Adoption studies of schizophrenia." *Am J Med Genet* 97(1): 18-22.
20. Kety, S. S. (1987). "The significance of genetic factors in the etiology of schizophrenia: results from the national study of adoptees in Denmark." *J Psychiatr Res* 21(4): 423-429.
21. Kety, S. S. (1988). "Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample." *Schizophr Bull* 14(2): 217-222.
22. Levitt, J. J., L. Bobrow ve ark. (2010). "A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 4: 243-281.
23. Francis, A. N., T. S. Bhojraj ve ark. (2011). "Abnormalities of the corpus callosum in non-psychotic high-risk offspring of schizophrenia patients." *Psychiatry Res* 191(1): 9-15.
24. White, T., V. A. Magnotta, ve ark. (2011). "Global white matter abnormalities in schizophrenia: a multisite diffusion tensor imaging study." *Schizophr Bull* 37(1): 222-232.
25. Brown, G. G. and W. K. Thompson (2010). "Functional brain imaging in schizophrenia: selected results and methods." *Curr Top Behav Neurosci* 4: 181-214.
26. Sponheim, S. R., R. E. Jung ve ark. (2010). "Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia." *J Psychiatr Res* 44(7): 421-428.
27. Urban, N. and A. Abi-Dargham (2010). "Neurochemical imaging in schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 4: 215-242.

28. Bernstein, H. G., J. Steiner ve ark. (2009). "Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy." *Expert Rev Neurother* 9(7): 1059-1071.
29. Brisch, R., H. G. Bernstein, ve ark. (2008). "The volumes of the fornix in schizophrenia and affective disorders: a post-mortem study." *Psychiatry Res* 164(3): 265-273.
30. Fatemi, S. H. and T. D. Folsom (2009). "The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited." *Schizophr Bull* 35(3): 528-548.
31. Guillin, O., A. Abi-Dargham ve ark. (2007). "Neurobiology of dopamine in schizophrenia." *Int Rev Neurobiol* 78: 1-39.
32. Veltman, D. J., H. G. Ruhé ve ark. (2010). "Investigating serotonergic function using positron emission tomography: overview and recent findings." *Curr Pharm Des* 16(18): 1979-1989.
33. Shin, J. K., D. T. Malone ve ark. (2011). "Schizophrenia: A Systematic Review of the Disease State, Current Therapeutics and their Molecular Mechanisms of Action." *Curr Med Chem*.
34. Chaki, S. (2010). "Group II metabotropic glutamate receptor agonists as a potential drug for schizophrenia." *Eur J Pharmacol* 639(1-3): 59-66.
35. Stone, J. M. (2009). "Imaging the glutamate system in humans: relevance to drug discovery for schizophrenia." *Curr Pharm Des* 15(22): 2594-2602.
36. Leucht, S., J. M. Davis ve ark. (2009). "Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation." *Acta Psychiatr Scand Suppl*(438): 7-14.
37. Csernansky, J. G. and E. K. Schuchart (2002). "Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics." *CNS Drugs* 16(7): 473-484.
38. Csernansky, J. G., R. Mahmoud ve ark. (2002). "A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia." *N Engl J Med* 346(1): 16-22.
39. Lipkovich, I., W. Deberdt ve ark. (2007). "Predictors of risk for relapse in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder during olanzapine drug therapy." *J Psychiatr Res* 41(3-4): 305-310.

40. Pecenak, J. (2007). "Relapse prevention in schizophrenia: evidence from longterm, randomized, double-blind clinical trials." *Neuro Endocrinol Lett* 28 Suppl 1: 49-70.
41. Samalin, L., O. Blanc ve ark. (2010). "Optimizing treatment of schizophrenia to minimize relapse." *Expert Rev Neurother* 10(2): 147-150.
42. Andreasen, N. C., W. T. Carpenter ve ark. (2005). "Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus." *Am J Psychiatry* 162(3): 441-449.
43. van Os, J., M. Drukker, ve ark. (2006). "Validation of remission criteria for schizophrenia." *Am J Psychiatry* 163(11): 2000-2002.
44. Emsley, R., P. P. Oosthuizen ve ark. (2006). "Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns." *J Clin Psychiatry* 67(11): 1707-1712.
45. Emsley, R., J. Rabinowitz ve ark. (2007). "Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates." *Schizophr Res* 89(1-3): 129-139.
46. Emsley, R., B. Chiliza ve ark. (2011). "The concepts of remission and recovery in schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 24(2): 114-121.
47. Helldin, L., J. M. Kane ve ark. (2007). "Remission in prognosis of functional outcome: a new dimension in the treatment of patients with psychotic disorders." *Schizophr Res* 93(1-3): 160-168.
48. Helldin, L., J. M. Kane ve ark. (2009). "The importance of cross-sectional remission in schizophrenia for long-term outcome: a clinical prospective study." *Schizophr Res* 115(1): 67-73.
49. Helldin, L., J. M. Kane ve ark. (2006). "Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia." *J Psychiatr Res* 40(8): 738-745.
50. Elkis, H. (2007). "Treatment-resistant schizophrenia." *Psychiatr Clin North Am* 30(3): 511-533.
51. Kane, J., G. Honigfeld ve ark. (1988). "Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine." *Arch Gen Psychiatry* 45(9): 789-796.
52. Csernansky, J. G. and E. K. Schuchart (2002). "Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics." *CNS Drugs* 16(7): 473-484.

53. Citrome, L., R. M. Bilder ve ark. (2002). "Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials." *J Psychiatr Pract* 8(4): 205-215.
54. Akdede BB, Yağcıoğlu EA, Alptekin K. Tedaviye dirençli şizofreni.
55. Asenjo Lobos, C., K. Komossa ve ark. (2010). "Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia." *Cochrane Database Syst Rev*(11): CD006633.
56. Webster Dictionary of English, 2010.
57. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2005), 8, 457–472.
58. Green, M. F., R. S. Kern ve ark. (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?" *Schizophr Bull* 26(1): 119-136.
59. Harvey, P. D., M. F. Green ve ark. (2004). "Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness." *J Clin Psychiatry* 65(3): 361-372.
60. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, ve ark. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* (2008) 192, 248–257.
61. Gutiérrez-Galve, L., C. A. Wheeler-Kingshott ve ark. (2010). "Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis." *Biol Psychiatry* 68(1): 51-60.
62. Bowden, C. L. (2008). "Bipolar pathophysiology and development of improved treatments." *Brain Res* 1235: 92-97.
63. Bora, E., M. Yücel ve ark. (2010). "Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond." *Schizophr Bull* 36(1): 36-42.
64. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE ve ark. Evidence for earlychildhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:449–456.

65. Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J ve ark. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2004;71:405–416.
66. Barch, D. M. (2010). "Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 4: 43-96.
67. Ichikawa, J., J. Dai ve ark. (2002). "Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum." *Neuropsychopharmacology* 26(3): 325-339.
68. Ichikawa, J., H. Ishii ve ark. (2001). "5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release." *J Neurochem* 76(5): 1521-1531.
69. Honer, W. G., A. E. Thornton ve ark. (2006). "Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia." *N Engl J Med* 354(5): 472-482.
70. Yıldız A. (Çeviri Editörü) SCID-I yapılandırılmış klinik görüşme (ed. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW) Kasım 2002.
71. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia 1987. *Schizophr Bull* 13:399-404.
72. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uygulamasının geçerlik ve güvenilirliği *Türk Psikoloji Dergisi*, 14: 23-32.
73. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E ve ark. (1994) Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 11: 239-244.
74. Aydemir Ö, Danacı Esen A, Deveci A ve ark. (2000b) Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 37:82-86.
75. Heinrichs, D. W., T. E. Hanlon ve ark. (1984). "The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome." *Schizophr Bull* 10(3): 388-398.
76. Amador, X. F., D. H. Strauss ve ark. (1993). "Assessment of insight in psychosis." *Am J Psychiatry* 150(6): 873-879.

77. Bora E., Özdemir F., Öztaşkın S. (2006) Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği Kısaltılmış Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliği. Türkiye’de Psikiyatri, 8:2.
78. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand Suppl 1970; 212:11-19
79. Barnes TRE. A rating scale for drug induced akathisia. Br J Psychiatry 1989;156:672-676.
80. Guy W, Ban TA, Wilson WH. The prevalence of abnormal involuntary movements among chronic schizophrenics. Int Clin Psychopharmacol 1986; 1:134-44
81. Rey A (1958) L’examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France.
82. Açıkgöz DG (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
83. Spreen O, Strauss E (1998). A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. baskı University Press, New York.
84. Umaç A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
85. Peterson LR, Peterson MJ (1959) Shortterm retention of individual verbal items. J Exp Psychology, 58: 193-198.
86. Brown J (1958) Some tests of decay of immediate memory. Q J Exp Psychology, 10: 12-21.
87. Anıl EA, Kivircik BB, Batur S ve ark. (2003) The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol, 17:159-169.
88. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark: Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlilik. Klinik Psikiyatri Dergisi 1999; 2: 75-88.
89. Eberhard, J., S. Levander ve ark. (2009). "Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting." Compr Psychiatry 50(3): 200-208.

90. Johnson-Selfridge M., Zalewski C. (2001). "Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings." *Schizophr Bull* 27 (2): 305-316.
91. Marder SR., Fenton W ve ark. (2004). "Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia." *Schizophr Res* 72(1): 5-9.
92. Ciudad, A., E. Alvarez ve ark. (2009). "Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study." *Schizophr Res* 108(1-3): 214-222.
93. Harvey, P. D. (2009). "Functional recovery in schizophrenia: raising the bar for outcomes in people with schizophrenia." *Schizophr Bull* 35(2): 299.
94. Kern, R. S., S. M. Glynn ve ark. (2009). "Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia." *Schizophr Bull* 35(2): 347-361.
95. Lysaker, P. H., S. M. Glynn ve ark. (2010). "Psychotherapy and recovery from schizophrenia: A review of potential applications and need for future study." *Psychol Serv* 7(2): 75-91.
96. Moreno JL., (1939). *Psychodramatic Shock Therapy*. Beacon House, New York. *Psychodrama Monographs* No: 5.
97. Moreno JL., (1945). *Psychodrama and the Psychopathology of Inter-Personal Relations*. c
98. Moreno JL., (1945). *A Case of Paranoia treated through Psychodrama*. Beacon House, New York. *Psychodrama Monographs* No: 13.
99. Qu Y, Li Y, Xiao G. The efficacy of dramatherapy in chronic schizophrenia. *Chinese Journal of Psychiatry* 2000;33(4):237–9.
100. Zhou Y, Tang W. A controlled study of psychodrama to improve self-esteem in patients with schizophrenia. *Chinese Mental Health Journal* 2002;16:669–71.
101. Bobes, J., A. Ciudad ve ark. (2009). "Recovery from schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study of patients in symptomatic remission." *Schizophr Res* 115(1): 58-66.
102. Wunderink, L., S. Sytema ve ark. (2009). "Clinical recovery in first-episode psychosis." *Schizophr Bull* 35(2): 362-369.

103. Keefe, R. S., S. G. Silva ve ark. (1999). "The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis." *Schizophr Bull* 25(2): 201-222.
104. Shad, M. U., M. S. Keshavan ve ark. (2007). "Neurobiological underpinnings of insight deficits in schizophrenia." *Int Rev Psychiatry* 19(4): 437-446.
105. Dam, J. (2006). "Insight in schizophrenia: a review." *Nord J Psychiatry* 60(2): 114-120.
106. Emsley, R., B. Chiliza ve ark. (2008). "Predictors of long-term outcome in schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 21(2): 173-177.
107. Simonsen, E., S. Friis ve ark. (2007). "Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors." *Acta Psychiatr Scand* 116(1): 54-61.
108. Uçok, A., A. Polat ve ark. (2006). "One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(1): 37-43.
109. Van Sant, S. P. and P. F. Buckley (2011). "Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia." *Expert Opin Pharmacother* 12(3): 411-434.
110. Kaneda, Y., K. Jayathilak ve ark. (2010). "Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment." *Psychiatry Res* 178(1): 57-62.

8. EKLER

Ek – 1 Bilgilendirilmiş Onam Formu

ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYON VE TEDAVİYE DİRENÇTE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN ROLÜ

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Şizofreni hastalığında görülen yaygın bir inanç bu hastalığın iyileşmeyeceği yönündedir. Yapılan çalışmalar bunun aksini göstermektedir. İlk episod şizofreni hastalarında tedaviye yanıt oranı bazı yazarlara göre %80'lere kadar ulaşmaktadır. Bu oranlar her ne kadar umut verici olsalar da gerçek yaşamda şizofreni hastalarında uzun dönemde tam iyileşmenin ortalama %30 olduğu bilinmektedir.

Şizofrenide tedaviye direnç ilaç tedavilerindeki gelişmelere rağmen halen %20-%30 hatta bazı yazarlara göre %50-%60 oranında görülmektedir. Bu direnci belirleyebilecek birçok faktör öne sürülmüşse de günümüze kadar tedaviye direncin kesin bir belirteci ortaya konamamıştır.

Şizofrenide bilişsel işlevlerin önemi giderek daha fazla anlaşılmakta ve bu hastalığın gidişatını belirlemedeki rolü anlaşılmaktadır. Bilişsel işlevler algılama, düşünme, mantık yürütme ve anımsama ile ilişkilidirler. Bu işlevler nörokognitif testler denilen doktorunuz ya da psikologunuz tarafından size uygulanacak testlerdir.

Bu çalışmada şizofrenide semptomatik remisyon ve tedaviye direnci belirlemede bilişsel işlevlerin önemi araştırılacaktır. Bununla bağlantılı olarak eğer çalışmaya girmeyi öncelikle kabul ederseniz Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğinde, Dr. Ahmet Yiğit Aktener tarafından muayene edileceksiniz. Bunu takiben nörokognitif testlerinizi yapmak için size de uygun olan bir zamana randevu verilecek. Bu testler ortalama 2 saatinizi alacak.

Bu çalışmanın verileri tez ve yayın olarak sunulacaktır ancak size ait tüm bilgiler gizli kalacaktır.

Çalışmayı istediğiniz herhangi bir zamanda bırakabilirsiniz. Bu karar sizin poliklinik takibinizi ya da tedavi sürecinizi kesinlikle etkilemeyecektir. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuzu ya da sorununuzu 05058310525 numaralı telefonda doktorunuza danışabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Onam Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Katılanın Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek – 2 Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Onay Formu

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2010/13-29	Tarih:29.09.2010				
	Doç.Dr.Berna AKDEDE proje yöneticisi olduğu Dr.Ahmet Yiğit AKTENER sorumluluğunda yapılması tasarlanan “Şizofrenide Semptomatik Remisyon ve Tedaviye Dirençte Bilişsel İşlevlerin Rolü” isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ (Başkan)	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Ecz.İskender İNCE (Başkan yardımcısı)	Eczacı	Ege Üniversitesi ARGEFAR	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Derya ERÇAL	Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Av. Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

" Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Karar Formu