

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

**ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYONUN
BELİRLEYİCİLERİ:
BİLİŞSEL İŞLEVLER, POZİTİF VE NEGATİF
BELİRTİLER, TEDAVİ UYUMU VE
DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Eldem GÜVERCİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

**ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYONUN
BELİRLEYİCİLERİ:**

**BİLİŞSEL İŞLEVLER, POZİTİF VE NEGATİF
BELİRTİLER, TEDAVİ UYUMU VE
DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Eldem GÜVERCİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	iv
Özet.....	vi
Abstract.....	viii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	x
Tablolar Dizini.....	xiii
1. Giriş, Amaç ve Hipotezler.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Şizofreni Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Şizofreni Patofizyolojisi.....	7
2.3. Şizofreni Etiyolojisi.....	9
2.4. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	12
2.5. Şizofreni Tedavisi.....	13
2.6. Şizofreni Klinik Gidişi.....	16
2.7. Tedavi Uyumu.....	18
2.8. Şizofrenide Bilişsel İşlevler.....	19
2.9. Şizofrenide Remisyon ve İyileşme Kavramı.....	22
3. Gereç ve Yöntem.....	26
3.1. Çalışma Örnekleme.....	26
3.2. Çalışmanın Yöntemi ve Uygulanma Aralığı.....	27
3.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı.....	27
3.4. Çalışmada Kullanılan Araçlar.....	27
3.4.1. Klinik Ölçekler.....	27
3.4.1.1. Olgu Veri Kayıt Formu.....	27
3.4.1.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI).....	29
3.4.1.3. PANSS.....	29
3.4.1.4. Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği (ŞYNÖ).....	29
3.4.1.5. Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ).....	30
3.4.1.6. Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği (AHİÖ).....	30

3.4.1.7. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP).....	30
3.4.2. Nörobilişsel Testler.....	31
3.4.2.1. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (İSÖT).....	31
3.4.2.2. Kategori Akıcılık Testi (KAT).....	31
3.4.2.3. Sayı Menzili Testi (SMT).....	32
3.4.2.4. Sayı Sembolleri Testi (SST).....	32
3.4.2.5. İz sürme Testi (İST).....	32
3.4.2.6. Stroop Testi (ST).....	33
3.4.2.7. Görsel Kopyalama Testi (GKT).....	33
3.4.2.8. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST).....	34
3.4.2.9. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (KKÇT).....	35
3.4.2.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (İÜSHST).....	35
3.5. İstatistiksel Analiz.....	35
4. Bulgular.....	36
4.1. Sosyodemografik Veriler ve Semptomatik Remisyon ile İlişkisi.....	36
4.2. Klinik Parametreler.....	37
4.3. Güncel Klinik Ölçekler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	39
4.4. Güncel Bilişsel İşlevler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	40
4.5. 10 Yıl Önceki Klinik Ölçekler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	43
4.6. 10 Yıl Önceki Bilişsel İşlevler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	44
4.7. Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	46
4.8. Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	48
4.9. Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	51

4.10. Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesi ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması.....	53
4.11. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Birbiriyle Korelasyonu.....	55
4.12. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Bilişsel İşlevleriyle Korelasyonu.....	58
5. Tartışma.....	64
5.1. Semptomatik Remisyon ile Sosyodemografik Faktörler İlişkisi.....	64
5.2. Semptomatik Remisyon ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki..	65
5.3. Semptomatik Remisyon ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki.....	69
5.4. Semptomatik Remisyon ile Tedavi Uyumu ve İşlevsellik Düzeyi İlişkisi.....	72
5.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları.....	72
6. Sonuç.....	74
7. Kaynakça.....	75
8. Ekler.....	96
8.1. Etik Kurul Onam Formu.....	96
8.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	97
8.3. Veri Kayıt Formu.....	99

ÖNSÖZ

Kliniğe adım attığım ilk günden itibaren, uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisi, deneyimi ve destekleyici yaklaşımıyla kendisinden çok şey öğrendiğim, ihtiyaç duyduğum her anda desteğini hissettiğim tez danışmanı hocam Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE' ye,

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve gerek bilimsel donanımı, gerekse hekimlik nosyonu açısından katkılarını mesleğimin her alanında hissedeceğim hocalarım Prof. Dr. Hasan Can CİMİLLİ, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Beyazıt YEMEZ, Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ, Prof. Dr. İbrahim Emre BORA, Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM, Prof. Dr. Behice Elif Onur AYSEVENER, Doç. Dr. İbrahim Tolga BİNBAY, Doç. Dr. Neşe DİREK TECİRLİ' ye ve önceki kıdemlim, şimdiki hocam Öğr. Gör. Uzm. Dr. Bilge TARGITAY ÖZTÜRK' e,

Tez sürecimin ilerleyişinde desteği ve emeği ile tezimin oluşumunda katkısı olan çalışma arkadaşım ve dostum Dr. Tufan BURAN' a,

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren ve birlikte acı, tatlı pek çok şey paylaştığımız, zorlukları birlikte göğüslediğimiz ve önce meslektaş, sonra çalışma arkadaşım ve şimdi artık dostum olan Dr. Mehtap AZ GENÇ, Dr. Armağan İNGEÇ, Dr. Emre YAZGEÇ, Dr. Seçil SOYLU, Dr. Nedim ÖZAK, Dr. Ömer Orhun ERCAN, Dr. Fatih ÖZEL, Dr. Mervegül ERTEKİN ŞİMŞEK, Dr. Halid Esad YAVAŞ, Dr. Taner Buğra TAN, Dr. Çağrı ÇİMENTEPE SEZER, Dr. Mahmut KOÇOĞLU, Dr. Mehmet Emin DEMİR, Dr. İsmail GÜLER, Dr. Zinneti Yağmur DOKUYAN, Dr. Burak ÇELİK, Dr. Simge UZMAN ÖZBEK, Dr. Soner GÜLDAŞ, Dr. Elif Ceren ÇÜMEN, Dr. Cihan DOĞAN, Dr. İsmail TÜRKEÇ, Dr. Emre ÖZÇOBAN, Dr. Muhammed Yusuf KELEŞ, Dr. Yılmaz Can TÜZÜN, Dr. Alp Çağatay KANGAL, Dr. Zeynep TEMİZELLİLER, Dr. Mustafa Burak UYAR, Dr. Kerime AKYOL, Dr. Gizem Gönül TÜRKEÇ, Dr. Serhat SÜMER, Dr. Beyza ARICI, Dr. Zeynep Gül DAĞLAR, Dr. Can KAVGACI, Dr. Tutkucan GÜVENDİK, Dr. Emre Can DİNÇ, Dr. Deniz ŞAHİN ve Dr. Sena GÜRKAŞ' a,

Birlikte bir takım olduğumuz, karşılıklı sevgi, saygı ve özveriden asla taviz vermediğimiz kliniğimizin değerli hemşire, personel ve sekreterlerine,

Rotasyonlar esnasında birlikte çalışma fırsatı yakaladığımız ve birbirimize yol arkadaşlığı yaptığımız meslektaşlarıma, arkadaşlarıma,

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez sürecimde de enerjisi, manevi desteği, ilgisi ve yol arkadaşlığı ile yanımda olan, biricik eşim Uzm. Dr. Ezgi YILDIZ GÜVERCİN' e,

Bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan, sevgi ve desteği sayesinde hep güvende hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Eldem GÜVERCİN

İzmir, Eylül 2022

ÖZET

ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYONUN BELİRLEYİCİLERİ: BİLİŞSEL İŞLEVLER, POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLER, TEDAVİ UYUMU VE DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Şizofreni, bilişsel işlev bozukluklarının da eşlik ettiği birçok belirtinin bir arada görüldüğü, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, morbidite ve mortaliteyi artıran ağır bir mental bozukluktur. Şizofrenide hastalığın seyri ve şiddeti bireysel farklılıklar göstermektedir. Belirtilerin belli bir süre boyunca kontrol altında olduğu ve kişinin işlevselliğinin atak dönemlerine göre daha iyi olduğu semptomatik remisyon dönemleri, şizofreni hastalarında en önemli tedavi hedefleri arasındadır.

Yöntem: Psikoz polikliniğinde düzenli takip edilen 122 hasta içerisinde 10 yıllık uzunlamasına bir izlem süreci sonunda tekrar değerlendirilen 34 hastanın hem 10 yıl önceki, hem de günümüzdeki sosyodemografik özellikleri, klinik parametreleri ve bilişsel işlevleri ile şimdiki semptomatik remisyon durumu arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 34 hasta katılmıştır. Katılımcılardan 17 tanesinin (%50.0) semptomatik remisyonunda olduğu bulunmuştur. Günümüzdeki semptomatik remisyon durumu ile günümüzdeki Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI), Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS), Şizofreni Hastalarında Yaşam Niteliği Ölçeği (ŞYNÖ), Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği (AHİÖ) puanları ile bilişsel işlevlerden İz Sürme Testi-A (İST-A), İz Sürme Testi-B (İST-B), Sayı Sembol Testi (SST), Wisconsin Kart Eşleme Testi- Toplam hata (WCST-H), Sayı Menzili Testi- Geriye doğru (G-SMT), İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (İÜSHST), Stroop Testi-İnterferans Süresi (ST-İ) ve interferans hataları (ST-İH) puanı ilişkili bulunmuştur. Günümüzdeki semptomatik remisyon ile, 10 yıl önceki CGI, PANSS Negatif Belirtiler Alt Ölçeği (PANSS -), Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ), ŞYNÖ ve AHİÖ, bilişsel işlevlerden İST-A, İST-B, SST, WCST-Kategori sayısı (WCST-K) puanları ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Semptomatik remisyon ile hem 10 yıl önce, hem de günümüzde ilişkili bulunan hastalık şiddeti, negatif semptomlar, içgörü düzeyi ve bilişsel işlevlerden

işleme hızı semptomatik remisyon için tutarlı öngördürücüler olabilir. 10 yıl öncesinde değerlendirilmemiş olan, ancak günümüzdeki değerlendirmede semptomatik remisyon ile ilişkili bulunan eğitim yılı, tedavi uyumu, işlevsellik düzeyi ve geçmişteki semptomatik remisyon hali de uzun dönemde semptomatik remisyonu öngördürebilir.

Anahtar Kelimeler: *Şizofreni, bilişsel işlevler, semptomatik remisyon.*



ABSTRACT

SYMPTOMATIC REMISSION PREDICTORS IN SCHIZOPHRENIA: ASSOCIATION WITH COGNITIVE FUNCTIONS, POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOMS, TREATMENT ADHERENCE AND OTHER CLINICAL VARIABLES

Objective: Schizophrenia is a severe mental disorder that negatively effects to life quality and increases morbidity and mortality. In the course of disease, plenty of symptoms may occur, clinical course and severity of disease vary from person to person. Patients' functioning and symptoms are improved in symptomatic remission status, hence symptomatic remission is one of the most important treatment goal in schizophrenia.

Methods: Amongst the outpatient clinic, 122 patients were selected who evaluated in respect to clinical and cognitive features at baseline. After 10 years follow-up period, 34 patients re-evaluated in respect to sociodemographic, clinical and cognitive features and association with symptomatic remission status.

Findings: A total of 34 patients were interviewed in this study. According to RSWG criterion, 17 of patients (%50.0) were in symptomatic remission. Actual Clinical Global Impressive Scale (CGI), Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), Quality of Life Scale (QLS), Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, Trail-Making Test A and B (TMT-A, TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) total errors, Digit Span Test (DST) backward, Auditory Consonant Trigrams Test (ACT), Stroop Color and Word Test (SCWT) interference and interference error scores were related to actual remission status. In addition, baseline CGI, PANSS negative subscale (PANSS -), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Quality of Life Scale (QLS), Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, Trail-Making Test A and B (TMT-A, TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST) and WCST category scores. were also found that related to actual symptomatic remission status.

Conclusion: Both baseline and after 10 years follow-up, severity of illness, negative symptoms, insight and processing speed may be consistent predictors of symptomatic

remission. Despite lack of baseline evaluation, education status, treatment adherence, baseline remission status and functionality may related to long term symptomatic remission status.

Keywords: *Schizophrenia, cognitive functions, symptomatic remission.*



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC: Anterior Singulat Korteks
AHİÖ: Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği
AP: Antipsikotik
APA: Amerikan Psikiyatri Birliği
BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi
BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği
CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği
CNV: Tek Nükleotid Polimorfizmi
CR: Klinik Remisyon
ÇÇBŞ: Çocukluk Çağı Başlangıçlı Şizofreni
ÇEBŞ: Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni
ÇGBŞ: Çok Geç Başlangıçlı Şizofreni
DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM: Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders
EBŞ: Erken Başlangıçlı Şizofreni
FR: Fonksiyonel Remisyon
G-SMT: Geri Sayı Menzili Testi
GBŞ: Geç Başlangıçlı Şizofreni
GKT: Görsel Kopyalama Testi
GKT-G: Görsel Kopyalama Testi- Gecikmiş Hatırlama
GKT-H: Görsel Kopyalama Testi- Hemen Hatırlama
GWAS: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
ICD: International Classification of Diseases
İ-SMT: İleri Sayı Menzili Testi
İAP: İlk Atak Psikoz
İST: İz sürme Testi
İST-A: İz Sürme Testi-A
İST-AH: İz Sürme Testi-A Hata Sayısı
İST-B: İz Sürme Testi-B
İST-BH: İz Sürme Testi-B Hata Sayısı

İSÖT: İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi
İSÖT-D: İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon
İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi
KAT: Kategori Akıcılık Testi
KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon
KKÇT: Kontrollü Kelime Çağırışım Testi
PANSS: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği
PANSS(+): Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği- Pozitif Belirtiler
PANSS(-): Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği- Negatif Belirtiler
PANSS-G: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği Genel Psikopatoloji
PANSS-T: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği- Toplam
PR: Kişisel İyileşme
PRS: Poligenik Risk Skoru
PSP: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği
RSWG: Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubu
SANS: Negatif Semptom Değerlendirme Ölçeği
SAPS: Pozitif Semptom Değerlendirme Ölçeği
SMT: Sayı Menzili Testi
SST: Sayı Sembolleri Testi
ST: Stroop Testi
ST-İ: Stroop Testi İnterferans
ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları
ST-K: Stroop Testi Kelime
ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları
ST-R: Stroop Testi Renk
ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları
ŞYNÖ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği
ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler
ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı
ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol
ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular
TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni
UEEAP: Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotik
WCST: Wisconsin Kart Eşleme Testi

WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi- Toplam Doğru

WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi- Toplam Hata

WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi- Kategori Sayısı

WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi- Perseveratif Hata Yüzdesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Şizofreni DSM-V Tanı Kriterleri.....	4
Tablo-2: Şizofreni ICD-11 Tanı Kriterleri.....	6
Tablo-3: RSWG Şizofrenide Semptomatik Remisyon Kriterleri.....	23
Tablo-4: Katılımcıların Sosyodemografik Verileri ve Semptomatik Remisyon İle İlişkisi.....	36
Tablo-5: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Çeşitli Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo-6: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Güncel Klinik Ölçeklerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo-7: Katılımcıların Güncel Bilişsel İşlevleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	41
Tablo-8: Katılımcıların 10 Yıl Önceki Klinik Ölçekleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	43
Tablo-9: Katılımcıların 10 Yıl Önceki Bilişsel İşlevleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması.....	44
Tablo-10: Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	47
Tablo-11: Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	49
Tablo-12: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo-13: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo-14: Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Birbiri ile Korelasyonu.....	55
Tablo-15: Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Bilişsel İşlevleri ile Korelasyonu.....	58

1. GİRİŞ, AMAÇ VE HİPOTEZLER

Şizofreni, hastaların büyük kısmında hastalığın değişken aşamalarında bilişsel işlev bozukluklarının yer aldığı yapısal ve işlevsel bir beyin hastalığıdır (1). Dünya çapında 21 milyon kişinin şizofreniden muzdarip olduğu düşünülmekte olup şizofreninin klinik belirtileri ve yaşam boyu süreklilik arz edebilen gidişatı, onu tüm dünyada en fazla engelliliğe neden olan 15 hastalıktan birisi yapmaktadır (2,3). Bazı olguların kliniği oldukça ağır seyretmekte ve tekrarlayan, sürekli hastane yatışı gerektirmekte iken bazı olgularda tek bir atağın ardından tam bir remisyon ve iyileşme görülebilmektedir (4).

Şizofreni belirtilerinde en az altı ay boyunca süren ve belirtilerin varsa da kişinin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamayacak yoğunlukta olduğu iyilik hali olarak tanımlanabilecek semptomatik remisyon kavramı, şizofrenide en önemli birkaç tedavi hedefi arasındadır (5,6).

Bilişsel işlev bozuklukları, şizofrenide çekirdek belirtiler arasında kabul edilir. Dikkat, öğrenme, çalışma belleği, problem çözme, dil ve yürütücü işlev gibi alanlarda görülen yetersizlikler kişinin günlük yaşamını, sosyal becerilerini ve işyeri performansını etkileyen başlıca bilişsel işlev bozukluklarından (7,8). Bununla birlikte, bilişsel işlevler ile semptomatik remisyon arasındaki bağlantılar, özellikle hangi bilişsel işlev alt gruplarının süregelen bir semptomatik durumu ile ilişkili olduğu, daha az çalışılmış ve keşfedilmeyi bekleyen bir alan olarak göze çarpmaktadır (9).

Çok çeşitli ve zengin bir kliniğe sahip olan şizofrenide semptomatik remisyon her hasta için kolay ulaşılabilen bir klinik durum olmayabilir. Semptomatik remisyon durumu ile hastalara ait bazı sosyodemografik özellikler, bir takım klinik parametreler ve klinik ölçek sonuçları ile seçilmiş bilişsel testlerdeki yüksek performans daha fazla ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın temel amacı, hastalarda 10 yıl önce ve günümüzde yapılmış olan klinik değerlendirmeler sonucunda semptomatik remisyon ile ilişkisi olan sosyodemografik özellikler, klinik parametreler ve bilişsel işlev testlerini ortaya koymak ve hem 10 yıl önce, hem de günümüzde semptomatik remisyon

durumundaki bireylerde öne çıkan değişkenleri saptamaktır. Aynı zamanda semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak, değerlendirilen tüm hastaların 10 yıl öncesinden günümüze klinik parametrelerinin ve bilişsel test performanslarının değişimini karşılaştırmak ve kronik dönem şizofreni hastalarında 10 yıllık sürenin klinik parametreler ve bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştırmak, çalışmanın diğer amaçları arasındadır.

Birinci Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin 10 yıl öncesinde değerlendirilmiş olan bilişsel işlevleri, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre daha iyidir.

İkinci Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin günümüzde değerlendirilen bilişsel işlevleri, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre daha iyidir.

Üçüncü Hipotez: 10 yıl önce semptomatik remisyonunda olan bireylerin günümüzde de semptomatik remisyon durumunda olma olasılığı daha yüksektir.

Dördüncü Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin tedavi uyumu, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre daha fazladır.

Beşinci Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin kişisel ve sosyal işlevselliği, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre daha yüksektir.

Altıncı Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin yaşam kalitesi, semptomatik remisyonunda olmayan bireylerden daha yüksektir.

Yedinci Hipotez: Semptomatik remisyonunda olan bireylerin hastalık içgörüsü, semptomatik remisyonunda olmayan bireylerden daha yüksektir.

Sekizinci Hipotez: Semptomatik remisyonundan bağımsız olarak, hastaların 10 yıl içerisinde bilişsel işlevlerinde anlamlı bir değişiklik olmayacaktır.

Dokuzuncu Hipotez: Hastalık başlangıç yaşı daha erken olan, tedavisiz geçen psikoz süresi ve hastane yatışı daha fazla olan bireylerde semptomatik remisyon daha seyrek görülür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni Tanımı ve Tarihçesi

Şizofreni sıklıkla genç erişkinlik döneminde başlayan, kişinin kendisi ve çevresi için yıkıcı sonuçlara neden olabilen ağır bir mental bozukluktur (10).

Şizofreni çekirdek belirtileri arasında pozitif bulgular olarak isimlendirilen, kişinin gerçek ile bağlantısının kaybolduğu psikotik bulguları içeren delüzyon ve halüsinasyonlar, negatif bulgular olarak isimlendirilen sosyal içe çekilme, spontan konuşmada azalma, motivasyon eksikliği, anhedoni, tekdüze ses tonu ve donuk bir yüz ifadesiyle kendini belli edebilen küntleşmiş duygulanım ile dikkat, öğrenme, problem çözme ve çalışma belleğinde bozulmalar ile karakterize bilişsel belirtiler yer alır (11,12).

Şizofreni belirti kümelerine ait bulguların işaret edildiği, tarihin çok eski dönemlerinde yazılmış Çince belgeler, Hinduizme ait Veda kitabeleri, Yunan mitolojisindeki bazı metinler günümüzde tanımlanmış olan şizofreni spektrumundaki bozuklukların çok eskiden beri bilindiğine delalet etmektedir (13).

Günümüzdeki şizofreni kavramı, özellikle son birkaç yüzyılda çeşitli bilim insanlarının katkıları ile şekillenmiştir. Alman kökenli bir bilim insanı olan Emil Kraepelin, gençlik yıllarında başlayan, psikotik bulguların öncesinde ortaya çıkan yavaş ancak ilerleyici bir sosyal ve bilişsel gerileme tablosunu “dementia praecox” olarak adlandırmıştır (14,15).

Alman kökenli başka bir bilim insanı olan Eugen Bleuler, Kraepelin’in tanımladığı dementia praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen şizofreni kavramını ortaya koymuş, farklı ve heterojen bir grup hastalığın içinde olduğu “şizofreniler grubu” başlığını tanımlamıştır (16). Bleuler’ e göre, şizofrenide temel belirtiler olarak duygulanımda ve çağrışımlarda (düşünce yapısında) bozukluklar, tekdüzelik (otizm) ve ambivalans görülürken, eşlik eden bulgular olarak algı (delüzyon ve halüsinasyon) ve bilişsel işlev bozuklukları mevcuttur (17).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)' nin benimsediği sınıflandırma sistemi olan DSM (Diagnostical Statistically Manual)' nin en güncel versiyonu olan DSM-V (2013), şizofreni için “şizofreni spektrumu” kavramına, Dünya Sağlık Örgütü' nün kabul ettiği ICD (International Classification of Diseases)' nin yeni yayımlanan son sürümü ICD-11 (2022) ise “şizofreni ve diğer primer psikotik bozukluklar” kavramına yer vermektedir. Bu kavramlar, güncel tanısal sınıflandırmalarda halen kullanılıyor olsa da temel özellikleri, boyutsal belirleyicileri, global erişimi, geçerlilik ve güvenilirlikleri süreç içerisinde düzenlenmiş ve geliştirilmiştir (18). Tablo-1' de şizofreni için DSM-V, Tablo-2' de şizofreni için ICD-11 tanı kriterleri sunulmuştur.

Tablo-1: Şizofreni DSM-V Tanı Kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden iki ya da daha fazlasından her biri, bir aylık (başarıyla tedavi edilmiş ise daha kısa süre) periyodun önemli bir bölümünde mevcuttur. Bunlardan en az bir tanesi (1), (2) veya (3) numaralı belirtilerden birisi olmalıdır.

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Dağınık konuşma (örneğin sıklıkla konudan sapma veya anlaşılabilir şekilde konuşma)

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni

5. Negatif belirtiler (duygusal katılımın azalması veya katılımın olmaması)

B. Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın büyük bir bölümünde iş, kişiler arası ilişkiler ya da öz bakım gibi, bir ya da birden fazla temel alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce ulaşılmış düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa kişiler arası, okul ya da işle ilgili işlevsellik beklenen düzeye ulaşamaz).

C. Bozukluğun süreklilik arz eden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır. (Prodromal ve rezidüel belirtilerin evreleri kapsanabilir). Bu bozukluk, prodromal ya da rezidüel evreleri sırasında yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı düzeyleri ile (örneğin yadırganacak kadar fazla olağan dışı inançlar, olağan dışı algısal deneyimler) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffectif bozukluk, psikotik özellikli depresyon ya da bipolar duygudurum bozukluğu dışlanır. (Aşık evre belirtileriyle eş zamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır; ya da aşık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa dahi bunlar hastalığın aşık ve rezidüel dönemlerinin toplamından daha seyrektiler.)

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılan bir madde veya ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkileri ile daha iyi açıklanamaz.

F. Otizm spektrumu kapsamında bir bozukluk ya da çocukluk döneminde başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanında belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aydır (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) mevcutsa, ayrıca şizofreni tanısı konur.

Tablo-2: Şizofreni ICD-11 Tanı Kriterleri

Temel (Gerekli) Özellikler:

- Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi (bireyin kendisi tarafından bildirilen veya klinisyen ya da bir başkası tarafından gözlemlenen) 1 ay ya da daha fazla süredir mevcut olmalıdır. Nitelenen semptomlardan en az birisi a-d maddeleri arasından olmalıdır.
- a. Persistan sanrılar (örneğin büyüklük sanrıları, referans sanrıları, kötülük görme sanrıları)
- b. Persistan varsanılar (en sık işitsel olmakla birlikte herhangi bir duyuşsal modalite ile ilişkili olabilir)
- c. Dezorganize düşünceler (yapısal düşünce bozukluğu; örneğin teğetsellik ve çağrışımların kaybolması, uygunsuz konuşma, neolojizm) Ağır durumlarda, kişinin konuşması anlaşılamayacak kadar dağınıktır “ Sözcük salatası”.
- d. Etkilenme, kontrol edilme veya edilgenlik yaşantıları (Kişinin hisleri, düşünceleri, dürtüleri ve eylemleri kendisi tarafından oluşturulmaz, kendi zihnine başkaları tarafından yerleştirilmiştir veya kişinin zihninden başkaları tarafından çekilmiştir; ya da düşünceleri başkaları tarafından yayınlanmaktadır.)
- e. Negatif semptomlar; affektif düzleşme, aloji, konuşmada duraksama, avölüsyon, asosyalite ve anhedoni gibi.
- f. Ağır dezorganize davranışlar; amaca yönelik aktiviteyi engelleyecek nitelikte (örneğin tuhaf veya amaçsız görünen davranışlar, organize hareket edebilmeyi engelleyen öngörülemez veya uygunsuz duyuşsal yanıtlar.)

- g. Psikomotor rahatsızlıklar; katatonik huzursuzluk veya ajitasyon, postür alma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ya da stupor gibi. Not: Eğer şizofreni bağlamında tam bir katatoni sendromu meydana geldiyse, aynı zamanda “Başka Bir Ruhsal Bozukluk ile İlişkili Katatoni“ tanısı seçilmelidir.
- Bu semptomlar başka bir tıbbi durumun (örneğin beyin tümörü, madde veya ilacın (örneğin kortikosteroidler) santral sinir sistemine etkisine veya yoksunluk bulgularına (örneğin alkol) bağlı değildir.

Şizofreni için Gidişat Belirleyicileri:

Şizofreni seyrini tanımlamak için, hali hazırda şizofreni tanı kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığını belirten ya da şu anda hastalığın kısmi veya tam remisyonda olup olmadığına işaret eden hastalık gidişat belirleyicilerine başvurulabilir. Gidişat belirleyicileri aynı zamanda mevcut atağın ilk atak olup olmadığını, bunun gibi çoklu ataklar olup olmadığını veya semptomların belli bir zaman diliminden bu yana kesintisiz biçimde var olup olmadığını ifade etmek için de kullanılabilir.

2.2. Şizofreni Patofizyolojisi

Şizofreniyi “dementia praecox”, yani erken bunama olarak tarifleyen Kraepelin’ e göre bu hastalık, nörodejeneratif bir doğaya sahip olup başladıktan sonra bilişsel yıkım ilerleyici bir seyir göstermekteydi. Nörodejeneratif hastalıklarda beklenen sinaptik ve nöronal yapılarda oluşan hasarın yerini alan, gliosis ve skar dokusu şizofreni hastalarının histopatolojik incelemelerinde gösterilememiştir(19). Takip eden yıllarda şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık olduğu görüşü daha çok kabul görür hale gelmiştir. Yapılan çalışmalar, şizofrenide beyinde özellikle prefrontal ve temporal bölgelerde aşırı sinaptik kırpılma ile giden ve gri cevher dokusunda azalmanın meydana geldiği, beyin gelişiminin sekteye uğradığı bir nörogelişimsel sürecin varlığını desteklemektedir (14). Bu sürecin sekteye uğramasında immun sistem aktivasyonunun, plasental işlev bozukluğunun ve fetal epigenetik yapının rolü olduğu ileri sürülmektedir (20).

Şizofreni gelişimi ile bağlantılı bu nörogelişimsel bozukluk, yaşamın ilk yıllarında motor ve dil yetilerinin kazanıldığı temel gelişim basamaklarında gecikmelere neden olur (21). Okul çağında akademik başarı, iletişim ve sosyal ilişkilerde güçlükler de sıklıkla görülür (22). Bu güçlükler nedeni ile işlevselliği olumsuz etkilenen bireylerin yardım arama davranışı gösterdiği, prodromal evre olarak isimlendirilen dönemde klinik tanı eşiğine ulaşmayan bazı pozitif ve negatif semptomlar olsa da şizofreni tanısına götüren sürecin klinik yansıması olan ilk psikotik atak, genelde ergenlik ve erken yetişkinlik çağına denk gelir (23).

Erken nörogelişimsel süreçlerde başlayan sinaptik bağlantılarda artış çocukluk çağı boyunca devam ederken, adolesan dönemde beyin dokusunda meydana gelen yapısal ve işlevsel yeniden yapılanma sürecinde bu sinaptik bağlantıların yaklaşık yarısı budanır (24). Şizofrenide beyinde fizyolojik olarak gerçekleşmesi beklenen bu yapısal ve işlevsel düzenlemeler normalden sapma göstererek anormal nöronal organizasyona ve gri cevher dokusunda azalmaya neden olmaktadır (25,26).

Şizofreni patomorfolojisinde frontal, temporal ve limbik sisteme ait gri cevher dokusunda kayıplar mevcuttur (27). Eş zamanlı olarak derin beyaz cevher bağlantılarında azalma da dikkati çekmektedir (28). Toplam beyin hacminde azalma, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde genişleme de sık görülen bulgular arasındadır (29).

Uzun yıllardır şizofreni klinik tablosunu oluşturan temel patofizyolojik mekanizmanın dopaminerjik sistemdeki kusurlardan kaynaklandığı varsayımı egemendir. Şizofreninin farmakolojik tedavisi yaklaşık 70 yıllık bir geçmişe dayanmakla birlikte, klinik kullanımda olan farmakolojik ajanların hepsinin etki mekanizması bir noktada dopaminerjik D₂ reseptörünün parsiyel ya da tam blokajına dayanır (30). Buna rağmen, özellikle fonksiyonel kayıplara neden olan negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozukluklarında antipsikotiklerin faydası oldukça sınırlıdır (23).

Şizofrenide pozitif belirtiler, beyindeki striatal bölgede artmış presinaptik dopamin sentezine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (31). Moleküler görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, şizofreni hastalarının striatal dopamin sentez ve salınım kapasitesinin arttığı ve aynı zamanda amfetamin

verilmesinin ardından daha fazla dopamin salınan bireylerde pozitif belirtilerin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (32,33). Striatal dopamin seviyesinin baskılanması veya bu bölgedeki dopaminerjik reseptörlerin bloke edilmesi ile şizofrenide pozitif belirtilerin düzeldiği görülmüştür (34).

Dopaminerjik nöronlar, dışarıdan gelen uyaranların bireyin zihninde uygun bir şekilde işlenmesini ve içsel tasarımlara dönüşmesini sağlar. Şizofrenide mezostriatal bölgedeki dopaminerjik nöronların fonksiyonu bozulmuştur. Bu nöronların doğru çalışmaması, dopaminerjik sinyalin dış kaynaklı bir uyaran ile eşleşememesine ve sonuç olarak hatalı çıkarımların üretilmesine neden olur (35,36).

Son zamanlarda şizofreni patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin yanında glutamaterjik, GABAerjik, serotonerjik sistemin işlevleri de ön plana çıkmaktadır (37). Negatif belirtilerin ortaya çıkmasında, GABAerjik ara nöronlar üzerine bulunan NMDA reseptörleri tarafından düzenlenen glutamaterjik yolların kusurlu aktivitesinin rolü olduğu öne sürülmüştür (38). Bu reseptörlerin ve nörotransmitterlerin etkisi ile düzenlenen nöronal senkronizasyonun bozulması, negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (39,40).

2.3 Şizofreni Etiyolojisi

Multiple-hit hipotezi, şizofreninin genetik duyarlılık zemininde, çevresel etkenlerin zamana bağlı olarak nörogelişim sürecine müdahalesi sonucunda ortaya çıktığını ileri sürer (41). Bu hipotez ile uyumlu olarak birçok faktörün şizofreni gelişimindeki rolü araştırılmıştır.

Genetik : Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) sonucunda saptanan ve şizofreni ile ilişkilendirilmiş olan, toplumda sık görülen tek nükleotid varyasyonlarının (CNV), çok sayıda ve kombinasyon halinde bir arada olsa dahi şizofreni riskini artırıcı etkisi oldukça düşüktür. Şizofreni risk artışından en fazla sorumlu olan, oldukça nadir görülen bazı CNV' lerdir (14).

Güncel olarak, genomda şizofreni ile ilişkisi olduğu gösterilmiş 200'den fazla alan saptanmıştır (42). Şizofreni riski ile bağlantılı genler arasında dopamin reseptör ve metabolizması (D2R, COMT...), glutamat nörotransmisyonu ve metabolizması (GRM3, GRIA1, SRR, GRIN2A, DAO...), nörogelişim fonksiyonu (NRG1, RELN, AHI1, MTHFR, TRKA...), serotonerjik işlev (HTR2A , TPH1, SLC6A4), immun sistem (IL1B, MHC geni C4 varyasyonu...) yer almaktadır (43,44).

İkiz çalışmaları, şizofreninin kalıtılabilirlik oranını yaklaşık %80 olarak hesaplasa da, bu hesaplamalar gen-çevre etkileşimini hesaba katmamaktadır (45).

Bazı genetik sendromlarda şizofreni riski çok artmıştır. Örneğin 22q11.2 delesyonu ile giden velokardiyofasiyal sendromlu bireylerde yaşam boyu şizofreni gelişme riski genel topluma göre 25 kat daha fazladır (46).

Aile Öyküsü ve Ailede Psikiyatrik Hastalık Yüğü: Ailesinde şizofreni tanısı olan bireylerde ileride şizofreni gelişme riski artmıştır. Risk, akrabalık derecesi ile doğru orantılıdır. Birinci derece yakını şizofreni tanısı almış bir bireyde şizofreni riski 10 kat artmıştır (47).

Ailede şizofreni tanısı almış birisi olsun ya da olmasın, her türlü psikiyatrik hastalık şizofreni riskini artırmaktadır. Psikiyatrik hastalık yüğü arttıkça şizofreni riski de artmaktadır (48).

Obstetrik komplikasyonlar: Şizofreni için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Acil sezaryen, gebelik esnasındaki kanamalar, kan uyuşmazlığı, preeklampsi, asfiksi, düşük doğum ağırlığı , konjenital malformasyonlar gibi etkenler şizofreni yatkınlığını artıran sebepler arasındadır (49). Forseps kullanımı ve düşük doğum ağırlığı psikozun erken yaşta ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (50).

Enfeksiyonlar ve İnflamasyon: Çalışmaların sonuçları arasında bazı çelişkiler olsa da, gebelikteki influenza, toxoplazma ve HSV enfeksiyonlarının da şizofreni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (51,52). Danimarka'da yapılan, 30 yıllık bir epidemiyolojik çalışmada otoimmün patolojilerin ve hospitalizasyon gerektiren enfeksiyonların, şizofreni ve şizofreni spektrumundaki hastalıkların riskini artırdığı bulunmuştur (53).

CRP, IL-8 düzeyi gibi inflamasyon belirteçleri yüksek olan annelerden doğan çocuklarda, şizofreni görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (54,55). Çocukluk döneminde inflamasyon belirteçleri yüksek olan kişiler de yaşamın ilerleyen dönemleri için artmış şizofreni riskine sahip olabilir (56).

Doğum zamanı: Kış aylarının sonları ve ilkbahar aylarında doğan kişilerde, şizofreni riski ılımlı düzeyde artmıştır (57). Bu dönemlerde annenin D vitamini eksikliğinin belirgin olması, influenza gibi enfeksiyonların daha sık geçirilmesi gibi nedenler şizofreni riskini artırıyor olabilir (58,59).

Ebeveyn yaşı: İleri baba yaşı (özellikle 34 ve üzerindeki yaşlarda risk daha belirgindir) birçok çalışmada artmış şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir (60). Erkek eşey hücresi olan spermde, yaş ilerledikçe sonradan ortaya çıkan mutasyonların bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (61). Daha az kanıt mevcut olmakla birlikte doğumdaki anne yaşı da şizofreni gelişimi üzerinde etkili olabilir (62).

Çocukluk çağı zorlu yaşam olayları: Fiziksel, cinsel ve duygusal istismar, ihmal, zorbalık, ebeveyninden ayrı kalma ve ebeveyn kaybı yetişkinlikte psikoz gelişim riskinin artmasına neden olur (63).

Sosyoekonomik durum: Genellikle babanın mesleği üzerinden değerlendirilen sosyoekonomik durum ile psikoz gelişim riski arasında bağlantı bulan çalışmalar olduğu gibi, ikisi arasında herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (54).

Göçmenlik: Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmanın sonucunda, ülkeler ve etnik gruplar arasında farklı sıklıklarda olmakla birlikte şizofreni ve diğer psikoz spektrum bozukluklarının gelişim riskinin arttığı saptanmıştır (64,65). Göçmenliğin yarattığı ekonomik sorunlar, sosyal eşitsizlik, ayrımcılık ve dışlanma gibi stres kaynakları psikoz ve şizofreni riskini artırıyor olabilir (66).

Yaşanan yer (Kır/ kent / taşra) : Taşrada büyümek veya hali hazırda taşrada yaşıyor olmak psikoz ve şizofreni riskini artırmakta, çocuklukta taşrada geçirilen süre arttıkça şizofreni gelişim riski de artmaktadır (67,68). Çocukluk çağında kırsal alandan taşraya taşınmak, bu riskin katlanmasına neden olmaktadır (69). Türkiye’de Binbay ve ark. (70) tarafından yapılan epidemiyolojik bir araştırmanın sonucuna göre kentte

yaşayanlarda şizofreni ve şizofreniye bağlı hastane yatışı 2 kat daha fazla görülmektedir. Aynı kent içindeki semtlerde de şizofreni riski farklılık gösterebilmektedir. Kır ve kent yaşamı arasındaki sosyal izolasyon, dışlanma, rekabet gibi etkenler bu farklılığın oluşmasında etkili olmuş olabilir (68).

Düşük bilişsel kapasite: Son yıllarda, GWAS temelli poligenik risk skoru (PRS) analizlerini içeren birçok çalışmada, bilişsel işlevler ile şizofreni arasında genetik örtüşmeler saptanmıştır (71). Korelasyon analizleri sonucunda sağlıklı bireylerde şizofreni riskinin artmış olması, daha düşük bilişsel performans ile ilişkili bulunmuştur (72). Bilişsel kapasitenin daha düşük olmasından sorumlu tutulan genlerin varlığında da, şizofreni riskinin arttığı gösterilmiştir (73).

Madde kullanımı: Esrar kullanımının psikoze ve şizofreni ile ilişkisi, çok sayıda çalışmada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (74). Esrar kullanımı arttıkça şizofreni gelişme riski de artmakta, ağır esrar kullanıcılarında risk artışı 3,9 kat seviyelerine ulaşmaktadır (75). Genetik yatkınlık durumunda, esrar kullanımının şizofreni riskini çok daha yüksek oranda artırdığı düşünülmektedir (74).

Alkol, sigara, sedatif-halüsinojenler, stimulanlar ve metamfetamin gibi keyif verici ajanlar da şizofreni ve psikotik bozukluk gelişme riskini değişen oranlarda artırmaktadır (76–78)

2.4. Şizofreni Epidemiyolojisi

Şizofreni insidansı yaklaşık 15.2 /100 000 iken yaşam boyu şizofreni görülme sıklığı 7/1000 civarındadır (79). Şizofreni için en sık görülen başlangıç aralığı 15-30 yaş arasındadır ve erkekler kadınlara göre ortalama beş yıl daha erken tanı alır. Kadınlarda şizofreni başlangıcı 40-45 yaş arasında ikinci bir pik yapar; bu durumun nedeni olarak perimenapozal dönemde östrojenin koruyucu etkisinin azalması ileri sürülmüştür (80).

Şizofrenide hastalığın ilk ortaya çıktığı yaş oldukça değişkenlik gösterebilir. Şizofreni için yaşa bağlı herhangi bir sistematik tanı kategorisi mevcut olmasa da Uluslararası Geç Başlangıçlı Şizofreni Grubu, 40 yaşından sonra başlayan şizofreni hastalığı için “Geç Başlangıçlı Şizofreni” (GBŞ) 60 yaşından sonra başlayan şizofreni

hastalığı için “Çok Geç Başlangıçlı Şizofreni” (ÇGBŞ) kavramını ortaya atmıştır (81). Olguların yaklaşık %20-25’ lik bir kısmı, GBŞ veya ÇGBŞ grubuna girmektedir (82).

Şizofreni başlangıcının, şizofreninin en sık görüldüğü yaşların dışına taşıdığı durumlara özgü bazı özellikler göze çarpmaktadır. Daha geç yaşlarda başlayan şizofrenide aile öyküsü daha zayıf ve madde kullanımı daha nadir olup kadın cinsiyet, yüksek eğitim düzeyi ve premorbid işlevsellik daha baskındır. Bu grupta işsizlik gibi psikososyal stresörlerin hastalık başlangıcı ile ilişkisi daha yüksektir (83). Öte yandan, geç yaşlarda görülen psikotik bulguların %60’ ına sekonder nedenlerin neden olduğu gösterilmiştir (84).

Şizofreninin 18 yaşından önce başladığı durumlar Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBŞ), 13 yaşından önce başladığı durumlar Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBŞ) veya Çocukluk Çağı Başlangıçlı Şizofreni (ÇÇBŞ) olarak isimlendirilmektedir (85) . Bu grup hastalarda erkek cinsiyet yaygınlığı daha yüksek olup aile öyküsü ve psikiyatrik eş tanı sıklığı daha fazladır (82). Şizofreninin 13 yaşından önce başlaması oldukça nadirdir, bu olguların görülme sıklığı 1/10000’den daha azdır (55).

2.5. Şizofreni Tedavisi

Mevcut bilgilerimize göre şizofreninin, sahip olduğu karmaşık ve çok etkenli doğası nedeniyle, tek bir hedef mekanizmasına sahip bir ajanla tedavisi mümkün görünmemektedir (86). Ek olarak güncel tedaviler bazı kısıtlılıklara sahiptir. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin (AP) sahip olduğu bazı ağır yan etkiler, çekirdek şizofreni belirtileri arasında yer alan pozitif belirtilere iyi gelirken negatif ve bilişsel belirtilerin tedavisinde başarısız olması, etkinliklerine rağmen hastaların ancak yarısının bağımsız bir yaşam sürebilmesi bunlardan bazılarıdır (87–89).

Tüm kısıtlılıklarına rağmen AP’ler, şizofreni hastalarında mortaliteyi yaklaşık %50 azaltmaktadır. Oral tedavi ile kıyaslandığında uzun etkili enjektabl antipsikotik (UEEAP) tedavisi ile ölüm riski yaklaşık %30 daha düşük bulunmuştur (90). Huhn ve ark. (91) tarafından yapılmış, çoklu epizot öyküsü bulunan şizofreni hastalarında 32 AP’ nin etkinlik ve tolerabilitelerini kıyaslayan güncel bir sistematik derleme ve

network meta analizi, AP' lerin etkinliğinin (altı tanesi hariç) plasebodan net olarak üstün olsa da etkinlik gücünün birbirine yakın olduğunu, AP' lerin daha çok yan etkiler noktasında birbirlerinden farklılık gösterdiğini bulmuştur. Bu çalışmaya göre tüm semptomlar bir bütün olarak ele alındığında klozapin öne çıkarken depresif semptomlara spesifik olarak sülpirid daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir. Sülpiridin depresif semptomların tedavisindeki üstünlüğü diğer ajanlara kıyasla özellikle belirgindir.

Şizofrenide bölgelere göre değişmekle birlikte, AP tedavisinde polifarmasi kullanımının global ortalaması %20 civarındadır (92). Çalışmalarda polifarmasi artmış rehospitalizasyon, ekstrapiramidal sistem yan etki yükü, metabolik sendrom ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (93).

Öte yandan, polifarmasi için klinik pratikte etkinlik ve güvenlik açısından yeterli düzeyde kanıt henüz mevcut değildir (94). Nitekim şizofreni tedavisinde polifarmasi, global boyutta önde gelen, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş, kanıta dayalı tedavi kılavuzları tarafından da önerilmemektedir (93).

Genel olarak antipsikotik kullanımında monofarmasi, polifarmasiye göre yan etki yükü de göz önüne alındığında daha makul uzun dönem sonuçlara işaret etse de 62.250 kişinin 20 yıllık izlemine dayanan bir kohortta, istisna olarak klozapin + aripiprazol kombinasyonu kullanan hastalarda, yalnızca klozapin kullanan hastalara kıyasla yeniden hastaneye yatış riski %14-23 oranında daha düşük olmuştur (95).

Tenback ve ark. (96) tarafından yapılmış bir çalışmada birinci kuşak AP ilaçların, ikinci kuşak AP ilaçlara göre daha fazla morbiditeye neden olduğu gösterilmiştir. AP'lerin yüksek dozda kullanımları, artmış gri cevher doku kaybı ile ilişkili olup birinci kuşak ilaçlarla ikinci kuşak ilaçlara kıyasla bu kayıp daha fazla bulunmuştur (97).

İlk atak şizofreni hastalarının yaklaşık %80' i AP tedaviye yanıt verirken kronik dönemde bu oran %50'lere düşmektedir (98,99). Bu durumla uyumlu olarak şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta ikinci epizotta, ilk epizoda göre tedavi yanıtının daha düşük olduğu bulunmuştur (100).

İlk atak şizofreni hastalarının beş yılın sonunda kümülatif relaps oranı %82 olarak bulunmuştur (101). Diğer bir bakış açısıyla, ilk atak şizofreni hastalarının uzun süre izlemde %20 gibi bir yüzdesinin uzun süre remisyonunda kalıp, sürdürüm AP tedavisine ihtiyaç duymayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak uzun dönemde, kimin sürdürüm tedavisine ihtiyaç duymayacağını net olarak öngörülebilmesi, mevcut bilgilerimizle mümkün görünmemektedir (102). Sürdürüm tedavisinin relaps, rehospitalizasyon ve mortalite riskini azalttığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır ve bu nedenle günümüzde sürdürüm tedavisi, yaygın kullanılan ve benimsenmiş olan tedavi stratejisidir (103).

Tedaviye dirençli şizofreni (TDS) kavramı, şizofreni tanısı olan bireyler arasında en az iki farklı AP grubu ilacın yeterli doz ve sürede etkin tedavi uyumu ile kullanılmasına karşın, ısrar eden semptomlara sahip olan bir grup hasta için kullanılmaktadır (104). Yeterli bir tedavi için kılavuzlarda sıklıkla her AP' nin minimum etkin / hedef terapötik dozajına denk gelen veya günlük 600 miligram klorpromazinin eşdeğerinde AP ilacın en az altı hafta boyunca verilmesi tanımı yer almaktadır (105,106).

Şizofreni hastalarının %25-30 gibi bir yüzdesi TDS tanımına uymaktadır (107,108). Klozapin, bu grup hastalar için kılavuzlarda tek önerilen tedavi seçeneğidir (109). TDS grubu içerisinde, klozapine yanıt veren hastaların yüzdesi yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir (110).

TDS, bazı farklı biyolojik özelliklere sahip olabilir (111). TDS'nin altında yatan nedenlere yönelik bazı hipotezler öne sürülmüştür. Bir hipoteze göre, dopaminerjik D₂ reseptörünün aşırı duyarlılığı TDS' ye neden olmaktadır (112). Başka bir hipoteze göre TDS' de dopaminerjik işlevlerin normal olduğu, glutamat gibi alternatif moleküllerin anormal işlevi sonucunda TDS geliştiği öne sürülmektedir. Nitekim TDS olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre anterior singulat kortekste (ACC) glutamat metabolitlerinin arttığı gözlemlenmiş olup bu değişiklik tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarında meydana gelmemiştir (113). Başka bir hipotez ise, patofizyolojisinde NMDA reseptörlerinin NR1 alt ünitesine karşı gelişen antikorların rol oynadığı psikozların tedavi direncine neden olduğunu ileri sürmektedir (114).

Klozapin, TDŞ hastalarında pek çok çalışmada etkinliği gösterilen ve herhangi bir sebeple ilişkili mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış bir ajandır (93,115). Ancak TDŞ tanımına uyan hastaların birçoğunda yan etkileri ve yakın takip gerektiren sıkı prosedürler nedeniyle hastalara klozapin başlanması gecikmekte veya klozapin reçete edilmemekte, bunun yerine hastalarda polifarmasi rejimine geçilmesi veya klozapin dışı AP'lerin yüksek dozda kullanımı gündeme gelebilmektedir (117).

Öte yandan TDŞ hastalarında klozapin tedavisinin yeterince etkili olmadığı bir grup vardır ki, bu grup hastaları tanımlamak için “ultra-dirençli şizofreni” veya daha güncel ismiyle “klozapin dirençli şizofreni” kavramı literatürde yer bulmuştur (116,117).

Şizofreni tedavisinde, klinik kullanım onayı bulunan güncel tedaviler D₂ reseptör blokajı üzerinden etki gösterir (23). Negatif belirtiler ile bilişsel işlev bozuklukları açısından daha etkili olabilecek, uzun dönem tedavisinde daha iyi tolere edilebilecek tedavi seçenekleri için alternatif yollarda araştırmalar sürmektedir (86). Metabotropik glutamat reseptör allosterik modülatörleri (mGluR2/3, mGluR5), fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE2, PDE4, PDE5, PDE10), glisin taşıyıcı 1 inhibitörleri, nikotinik $\alpha 7$ reseptör agonistleri ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (118–121).

2.6. Şizofreni Klinik Gidişi

Şizofreni klinik gidişatı ve hastalığın uzun dönem sonuçları hastalığın erken tanısına, farmakolojik tedavisine ve bireylerin ruh sağlığı hizmetlerinden faydalanmasına bağlı olarak büyük oranda değişiklik göstermektedir. İlk atak psikozun (İAP) erkenden tanınması ve etkin tedavisi, psikososyal müdahaleler ve uzun dönemde psikososyal desteğin sürekliliği daha iyi klinik gidiş ile ilişkilendirilmekte, bunların yanında tedavisiz geçen psikoz süresinin (DUP) kısa olmasının da uzun dönemde hastalığın seyrini olumlu yönde etkilediği öne sürülmektedir (102).

Öte yandan, şizofreni hastalarının beklenen yaşam süresi, genel topluma göre önemli ölçüde azalmıştır (122). 1970'lerden sonra ortalama yaşam süresinin genel

toplumda neredeyse 10 yıl uzamasına karşın, bu konudaki olumlu gelişmeler şizofreni hastalarına yeterince yansımamıştır (123).

Çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte yakın zamanda Weyerer ve ark. (124) tarafından şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin kadınlarda ortalama 11,8 yıl, erkeklerde 13,8 yıl kısaldığı saptanmıştır. Şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklardan muzdarip olan bireylerde herhangi bir sebeple ölüm oranı 2,5 kat artmış iken erken ölümün önde gelen bir nedeni olan intihar ile ölüm riski 12 kat artmıştır (125). AP'lerin tetiklediği kilo alımı, metabolik ve kardiyovasküler sorunlar, hastaların uygun olmayan yaşam biçimleri (sağlıksız diyet, sigara tüketimi, madde kullanımı, özbakım eksikliği...), hastaların sağlık hizmetine erişim zorlukları, şizofreni riskini artıran genlerin kardiyovasküler sistem, metabolizma ve immün sistem sorunlarına yatkınlık oluşturan risk genleri ile birlikte kalıtılması ve şizofreni hastalığının kendisinin yaşlanma sürecini hızlandırması, şizofrenide erken ölüm nedeni olarak öne sürülen sebepler arasındadır (126).

Diyabet, şizofreni tanılı kadınların %12,5'unda, şizofreni tanılı erkeklerin %11'inde bulunmakta olup şizofreni hastalarına en sık eşlik eden tıbbi komorbitedir (127). Kardiyovasküler sistem hastalıkları, şizofreni hastalarında tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada gelmektedir (128).

Intihar girişiminde bulunan bireylerle yapılan bir araştırmada, örneklemin yaklaşık %10 kadarının şizofreni hastalarından oluştuğu görülmüştür. Bu araştırmadaki şizofreni hastalarının, şizofreni tanısı olmayan bireylere göre ağırlıklı olarak kadın cinsiyette olup ileri yaşta, fiziksel sağlığı kötü ve kronik hastalıkları bulunan bireylerden oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerin ailesinde psikiyatrik bir hastalık bulunma sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında intihar için diğer risk faktörleri arasında geçmişteki intihar girişimleri, anksiyete ve depresyon düzeyinin yüksekliği, düşük dürtüsellik seviyesi, yardım arama davranışının ve sosyal desteğin kısıtlılığı gösterilebilir (129).

2.7. Tedavi Uyumu

Hasta ve hekimi arasında, hastanın tedavi düzeni, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine yönelik üzerinde uzlaşmış bir programın hasta tarafından uygulanması tedavi uyumu (ing. adherence) olarak tanımlanabilir (130). Tedavi uyumsuzluğu tedavinin önerilenden daha düşük veya yüksek dozda kullanılması, tedavinin tamamen bırakılması, poliklinik kontrollerinin sürdürülmesinin veya hastane yatışının reddedilmesi gibi durumlarla kendini gösterebilir (131,132).

Tedavi uyumunun literatürde fikir birliğine varılmış bir kavram olarak ifade edilmesi, görece yeni bir gelişmedir. Uluslararası bir konsensus metnine göre en az 7 günlük periyotta, reçetelenen tedavinin %80 veya daha azının tüketilmesi ya da kullanılan tedavide boşlukların meydana gelmesi, tedaviye uyumsuzluk olarak adlandırılmaktadır (133).

39 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, şizofrenide tedavi uyumsuzluğu ortalama %41 bulunmuştur (134). İki yıllık uzunlamasına bir çalışmada, hastaların %33 kadarının psikiyatri takibini sonlandırdığı veya tedaviye devam etmeyi reddettiği tespit edilmiştir (135).

Tedavi uyumsuzluğu şizofrenide daha kötü prognoz, suisid riskinin artışı, daha sık hastane yatışı, remisyona giriş süresinin uzaması, çalışma hayatının sonlanması, düşük yaşam tatmini, şiddet davranışı ile alkol ve madde tüketiminin artışı ile ilişkilidir (130). Tedavide 1 ila 10 gün arasında meydana gelen kısa boşluklar dahi, rehospitalizasyon riskinin yaklaşık iki kat artmasına neden olmaktadır (136).

AP tedavileri içerisinde UEEAP tedavilerine uyumsuzluk, oral tedavilere kıyasla belirgin olarak daha düşüktür (137). Çalışmalar tutarlı bir biçimde göstermektedir ki, en yüksek tedavi uyumu ile birlikte olan ajan klozapindir (UEEAP dahil). Klozapin ile tedavi uyumunun bütün ciddi yan etkilerine rağmen bu kadar yüksek olması klozapinin yüksek etki gücü, kullanımının yakın takip gerektirmesi nedeniyle hekim ile kurulan yakın iletişim ve bunun getirdiği pozitif terapötik ilişki gibi etkenlere bağlanabilir (138).

Tedavi uyumsuzluğuna yönelik risk faktörleri hastanın kendisi ile ilişkili olabileceği gibi çevre ile, tedavi rejimi ile veya tedaviyi üstlenen hekim ile de ilişkili olabilir (139,140). Yapılan çalışmalarda tedavi uyumsuzluğu ile ilgili öne çıkan başlıca faktörler arasında önceki tedavi uyumsuzluğu, zayıf içgörü, tedaviye kötü yanıt, madde bağımlılığı öyküsü, terapist ile olumsuz iletişim, kısa hastalık süresi, tedavi yan etkilerine yönelik endişe ve tedavi ihtiyacının inkarı yer almaktadır (130).

Cinsiyet ve tedavi uyumu ilişkisine yönelik çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde erkek hastalarda tedavi uyumunun daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar ağırlıkta olsa da, bu bulgunun tersini işaret eden çalışmalar da mevcuttur (138).

Tedavi uyumunu artırabilmek için tedavi uyumsuzluğuna neden olan etkenin saptanması ve buna yönelik çözüm odaklı stratejilerin geliştirilmesinin yanında farmakolojik (başka bir grup oral ajana geçilmesi, UEEAP ajanların tercih edilmesi) ve psikososyal (psikoeğitim, daha sık izlem, aile odaklı terapi, bilişsel davranışçı terapi-BDT) yaklaşımlar önerilmektedir (141).

2.8. Şizofrenide Bilişsel İşlevler

ICD' nin son sürümü olan ICD-11' de, bilişsel işlev boyutu ilk kez bir sınıflandırma sisteminde hastalığın görünümü içerisindeki klinik belirteçlerden birisi olarak yer almıştır (142). ICD-11'de bilişsel işlev boyutu içerisinde işleme hızı, dikkat ve konsantrasyon, oryantasyon, yargılama, çıkarsama, çalışma belleği, sözel bellek ve görsel bellek yer almaktadır (143).

Bilişsel işlevlerde bozulma bireylerin tedavi uyumu , tedaviye yanıtı, relaps riski ve sosyal işlevselliği üzerinde olumsuz bir etki gösterir (144). Şizofreni hastaları, topluma göre beklenenden daha düşük işlevselliğe sahip olup, toplumdan daha izole yaşar ve daha düşük ortalama beklenen yaşam süresine sahiptir. Bilişsel işlevler, bahsedilen tüm bu durumlarla ilişkilidir (145,146).

Şizofrenide hastalığın hem ilk epizodunda, hem de kronik döneminde bilişsel işlevlerin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğu gözlemlenmiştir (142). Bilişsel işlevlerde gerileme, hastalığın prodrom evresinden

itibaren vardır ve şizofreni belirtilerinin birçoğu iyileşse dahi bilişsel işlevlerde bozulma sıklıkla etkili bir şekilde tedavi edilememektedir (147). Şizofreni hastalarının %90' ı çalışma belleği, dikkat, işleme hızı, problem çözme, sosyal biliş, sözel bellek ve görsel bellek gibi bilişsel alanlardan en az birinde bozulma gösterir (148).

Şizofreni hastalarının hastalık tanısı almamış yakınlarında da çeşitli bilişsel işlev bozuklukları gösterilmiştir (142). Şizofreni hastalarının kardeşlerine yönelik bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmalar, bu kişilerde genel zeka düzeyinde, işleme hızında ve yürütücü işlevlerde gerilemeye işaret etmektedir (149). Şizofreni hastalarının kardeşlerinde görülen bilişsel işlev bozuklukları, hasta bireylere göre daha hafif düzeydedir (150). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının kardeşlerinin aynı zamanda sosyal biliş testlerinde daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (151). Bunlara ilave olarak hastaların şizofreni yönünden sağlıklı kardeşlerinde beyindeki ACC ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısımlarının daha düşük aktivite gösterdiği bulunmuştur (152).

Şizofrenide hangi bilişsel alt ünitelerin klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olduğu net değildir ve güncel araştırmaların odağı haline gelmiştir (153).

Bilişsel işlevler, şizofreni hastalarında günlük işlevsellik üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu etki için hastalık öncesi bilişsel bozukluk düzeyi (özellikle sözel bellek, görsel bellek ve çalışma belleği) önemli bulunmuştur (154). Bilişsel işlev bozuklukları aynı zamanda düşük fonksiyonel kapasite, zayıf içgörü ve tedavi motivasyonu ile negatif semptomların varlığıyla ilişkilendirilmiştir (9).

Daha önce de bahsedildiği üzere bilişsel işlev bozuklukları, hastalarda şizofreni tanısı konulmadan önce de mevcuttur. Bazı beyin bölgelerinde küçülme hastalık tanısından sonra görülmeye devam etse de, bilişsel işlevlerde kötüleşme genel olarak İAP' nin ortaya çıktığı dönemde en belirgindir (155). İAP hastalarında bir yıl boyunca düzenli AP tedavi sonrasında bilişsel işlevlerde ılımlı düzeyde bir iyileşme gözlemlenmiştir (144). Hastalık öncesinde sosyal bilişte bozulmanın, psikoza dönüşümü yordadığı ve genel kognisyon ile kıyaslandığında psikoz riskinin daha etkin bir şekilde tahmin edilebilmesini sağladığı ileri sürülmektedir (155).

Uzunlamasına izlem çalışmalarından elde edilen bulgular şizofreni tanısı konulduktan sonra bilişsel işlevlerde gerileme olmadığına, bilişsel işlevlerin zaman içerisinde stabil bir seyir izlediğine işaret etmektedir (19,144,156,157). Bazı alışmalar bunun da ötesinde, yıllar sonra dahi bilişsel işlevlerde bir miktar iyileşmenin olabileceğini bildirmektedir (158).

Bilişsel işlevler şizofreni için klinik yüksek risk altında olan bireyler ve İAP gruplarından, hastalığın kronik dönemindeki bireylere kadar hastalığın her aşamasında bozulmuş olarak saptanabilir. Bilişsel işlevlerin farklı alt üniteleri, hastalığın farklı dönemlerinde değişken oranda etkilenebilmektedir. Çalışma belleğine ait bozulmalar hastalığın her döneminde görülebilirken sözel akıcılık ve sosyal bilişteki bozulma hastalığın daha erken dönemlerinde belirgindir. Dikkat ve görsel bellekteki bozulmaların daha çok hastalığın kronik döneminde görüldüğü bildirilmektedir (142).

Yapılan analizlerde işlemeleme hızının İAP hastalarında etkilenen baskın bilişsel alt ünite olduğu bildirilmiştir. İşlemeleme hızı aynı zamanda genel kognisyona en yakın alt ünite olarak öne çıkmış ve bu yönüyle şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluklarının araştırılmasında bir belirteç olarak önerilmiştir (144).

Düşük bilişsel kapasite, şizofreni hastalığının gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (159). Yapılan çalışmalarda bilişsel kapasitesi düşük olan bireylerde negatif belirtilerin daha belirgin olduğu ve bilişsel işlevlerde ilerleyen dönemlerde daha az iyileşme görüldüğü bulunmuştur (160,161).

şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluğunun tedavisine yönelik uzun süredir araştırmalar yapılsa da, henüz klinik kullanım için onay almış bir molekül bulunmamaktadır (162). AP ilaçlar içerisinde ikinci kuşak AP ilaçların, birinci kuşak AP ilaçlar ile kıyaslandığında bilişsel işlevlerin iyileşmesinde daha etkili olabileceği bulunmuştur (163).

şizofreni hastalarında, demans tedavisinde kullanılan ilaçların bilişsel işlevlere olumlu etkileri gösterilememiştir (164).

şizofreni hastalarında aerobik egzersizin global kognisyona olumlu etkileri gösterilmiş olup çalışmalarda spesifik olarak çalışma belleği, dikkat, sosyal biliş gibi

alt gruplar üzerinde iyileşme sağladığı belirtilmektedir. Öte yandan aerobik egzersiz ile işleme hızı, sözel bellek, görsel bellek gibi alanlarda anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir. Fiziksel aktivite şiddeti bilişsel işlevlerde düzelme nörotropik faktör düzeyi, gri ve beyaz cevher hacimleri ile doğru orantılı bulunmuştur (165).

Bilişsel işlevlerde iyileşmenin sonucunda daha yüksek oranda iş sahibi olma, daha bağımsız bir yaşam ve daha iyi bir sosyal konum mümkün olabilecektir (166).

2.9. Şizofrenide Remisyon ve İyileşme Kavramı

Şizofrenide semptomatik remisyon kavramı ile alakalı bugüne kadar farklı araştırmacılar tarafından çeşitli tanımlamalar yapılmıştır.

Günümüzde semptomatik remisyon ile ilgili en çok kabul görmüş olan tanımlamaya göre Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubu (RSWG) tarafından Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Negatif ve Pozitif Semptom Değerlendirme Ölçeği (SANS / SAPS) gibi yaygın kullanılan klinik ölçeklerde, çekirdek semptomların en az altı aylık süre boyunca, bireyin davranışlarını etkilemeyecek ölçüde düşük veya hafif düzeyde olduğu klinik durum semptomatik remisyon hali olarak adlandırılmıştır (167).

Semptomatik remisyon için tanımlanmış semptom bazlı değerlendirme kriterleri, DSM dizgesindeki kriterlerle eşleşmektedir. Mevcut semptomlar bahsedilen üç farklı değerlendirme ölçeğinde, ilgili maddelere karşılık gelmektedir (168). Bunlar, Tablo-3' te toplu halde özetlenmiştir.

Semptomatik remisyon değerlendirmesi için PANSS ölçeği kullanıldığında, değerlendirilen sekiz maddenin tamamı (sanrı, varsanı, olağan dışı düşünce içeriği, düşünce dağınıklığı, manyerizm, küntleşmiş affekt, sosyal içe çekilme, spontanlık kaybı) üç veya daha düşük şiddette puanlanmalıdır (6). SANS/SAPS ölçeklerinde semptomatik remisyon için değerlendirilen maddelerin her birinde iki ya da daha düşük puan gerekli iken BPRS ölçeğinin tek başına negatif semptomların değerlendirilmesinde yeterli olmadığı ve semptomatik remisyon değerlendirmesinde BPRS kullanılacaksa, bu ölçeğin içerisinde yer almayan “sosyal içe çekilme“ ve

“spontanlık kaybı” maddelerinin değerlendirmesinin PANSS veya SANS ölçeğinden yapılması gerektiği ifade edilmektedir (168). Semptomatik remisyon için BPRS ölçeği ile yapılan değerlendirmede de her madde için şiddet puanlaması üç veya daha düşük olmalıdır (6). RSWG kriterleri hem klinik çalışmalarda, hem de klinik pratikte kullanılmaya uygun, kolay uygulanabilir, yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahip bir araçtır (169).

Tablo-3: RSWG Şizofrenide Semptomatik Remisyon Kriterleri

Psikopatoloji Boyutu	SANS / SAPS maddeleri		PANSS maddeleri		BPRS maddeleri	
	Kriter	No	Kriter	No	Kriter	No
Psikotizm	Sanrı (SAPS)	20	Sanrı	P1	Büyüklik düşünceleri	8
			Olağandışı düşünce içeriği	G9	Olağandışı düşünce içeriği	15
					Şüphelilik	11
	Varsanı (SAPS)	7	Varsanı	P3	Varsanısal davranış	12
Dezorganizasyon	Pozitif yapısal düşünce bozukluğu (SAPS)	34	Düşünce dağınıklığı	P2	Yapısal dezorganizasyon	4
	Garip davranış (SAPS)	25	Manyerizm	G5	Manyerizm/postür alma	7
Negatif belirtiler	Affektif düzleşme (SANS)	7	Küntleşmiş affekt	N1	Küntleşmiş affekt	16
	Avolüsyon-apati (SANS)	17	Sosyal içe çekilme	N4	-	
	Anhedoni-asosyallik (SANS)	22			-	
	Aloji (SANS)	33	Spontanlık kaybı	N6	-	
Kısaltmalar: SANS: Negatif Semptom Değerlendirme Ölçeği, SAPS: Pozitif Semptom Değerlendirme Ölçeği, PANSS: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği, BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği						

Al Aqeel ve ark. (170) tarafından yapılan bir sistematik derlemede RSWG kriterlerinin kullanılması ile ilk epizot şizofreni hastalarında semptomatik remisyon oranı ortalama %35,6 ve çoklu atak öyküsü olan şizofreni hastaları arasında semptomatik remisyon oranı %37 bulunmuş, bu iki grup arasında anlamlı düzeyde bir istatistiksel farkın olmadığı belirtilmiştir.

Semptomatik remisyon kavramı, ilerleyen dönemlerde bireylerin temel günlük yaşam aktivitelerinin, bilişsel performansının ve depresif semptomlarının iyileşmesini yeterince kapsamadığı konusunda eleştirilmiştir (171). Tedavi ile tek başına semptomatik remisyonun başarılması, kişinin bireysel ve profesyonel işlevselliği ile toplumla sosyal bütünleşmeyi sağlaması konusunda yeterli değildir. Fonksiyonel remisyon (FR) kavramının da tedavi başarısına entegrasyonu önemlidir (172,173).

Şizofreni için semptomatik remisyon iyi tanımlanmış bir kavram olsa da, FR ve iyileşme (recovery) tanımlamaları üzerinde fikir birliği sağlanmış net bir tanımlama henüz yoktur (170).

Şizofrenide iyileşmenin çok yönlü bir kavram olarak klinik iyileşme (CR) ve kişisel iyileşme (PR) gibi iki bileşenin bulunduğu öne sürülmüştür (4). CR bireyin iş, okul ve sosyal ilişkileri gibi aktivitelerini sınırlayan psikiyatrik semptomların ve fonksiyonel yetersizliklerin etkin düzeyde remisyonu olarak tanımlanırken; PR bireyin daha güçlü bir şekilde bağlandığı yaşamın amacı ve anlamı duygusunu, kendilik ve öz yeterlik hissini, gelecek ümidini ve sosyal ilişkilerini kapsayan, yaşamındaki daha kapsamlı değişiklikleri ifade eder (174–176).

Şizofrenide semptomatik remisyonun prediktörlerini araştırmaya yönelik Lambert ve ark. (168) 2010 yılında yaptıkları bir derlemede, RSWG kriterlerinin tanımlanmasından o tarihe kadar olan 12 adet çalışmayı incelemiş ve semptomatik remisyon durumu ile en yakından ilişkili olan parametreleri kısa DUP, premorbid iyi uyum düzeyi, bazalde hastalığın ağırlık düzeyinin daha düşük olması, bazalde daha iyi işlevsellik düzeyi, semptomların ve işlevselliğin erken dönemde düzelme eğilimi ve hastalık boyunca tedavi uyumunun yüksekliği olarak sıralamıştır. Bu altı parametrenin gerek ilk atağında olan, gerekse çoklu ataklar yaşamış hastalarda hastalığın uzun dönem etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da remisyonun tutarlı birer prediktörü olduğu belirtilmiştir (177–180).

RSWG tarafından semptomatik remisyon kriterlerinin ortaya konduğu tarihlerde bilişsel işlevlerin şizofreni ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların yanında, bilişsel işlevler izlemde semptomatik remisyonun uzun dönemli bir prediktörü olarak araştırılmamıştır (181). İlerleyen dönemlerde Johansson ve ark. (9) tarafından beş

yıllık bir izlem çalışmasının sonucu olarak çalışma belleğinin, yürütücü işlevlerin ve premorbid işlevselliğın uzun dönemde semptomatik remisyon için birer prediktör olabileceğı ileri sürölmüştür. Bilişsel işlevlerin semptomatik remisyon ile ilişkisinin araştırıldığı uzunlamasına çalışmalar literatürde görece az sayıda olup bunlar farklı hasta gruplarını ve değışken izlem sürelerini kapsamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örneklemi

Çalışma kapsamında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda psikozy biriminde poliklinik takibi altındaki şizofreni tanımlı bireylerden, 2010-2011 yılları arasında yapılmış olan “Şizofrenide Semptomatik Remisyon ve Tedaviye Dirençte Bilişsel İşlevlerin Rolü” adlı çalışmaya katılmış 122 hasta içerisinde, 2020 yılına kadar düzenli takibi yapılmış olanlara hastane sisteminde kayıtlı iletişim bilgileri üzerinden ulaşılmaya çalışılmıştır. Sistem üzerinden telefonla ulaşılabilen ve çalışmaya davet edilen 49 hasta ile çalışma öncesi yapılan yüz yüze görüşmede altısı çalışmaya katılmak istemediğinden, dördü testlere koöper olamadığından veya testleri yarıda bıraktığından, üçü görüşmeye çağrıldığı gün itibarıyla 70 yaşını doldurduğundan, ikisi akut psikotik alevlenme döneminde olduğundan dolayı çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 34 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük, 70 yaşından küçük olmak.
2. Okur-yazar olmak.
3. DSM-IV'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılıyor olmak.
4. Kendi rızasıyla çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.
5. 2010-2011 yılları arasında, üniversitemizde yapılan “ Şizofrenide Semptomatik Remisyon ve Tedaviye Dirençte Bilişsel İşlevlerin Rolü “ isimli çalışmaya katılmış olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Madde kullanım bozukluğu eş tanısına sahip olmak (tütün, benzodiazepin, pregabalin kullanımı hariç).
2. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek organik beyin hastalığının (demans, beyin tümörü vs.), tıbbi ve bedensel rahatsızlığın mevcudiyeti.
3. Son altı ayda herhangi bir nöropsikolojik testin uygulanmış olması.

3.2. Çalışmanın Yöntemi ve Uygulanma Aralığı

10 yıllık uzunlamasına bir araştırma olan çalışmamızda, 2010-2011 yılında klinik parametreleri ve bilişsel işlevleri değerlendirilen hastalardan çalışmamıza dahil edilenlerle Eylül 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında yüz yüze görüşmeler gerçekleştirilmiş, kendilerine eş zamanlı olarak klinik ölçekler ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Çalışmaya katılacak tüm hastalara yapılacak işlemler detaylı olarak anlatılarak kendilerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

3.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.05.2021 tarih ve 2021/14-12 karar numarası ile alınmıştır.

3.4. Çalışmada Kullanılan Araçlar

3.4.1. Klinik Ölçekler

3.4.1.1. Olgu Veri Kayıt Formu

Yüz yüze görüşme yapılan katılımcılara araştırmacı tarafından yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum, çalışabilirlik durumu, hastalık başlangıç yaşı, DUP, tedavi

modalitesi (monofarmasi, polifarmasi, UEEAP, klozapin kullanımı), aile öyküsü, psikiyatrik eş tanı ve tedavi uyumu gibi bilgilerin sorgulandığı olgu veri kayıt formu verilmiştir.

Olgu veri kayıt formunda eğitim yılı tanımlanırken, kişinin ilkökul 1.sınıftan itibaren devam ettiği eğitim-öğretim yılı sayısı, medeni durum tanımlanırken kişinin evli veya boşanmış ya da dul olmasından bağımsız bekar olması, çalışma durumu tanımlanırken kişinin “çalışıyor” olarak kaydedildiği durumda kişinin en az bir aydır tam ya da yarı zamanlı sigortalı bir işte çalışıyor olması koşulu belirlenmiş olup diğer hallerde kişi işsiz, daha önceden hiç çalışmamış, malulen veya isteğe bağlı emekli olmasından bağımsız olarak veri kayıt formunda “çalışmıyor” grubunda değerlendirilmiştir. DUP, ay cinsinden kaydedilmiştir. Tedavi modalitesi için, katılımcıların monofarmasi veya polifarmasi kullanımı açısından değerlendirilmesinde AP grubu ilacın sayısı esas alınmıştır. AP kullanan bireyler şayet tek bir AP grubu ilaç kullanıyorsa ek olarak antidepresan, duygudurum dengeleyici, başka herhangi bir tür psikotrop veya santral sinir sistemi dışında bir sistemi hedefleyen ilacın mevcudiyeti dikkate alınmamış, bu bireylerin tedavi modalitesi yine monofarmasi olarak kabul edilmiştir. Klozapin veya UEEAP kullanımı ayrıca kaydedilmiştir. Katılımcıların aile öyküsü değerlendirilmesinde, birinci derece akrabalarında şizofreni olan kişiler “aile öyküsü var” olarak değerlendirilmiş iken diğer durumlar “aile öyküsü yok” kategorisinde yer almıştır. Psikiyatrik eş tanımlar, katılımcıların sadece şizofreni tanısı veya şizofreni tanısına ek olarak güncel durumda herhangi bir duygudurum, anksiyete, yeme, dürtü kontrol bozukluğu ile obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluk tanısı olup olmamasına göre, “psikiyatrik eş tanı var” veya “psikiyatrik eş tanı yok” şeklinde gruplandırılmıştır. Son olarak, tedavi uyumunun değerlendirilmesi için standardize bir tanımlama kullanılmış, katılımcının reçetelenen her bir grup için ayrı ayrı olacak şekilde AP dozunun son kontrol muayenesinden bu yana en az %80’ini kullanması ve AP kullanımında yedi günden uzun bir ara meydana gelmemesi durumunda tedavi uyumu “iyi” olarak değerlendirilmiştir (133). Aksi durumlar tedavi uyumu “kötü veya yok” şeklinde kabul edilmiştir. Katılımcıların ilaç kullanım bilgisinin güvenilirliğini güçlendirmek için kendilerinin öznel beyanına ilave olarak Sağlık Bakanlığı Eczane Medula Sistemi

kayıtları ile hasta yakınlarının gözlem ve bilgisine de başvurulmuştur. Semptomatik remisyona durumu, RSWG kriterlerine göre sorgulanmış ve kaydedilmiştir (169).

3.4.1.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

CGI, hastaya tedavi başlanmadan önce veya hastanın tedavisi devam ederken klinisyenin o zamana dek karşılaştığı tüm hastaları göz önüne alarak mevcut hastanın kliniği hakkında genel bir yargı ürettiği, üç alt boyuttan oluşan bir ölçektir (182). Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda klinik düzelme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir (183).

3.4.1.3. PANSS

PANSS, pozitif ve negatif belirtiler ile genel şizofreni belirtileri kapsamında psikopatolojik ölçümlerin toplam 30 madde ile değerlendirildiği bir ölçektir. PANSS ile yarı yapılandırılmış olarak değerlendirilen 30 parametreden yedi tanesi pozitif semptom alt ölçeğine, yedi tanesi negatif semptom alt ölçeğine, kalan 16 tanesi ise genel psikopatoloji alt ölçeği ile ilgilidir. Her madde için, belirtilerin ağırlığına göre 1-7 puan arasında bir değerlendirme yapılır. Değerlendirme esnasında pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ayrı ayrı hesaplanır ve en son bu skorların toplamı, ölçekten alınan toplam PANSS puanı olarak kaydedilir (184). Ölçeğin Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (185).

3.4.1.4. Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği (ŞYNÖ)

Heinrichs ve arkadaşları tarafından 1984 yılında geliştirilen ŞYNÖ, şizofreni hastalarının yaşam kalitesinin değerlendirilmesine yönelik 21 sorudan oluşmaktadır (186). Yarı yapılandırılmış bir görüşme biçiminde uygulanan, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soygür ve arkadaşları tarafından yapılan ölçek kişiler arası ilişkiler, mesleki rol, ruhsal bulgular, günlük eşya kullanımı ve etkinliklere ait dört boyutta değerlendirmeye imkan vermektedir (187).

3.4.1.5. Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ)

CDÖ, Addington ve arkadaşları tarafından, şizofreni hastalarında depresif belirtilere yönelik değerlendirme yapılabilmesi için geliştirilmiştir (188). Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ve depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon maddelerini içeren ölçeğin, depresyonun varlığını ve şiddetini ekstrapiramidal sistemin ve psikotik belirtilerin etkisinden ayrı değerlendirmesi amaçlanmıştır (189,190).

3.4.1.6. Akıl Hastalığına İlgisizlik Ölçeği (AHİÖ)

1991 yılında Amador ve arkadaşlarının geliştirdiği bu ölçek orijinal haliyle üç adet giriş, 17 adet belirti sorusundan oluşmaktadır (191). Sonrasında Amador ve ekibi, ölçeğin kısaltılmış formunu da yayımlamıştır (192). Ölçeğin kısa formu üç adet giriş ve yedi adet belirti sorusu içermekte olup sorular hem şimdi hem de geçmiş için 1 ile 5 arasında bir puanla değerlendirilmektedir. Değerlendirmede katılımcının hastalığının ve ilaç tedavisinin etkinliğinin farkında olma durumu, hastalığının yol açtığı sosyal sonuçların farkındalığı ve belirtilerinin farkındalık düzeyi dikkate alınır. Ölçeğin kısa formunun Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2006 yılında Bora ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir(193).

3.4.1.7. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP)

Toplam dört boyutta, altılı Likert türünde sıralı değerlendirme imkanı sağlayan PSP, Morosini ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (194). Önce hastaya sosyal açıdan yararlı etkinlikler, kişisel ve sosyal ilişkiler, öz bakım ve rahatsız edici/saldırgan davranışlar başlıklarını içeren dört boyutta, altılı sıralı (yok, hafif, görünür düzeyde, belirgin, şiddetli, çok şiddetli) değerlendirme yapılır. Her bir boyut, ayrıntılı bir PSP değerlendirme yönergesine göre 0-10 puan arasında değerlendirilmekte, klinisyenin genel yargısının da katıldığı, toplam 0 -100 arasında bir skor ortaya çıkmaktadır. PSP' nin Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve bu ölçeğin remisyonda olan ve olmayan hastaların farkını ortaya koyabilecek şekilde değişime duyarlı olduğu gösterilmiştir (195,196).

3.4.2. Nörobilişsel Testler

3.4.2.1. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (İSÖT)

Orijinal formu Rey tarafından geliştirilen bu test sözel bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçmektedir (197). Bunlar arasında sözel öğrenme, anlık bellek uzamı (immediate memory span), geriye bozucu etki (retroactive interference), serbest hatırlama (free recall) ve tanıma (recognition) süreçleri bulunmaktadır. Testin uygulanması iki ayrı kelime listesine dayanmaktadır. Önce A listesinde yer alan kelimeler katılımcıya beş defa sunulmakta ve katılımcıdan her defasında aklında kalan kelimeleri söylemesi istenmektedir. Sonrasında B listesi sunulmakta ve katılımcıdan yine aklında kalan kelimeleri söylemesi istenmektedir (serbest hatırlama) Gecikmeli hatırlama için 20 dakika sonra A listesindeki kelimelerin tekrardan hatırlanması istenmekte ve hemen ardından tanıma listesine geçilmektedir. Tanıma testi sonrasında katılımcının doğru, yanlış ve eksik tanıdığı kelimelerin bir arada değerlendirildiği diskriminasyon puanı çıkarılır. İSÖT' ün Türkçe için geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (198). Çalışmamızda katılımcıya okunan A listesinin birinci ve beşinci tekrarında katılımcının hatırlayabildiği kelimelerin sayısı ile toplam beş tekrarda doğru hatırlayabildiği kelime miktarı kaydedilmiştir. Aynı zamanda katılımcının 20 dakika sonra A listesinden hatırlayabildiği kelimeler ve tanıma listesi ardından hesaplanan diskriminasyon puanı da kaydedilmiştir.

3.4.2.2. Kategori Akıcılık Testi (KAT)

Yürütücü işlevler ve semantik belleğin ölçülmesine yönelik bir testtir. Testin uygulanması esnasında, katılımcıdan belirli bir kategoriye ait olan kelimeleri, sınırlandırılmış bir zaman aralığında söylemesi istenir.

Çalışmamızda, katılımcıların 60 saniye içerisinde söylediği hayvan ismi sayısının toplamı kaydedilmiştir.

3.4.2.3. Sayı Menzili Testi (SMT)

Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised'in bir alt ölçeği olan SMT, iki bölüm halinde uygulanır.

İleriye doğru sayı menziline (İ-SMT) katılımcıdan, belli bir sıra ile okunan sayıları söylendiği şekilde tekrarlama istenir. Geriye doğru sayı menziline (G-SMT) ise katılımcıdan belirli bir sıra ile okunan sayıları bu defa söylendiği sıranın tersi olacak şekilde geriye doğru sayması istenir. İ-SMT düzeyi basit dikkat yeteneğini, G-SMT düzeyi ise karmaşık dikkat ve dikkati sürdürme yeteneğini gösterir (199). Testin Türkçe için standardizasyonu yapılmıştır (200).

Çalışmamızda, katılımcıların İ-SMT ve G-SMT testlerinde doğru tekrarladıkları sayılar iki dizi için ayrı ayrı kaydedilmiştir.

3.4.2.4. Sayı Sembolleri Testi (SST)

İşleme hızını ölçen bu test formu üzerinde 1-9 arası rakamlar ve her rakamın eşleştirildiği ayrı bir sembol bulunmaktadır. Katılımcıdan, rastgele sırayla verilen bu rakamları kısıtlı bir süre içerisinde karşılık geldiği sembol ile eşleştirmesi istenir (201).

Çalışmamızda katılımcıların doksan saniye içerisinde yaptığı doğru eşleşme sayısı kaydedilmiştir.

3.4.2.5. İz Sürme Testi (İST)

İST görsel dikkat, dikkat hızı, motor tarama, motor hızı, planlama, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans gibi farklı becerileri değerlendirmek üzere geliştirilmiştir (201).

İST, İST-A modülü ve İST-B modülü şeklinde iki bölümden oluşmaktadır. İST-A bölümünde katılımcıdan, test formu üzerinde dağınık olarak yerleştirilmiş ve içinde rakamlar bulunan daireleri, ardışık sırayla olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmesi istenirken İST-B bölümünde ise katılımcıdan test formu üzerinde içinde rakamlar ile harfler olan ve dağınık yerleşim gösteren daireleri, bir rakam bir harf sırasına göre birleştirmesi beklenmektedir. Çalışmamızda katılımcıların test performansının değerlendirilmesinde, A ve B bölümlerini tamamlama süresi ve daireleri birleştirme esnasında yaptıkları hata sayısı dikkate alınmıştır.

3.4.2.6. Stroop Testi (ST)

ST kelime, renk, renk-kelime olmak üzere her biri 100 madde içeren üç ayrı gruptan oluşmaktadır. Bu testte, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülebilmesi işlevi, dikkat edilen uyarıcılar ile dikkat edilmeyen uyarıcıları paralel biçimde işleme yeteneği, işleme hızı ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme yeteneği değerlendirilir (202–204). Katılımcıdan hızlı ve doğru bir şekilde ilk sayfada kelime isimlerini okuması, ikinci sayfada renkleri söylemesi, üçüncü sayfada ise metinde yazan kelimeyi göz ardı ederek kelimelerin yazıldığı rengi söylemesi beklenmektedir. Testin yetişkinler için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (205). Çalışmamızda, katılımcının doğru okuyarak tamamladığı renk listesi (ST-R) ve kelime listesi (ST-K) süresi, ST-R ve ST-K tamamlama süresinin farkı ile oraya çıkan interferans (ST-İ) puanı kaydedilmiştir.

3.4.2.7. Görsel Kopyalama Testi (GKT)

Görsel bellek işlevlerini değerlendiren ve iki aşamadan oluşan bu testin ilk aşamasında katılımcıya farklı geometrik şekillerden oluşan dört ayrı kartın her biri 10 saniye süreyle gösterilir ve hemen sonrasında hatırladığı kadarıyla kartlardaki şekilleri çizmesi istenir. İkinci aşamada yaklaşık 15-20 dakika sonra katılımcılardan bu sefer hiçbir kart gösterilmeksizin hatırladıklarını boş bir kağıda çizmeleri istenir. Testin ilk aşamasında anlık bellek (hemen hatırlama- GKT-H), ikinci aşamasında uzun süreli görsel bellek (gecikmiş hatırlama- GKT-G) yetisi değerlendirilir (201).

3.4.2.8. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

Temelde bilgi işleme ve problem çözme gibi yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir test olan WCST, belirli bir kural çerçevesinde ardışık olarak verilen uyaranlar arasındaki bağlantıyı geri bildirimlere göre çözümleme (kavram oluşturma), kazanılan bilginin doğruluğunu ifade eden geri bildirimler sürdükçe bu bilgiyi kullanmayı devam ettirme (kuralı sürdürme) ve söz konusu kural değiştiğinde verilen geri bildirimlere paralel olarak yeni kuralı kavrayabilme (zihinsel esneklik) yetilerini kullanmayı gerektirir (206).

WCST, dört adet uyarı kartından ve 64'er adet iki deste halinde toplam 128 adet tepki kartından oluşur. Kartların her birisinde, değişken renklerde (kırmızı, yeşil, sarı, mavi), sayılarda (bir adet, iki adet, üç adet, dört adet) ve şekillerde (üçgen, daire, artı, yıldız) nesneler bulunur. Katılımcıdan beklenen, destede yer alan her bir tepki kartını, gösterilen uyarı kartlarından uygun olanı ile eşleştirmesidir. Katılımcının seçiminden itibaren eşlemenin doğru veya yanlış olduğu bilgisi verilmekte, ancak doğru olanın ne olduğu hakkında bir bilgi paylaşılmamaktadır. Ardışık 10 doğru eşleştirmeden sonra, katılımcıya herhangi bir bilgi verilmeden kategorinin kuralı değiştirilmektedir. Katılımcı, altı kategorinin tamamını bitirdiğinde veya iki destedeki toplam 128 kartın hepsini kullandığında, test sonlandırılmaktadır. WCST, orijinal haliyle 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş olup testin günümüzde kullanılan mevcut hali Heaton tarafından ortaya konmuştur (207,208).

Çalışmamızda, testin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Kategori sayısı (WCST-K), toplam doğru sayısı (WCST-D), toplam hata sayısı (WCST-H) ve perseveratif hata yüzdesi (WCST-P) puanları kaydedilmiştir.

3.4.2.9. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (KKÇT)

Benton tarafından geliştirilen KKÇT, katılımcının bir dakika gibi sınırlandırılmış bir sürede özel ve eylem belirten isimler haricinde üç farklı harfle başlayan (Testin orijinalinde F, A, S harfleri mevcuttur) sözcükler türettiği bir testtir

(209). Sözel ve dilsel işlevler, dikkat, davranışı sürdürme gibi bilişsel yetilerin kullanılmasını gerektiren bu testin Türkçe dili için yapılmış uyarlamasında K, A, S harfleri kullanılır (210).

Testin değerlendirilmesi sonucu iki tür puan oluşmaktadır. Katılımcının 1 dakika içinde doğru bir şekilde türetebildiği kelime sayısı toplam puana, mükerrer söylediği kelimelerin sayısı da perseverasyon puanına karşılık gelmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların hem toplam hem de perseverasyon puanı kaydedilmiştir.

3.4.2.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi (İÜSHST)

Kısa süreli belleği, ayırık dikkati ve çalışma belleği kapasitesini değerlendiren bu testin amacı, çalışma belleğini ölçmektir. Testin uygulanması esnasında katılımcıya söylenen üç harfin ardından bir sayı verilir ve katılımcıdan sayıyı duyunca, yüksek sesle birer birer geriye doğru sayması istenir. Belirli bir miktarda (3, 9 veya 18 sayı) geriye doğru saydıktan sonra katılımcıdan durması ve başlangıçta söylenen üç harfi tekrar etmesi istenir (211,212).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda analizler IBM SPSS Statistics Windows versiyon 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Nominal demografik veriler “Ki-kare testi” ile değerlendirilmiştir. Klinik değişkenler ve bilişsel işlevler “Shapiro Wilk testi” ile değerlendirilmiş ve test sonucunda klinik değişkenlere ve bilişsel işlevlere ait sonuçların normal dağılım göstermediği görülmüştür. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında “Mann Whitney U testi” kullanılmıştır. Zamana göre grup içi analizde “Wilcoxon işaretli sıralar testi” kullanılmıştır. Klinik parametrelerin ve bilişsel işlevlerin korelasyonu “Spearman korelasyon analizi” ile değerlendirilmiştir. Sonuçların istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler ve Semptomatik Remisyon ile İlişkisi

Çalışmamızda değerlendirilen 34 katılımcının 17 tanesinin (%50,0), RSWG kriterlerine göre semptomatik remisyon durumunda olduğu, 17 tanesinin (%50,0) semptomatik remisyonunda olmadığı değerlendirilmiştir. Semptomatik remisyonunda olan bireylerin ortalama yaşı 47 iken semptomatik remisyonunda olmayan bireylerin ortalama yaşı 52 olarak hesaplanmıştır. Semptomatik remisyonunda olan katılımcıların cinsiyet dağılımı 10 erkek (%59), 7 kadın (%41) şeklinde iken semptomatik remisyonunda olmayanların cinsiyet dağılımı 9 erkek (%53), 8 kadın (%47) olarak gerçekleşmiştir. Semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireyler yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı, çalışabilirlik durumu ve ailesel özellikleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında yalnızca eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,022$). Semptomatik remisyonunda olan bireylerde eğitim yılı, olmayan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İki grubun sosyodemografik özellikler arasından karşılaştırması Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo-4 : Katılımcıların Sosyodemografik Verileri ve Semptomatik Remisyon İle İlişkisi

	SR+ n: 17	SR- n:17	TOPLAM n:34	p
YAŞ (med(min-max))	47 (32-65)	52 (32-70)	49 (32-70)	0,783
<u>CİNSİYET</u> (n, %)				0,730
ERKEK	10 (%59)	9 (%53)	19 (%56)	
KADIN	7 (%41)	8 (%47)	15 (%44)	
<u>MD</u> (n, %)				1,000
EVLİ	3 (%18)	3 (%18)	6 (%18)	
BEKAR	14 (%82)	14 (%82)	28 (%82)	

<u>EY</u> (med(min-max))	14 (5-19)	11 (2-16)	12 (2-19)	0,022
<u>ÇD</u> <u>(n, %)</u> ÇALIŞMIYOR ÇALIŞIYOR	7 (%59) 10 (%41)	2 (%88) 15 (%12)	9 (%74) 25 (%26)	0,052
<u>AÖ (n, %)</u> VAR YOK	2 (%12) 15 (%88)	3 (%18) 14 (%82)	5 (%15) 29 (%85)	0,628
<i>Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, MD: Medeni Durum, EY: Eğitim Yılı, ÇD: Çalışabilirlik Durumu, AÖ: Ailesel Özellik; med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Nominal veriler için Ki-kare Testi, Numerik veriler için Mann Whitney U Testi, p<0.05.</i>				

4.2. Klinik Parametreler

Çalışmamızda yer alan katılımcılar, semptomatik remisyonunda olup olmamalarına göre gruplandırılmış ve semptomatik remisyonunda olan katılımcıların olmayanlarla hastalık başlangıç yaşı, DUP, tedavi modalitesi, klorazepin kullanımı, UEEAP, hastane yatış sayısı, tedavi uyumu ve 10 yıl önceki remisyon durumu özellikleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan bu özellikler içerisinde, iki grup arasında tedavi uyumu ($p=0.007$) ve 10 yıl önceki remisyon durumu ($p=0.002$) arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Semptomatik remisyonunda olan bireylerde, semptomatik remisyonunda olmayanlara göre tedavi uyumu ve 10 yıl önceki remisyon anlamlı olarak daha yüksektir. Bulgular Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo-5: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Çeşitli Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	SR+	SR-	TOPLAM	p
	n: 17	n:17	n:34	
<u>HBY</u> (med(min-max))	22 (12-32)	19 (11-45)	20 (11-45)	0,809
<u>DUP (ay)</u> (med(min-max))	6 (1-72)	12 (1-120)	10 (1-120)	0,648
<u>TM</u> <u>(n, %)</u>				0,271
MONOFARMASİ	7 (%41)	4 (%24)	11 (%32)	
POLİFARMASİ	10 (%59)	13 (%76)	23 (%68)	
<u>KLOZAPİN</u> <u>KULLANIMI</u> <u>(n, %)</u>				0,271
VAR	4 (%24)	7 (%41)	11 (%32)	
YOK	13 (%76)	10 (%59)	23 (%68)	
<u>UEEAP</u> <u>(n, %)</u>				1,000
VAR	8 (%47)	8 (%47)	16 (%47)	
YOK	9 (%53)	9 (%53)	18 (%53)	
<u>HYS</u> (med(min-max))	1 (0-6)	3(0-15)	2(0-15)	0,926
<u>TEDAVİ</u> <u>UYUMU</u> <u>(n,%)</u>				0,007
İYİ	17 (%100)	11 (%65)	28 (%82)	
KÖTÜ / YOK	0 (%0)	6 (%35)	6 (%18)	
<u>10 YIL ÖNCEKİ</u> <u>REMİSYON</u> <u>(n, %)</u>				0,002
VAR	12 (%71)	3 (%18)	15 (%44)	
YOK	5 (%29)	14 (%82)	19 (%56)	
Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, DUP: Tedavisiz Psikoz Süresi, TM: Tedavi modalitesi, UEEAP: Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotik, HYS: Hastane Yatış Sayısı, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, Nominal veriler için Ki-kare Testi, Numerik veriler için Mann Whitney U Testi, p<0.05.				

4.3. Güncel Klinik Ölçekler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Katılımcılar, günümüzdeki semptomatik remisyon durumlarına göre güncel olarak değerlendirilen CGI, PANSS pozitif belirtiler alt puanı (PANSS +), PANSS negatif belirtiler alt puanı (PANSS -), PANSS genel psikopatoloji alt puanı (PANSS-G), PANSS toplam puanı (PANSS- T), CDÖ puanı, ŞYNÖ kişiler arası ilişkiler alt puanı (ŞYNÖ-K), ŞYNÖ mesleki rol alt puanı (ŞYNÖ-M), ŞYNÖ ruhsal bulgular alt puanı (ŞYNÖ-R), ŞYNÖ kişisel eşya ve zaman kullanımı alt puanı (ŞYNÖ-KZ), ŞYNÖ toplam puanı (ŞYNÖ-T), AHIÖ ve PSP ölçeği puanı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında CDÖ puanı haricinde diğer tüm değişkenler semptomatik remisyonunda olan bireyler lehine anlamlı farklılık göstermiştir. Semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireyler arasında CDÖ puanı açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir farklılığa rastlanmamıştır ($p=0.34$). Bulguların özeti Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo-6: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Güncel Klinik Ölçeklerinin Karşılaştırılması

Med. (min-max)	SR + <i>n=17</i>	SR – <i>n=17</i>	Toplam <i>n=34</i>	p
CGI	3 (1-4)	4 (3-5)	4 (1-5)	0,000
PANSS(+)	8 (7-14)	14 (8-24)	9 (7-24)	0,000
PANSS(-)	14 (7-29)	22 (8-32)	17 (7-32)	0,001
PANSS-G	23 (16-32)	30 (22-38)	25(16-38)	0,000
PANSS-T	45 (30-67)	66 (46-87)	54 (30-87)	0,000
CDÖ	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-7)	0,34
ŞYNÖ-K	22 (2-35)	10 (2-24)	15,5 (2-35)	0,001

ŞYNÖ-M	11 (0-16)	0 (0-8)	3 (0-16)	0,000
ŞYNÖ-R	26 (10-36)	16 (2-30)	21,5 (2-36)	0,001
ŞYNÖ-KZ	9 (6-12)	6 (2-11)	8 (2-12)	0,002
ŞYNÖ-T	68 (37-96)	35 (6-71)	48,5 (6-96)	0,000
AHIÖ	5 (5-15)	9 (5-25)	5 (5-25)	0,029
PSP	75 (60-95)	55 (25-80)	70 (25-95)	0,000
Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, CGI: Klinik Değerlendirme Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS (-): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHIÖ: Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği, PSP: Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği med.: Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, Mann Whitney U Testi, $p<0.05$.				

4.4. Güncel Bilişsel İşlevler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Katılımcıların güncel olarak değerlendirilen bilişsel işlevleri şimdiki semptomatik remisyon durumuna göre karşılaştırıldığında semptomatik remisyonunda olan bireylerle olmayanlar arasında, semptomatik remisyonunda olan bireyler lehine olacak şekilde WCST toplam hata (WCST-H) ($p=0.05$), G-SMT ($p=0.047$), KKÇT ($p=0.00$), İÜSHST($p=0.00$), Stroop Testi İnterferans Süresi (ST-İ) ($p=0.008$), Stroop Testi İnterferans Hataları (ST-İH) ($p=0.012$), İST-A tamamlama süresi (İST-AS) ($p=0.003$), İST-B tamamlama süresi (İST-BS) ($p=0.001$) ve İST-B hata sayısı (İST-BH) ($p=0.007$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tüm sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Katılımcıların Güncel Bilişsel İşlevleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Med. (min-max)	SR+ n=17	SR – n=17	Toplam n=34	p
İSÖT-1	6 (2-10)	5 (1-7)	5 (1-10)	0,295
İSÖT-5	10 (5-12)	8 (3-12)	9 (3-12)	0,321
İSÖT 1-5	37 (26-50)	33 (14-47)	35,5 (14-50)	0,098
İSÖT-7	8 (2-11)	7 (2-11)	7 (2-11)	0,238
İSÖT-D	0,9(0,72-0,98)	0,88 (0,56-1)	0,88 (0,56-1)	0,479
WCST-K	6 (0-6)	5 (0-6)	5,5 (0-6)	0,223
WCST-D	72 (43-98)	73 (24-99)	72,5 (24-99)	0,863
WCST-H	23 (7-85)	39 (17-112)	34,5 (7-112)	0,05
WCST-P	10 (5-41)	15 (9-66)	13 (5-66)	0,091
İ-SMT	9 (7-14)	8 (6-11)	9 (6-14)	0,263
G-SMT	6 (3-10)	5 (3-9)	6 (3-10)	0,047
SMT	15 (10-23)	14 (9-20)	14,5 (9-23)	0,104
KKÇT	36 (20-50)	21 (13-42)	30 (13-50)	0,000
KKÇT-P	2 (0-5)	0 (0-6)	0,5 (0-6)	0,183
İÜSHST	46 (28-56)	36 (8-47)	40 (8-56)	0,000
GKT-H	24 (8-37)	20 (3-33)	24 (3-37)	0,116
GKT-G	18 (0-39)	12 (0-28)	16,5 (0-39)	0,029
ST-R	53 (34-110)	50 (31-100)	51,5 (31-110)	0,679
ST-RH	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	0,25

ST-K	37 (23-97)	43 (23-78)	37,5 (23-97)	0,558
ST-KH	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,086
ST-İ	76 (41-129)	99 (66-202)	92 (41-202)	0,008
ST-İH	1 (0-4)	3 (0-5)	2 (0-5)	0,012
İST-A	45 (26-78)	75 (36-166)	56,5 (26-166)	0,003
İST-AH	0 (0-1)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,349
İST-B	104 (54-346)	267 (71-409)	159 (54-409)	0,001
İST-BH	1 (0-5)	4 (0-12)	2 (0-12)	0,007
KAT	17 (11-25)	15 (8-30)	15,5 (8-30)	0,1
KAT-P	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-5)	0,517
SST	36 (26-67)	25 (8-60)	29 (8-67)	0,002

SR: Semptomatik Remisyon, CGI: Klinik Değerlendirme Ölçeği, İSÖT-1: İşıtsel Sözel Öğrenme Testi 1.Tekrar, İSÖT-5: İşıtsel Sözel Öğrenme Testi 5.Tekrar, İSÖT 1-5: İşıtsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İSÖT-7: İşıtsel Sözel Öğrenme Testi 7. Tekrar, İSÖT-D: İşıtsel Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon. WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı. WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Hata Sayısı, WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi, İ-SMT: Sayı Menzili Testi İleri Doğru, G-SMT: Sayı Menzili Testi Geriye Doğru, SMT: Sayı Menzili Testi, Toplam, KKÇT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, KKÇT-P: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon, İÜSHST: İşıtsel Üçlü Sessiz Harf Sıtalama Testi, GKT-H: Görsel Kopyalama Testi Hemen Hatırlama, GKT-G: Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama, ST-R: Stroop Testi Renk Tamamlama Süresi, ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları, ST-K: Stroop Testi Kelime Tamamlama Süresi, ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları, ST-İ: Stroop Testi İnterferans, ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları, İST-A: İz Sürme Testi A, İST-AH: İz sürme Testi A Hata Sayısı, İST-B: İz Sürme Testi B, İST-BH: İz Sürme Testi B Hata Sayısı, KAT: Kategori Akıcılık Testi, KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı, SST: Sayı Sembol Testi, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, Mann Whitney U Testi, $p<0.05$

4.5. 10 Yıl Önceki Klinik Ölçekler ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Çalışmamızda katılımcıların güncel klinik ölçeklerinin yanı sıra, 10 yıl önce yapılmış olan klinik ölçekleri ile şu anki semptomatik remisyon durumu da

karşılaştırılmıştır. Katılımcıların 10 yıl önceki AHİÖ (p=0.029), CDÖ (p=0.03), CGI (p=0.022), PANSS(-) (p=0.042), ŞYNÖ-K (p=0.01), ŞYNÖ-M (p=0.026), ŞYNÖ-R (p=0.006), ŞYNÖ-T (p=0.004) puanları arasında, semptomatik remisyonda olan bireyler lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Tablo 8’de tüm bulguların özeti verilmektedir.

Tablo-8: Katılımcıların 10 Yıl Önceki Klinik Ölçekleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Med. (min-max)	SR + n=17	SR – n=17	Toplam n=34	P
CGI	3 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-5)	0,022
PANSS(+)	16 (7-21)	18 (7-25)	16,5 (7-25)	0,283
PANSS(-)	14 (7-29)	21(10-28)	19,5 (7-29)	0,042
PANSS-G	37 (16-42)	39 (19-47)	37 (16-47)	0,06
PANSS-T	63 (32-91)	79 (38-98)	75 (32-98)	0,058
CDÖ	0 (0-2)	0 (0-15)	0 (0-15)	0,03
ŞYNÖ-K	20 (4-42)	10 (3-33)	16 (3-42)	0,01
ŞYNÖ-M	8 (0-18)	0 (0-18)	6 (0-18)	0,026
ŞYNÖ-R	23 (14-42)	16 (9-26)	18,5 (9-42)	0,006
ŞYNÖ-KZ	8 (4-12)	6 (3-11)	7 (3-12)	0,208
ŞYNÖ-T	62 (33-104)	33 (21-73)	48 (21-104)	0,004
AHİÖ	5 (5-25)	19 (5-25)	12 (5-25)	0,029
<i>Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Belirtiler Semptom Ölçeği Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS(-): Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği Puanı ,</i>				

ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHIÖ: Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği, med.: Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Mann Whitney U Testi, $p < 0.05$.

4.6. Katılımcıların 10 Yıl Önceki Bilişsel İşlevleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

Çalışmamızda, katılımcıların güncel bilişsel işlevlerinin yanı sıra, 10 yıl önceki bilişsel işlevleri ile şu anki semptomatik remisyon durumu karşılaştırılmıştır. Katılımcıların şimdiki semptomatik remisyon durumu ile 10 yıl önceki WCST-K ($p=0.013$), İST-A ($p=0.025$), İST-B ($p=0.003$), KAT ($p=0.025$) ve SST puanı ($p=0.006$) arasında, semptomatik remisyonunda olan bireyler lehine anlamlı farklılık bulunmuştur. Tüm bulgular toplu olarak Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo-9: Katılımcıların 10 Yıl Önceki Bilişsel İşlevleri ile Günümüzdeki Semptomatik Remisyon Durumunun Karşılaştırılması

<i>Med.</i> (min-max)	<i>SR +</i> n=17	<i>SR –</i> n= 17	<i>Toplam</i> N =34	<i>p</i>
İSÖT-1	6 (3-10)	6 (3-9)	6 (3-10)	0,133
İSÖT-5	11 (8-15)	10 (4-15)	10,5 (4-15)	0,266
İSÖT 1-5	44 (27-64)	36 (20-60)	42 (20-64)	0,133
İSÖT-7	9 (3-14)	8 (3-14)	8 (3-14)	0,615
İSÖT-D	0,9 (0,78-1)	0,92 (0,64-1)	0,92 (0,64-1)	0,627
WCST-K	3 (0-6)	1 (0-6)	2 (6-6)	0,013
WCST-D	72 (37-93)	67(37-87)	67,5 (37-93)	0,248

WCST-H	45 (10-91)	61 (24-94)	60,5 (10-94)	0,055
WCST-P	16 (6-59)	24 (7-59)	18,5 (6-59)	0,124
İ-SMT	6 (2-10)	5 (3-10)	6 (2-10)	0,126
G-SMT	6 (2-9)	4 (2-8)	5 (2-9)	0,121
SMT	13 (4-18)	8 (5-18)	11 (4-18)	0,131
KKÇT	36 (17-43)	22 (12-50)	27,5 (12-50)	0,07
KKÇT-P	1 (0-5)	1 (0-8)	1 (0-8)	0,566
İÜSHST	44 (25-58)	35 (14-56)	38 (14-58)	0,073
GKT-H	34 (10-41)	32 (9-40)	32,5 (9-41)	0,309
GKT-G	32 (4-40)	24 (0-39)	28 (0-40)	0,121
ST-R	43 (26-57)	47 (32-77)	45,5 (26-77)	0,162
ST-RH	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,633
ST-K	30 (18-45)	33 (19-51)	31 (18-51)	0,074
ST-KH	0 (0-0)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,074
ST-İ	74 (46-137)	91 (72-139)	84,5 (46-139)	0,52
ST-İH	0 (0-2)	0 (0-15)	0 (0-15)	0,52
İST-A	54 (31-85)	67 (29-170)	57 (29-170)	0,025
İST-AH	0 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-5)	0,966
İST-B	92 (52-408)	194 (56-452)	57 (52-452)	0,003
İST-BH	1 (0-6)	2 (0-19)	2 (0-19)	0,386
KAT	19 (8-31)	15 (6-22)	17 (6-31)	0,025
KAT-P	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-4)	0,984
SST	41 (25-62)	28 (18-62)	30,5 (18-62)	0,006
Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon İSÖT-1: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1.Tekrar, İSÖT-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 5.Tekrar, İSÖT 1-5: İşitsel Sözel				

Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İSÖT-7: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7. Tekrar, İSÖT-D: İşitsel Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon. WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı. WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Hata Sayısı, WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi, İ-SMT: Sayı Menzili Testi İleri Doğru, G-SMT: Sayı Menzili Testi Geriye Doğru, SMT: Sayı Menzili Test, Toplam, KKÇT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, KKÇT-P: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon, İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıtalama Testi, GKT-H: Görsel Kopyalama Testi Hemen Hatırlama, GKT-G: Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama, ST-R: Stroop Testi Renk Tamamlama Süresi, ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları, ST-K: Stroop Testi Kelime Tamamlama Süresi, ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları, ST-İ: Stroop Testi İnterferans, ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları, İST-A: İz Sürme Testi A, İST-AH: İz sürme Testi A Hata Sayısı, İST-B: İz Sürme Testi B, İST-BH: İz Sürme Testi B Hata Sayısı, KAT: Kategori Akıcılık Testi, KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı, SST: Sayı Sembol Testi, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Mann Whitney U Testi, $p<0.05$.

4.7. Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda, semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireylere ait grupların 10 yıl önceki klinik ölçek sonuçları ile şimdiki ölçek sonuçları, hem aynı grubun 10 yıllık zamansal değişimi yönünden karşılaştırılmış, hem de 10 yıllık süreçte her iki grupta gerçekleşen zamansal değişimin gruplar arası karşılaştırması yapılmıştır.

Semptomatik remisyonunda olan bireylerin 10 yıl öncesi ile karşılaştırıldığında PANSS(+) ($p: 0.001$), PANSS-G ($p:0.004$), PANSS-T ($p:0.003$), ŞYNÖ-KZ ($p:0.011$), AHİÖ ölçek puanındaki ($p:0.018$) değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Semptomatik remisyonunda olmayan bireylerin, 10 yıl öncesi ile karşılaştırıldığında PANSS(+) ($p:0.036$), PANSS-G ($p:0.004$), PANSS-T ($p:0.036$), ŞYNÖ-M ($p:0.012$) ve AHİÖ ölçek puanındaki ($p:0.005$) değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Şu anda semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireylerin 10 yıl öncesinde ve günümüzde yapılmış olan klinik ölçeklerinin değişimi karşılaştırıldığında, fark yalnızca ŞYNÖ-KZ' de istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmıştır ($p:0.03$). Anlatılan tüm bulgular, Tablo 10' da bir bütün olarak özetlenmiştir.

Tablo 10: Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Med. (min-max)	SR+ n:17		Grup içi analiz p	SR- n:17		Grup içi analiz p	Gruplar arası analiz p
	10 yıl öncesi	Günümüz		10 yıl öncesi	Günümüz		
CGI	3 (2-5)	3 (1-4)	0,277	4 (2-5)	4 (3-5)	0,386	0,34
PANSS (+)	16 (7-21)	8 (7-14)	0,001	18 (7-25)	14 (8-24)	0,036	0,087
PANSS (-)	14 (7-29)	14 (7-21)	0,233	21 (10-28)	22 (8-32)	0,66	0,240
PANSS-G	37 (16-42)	23 (16-32)	0,004	39 (19-47)	30 (22-38)	0,004	0,581
PANSS-T	63 (32-91)	45 (30-67)	0,003	79 (38-98)	66 (46-87)	0,036	0,202
CDÖ	0 (0-2)	0 (0-7)	0,206	0 (0-15)	0 (0-7)	0,172	0,261
ŞYNÖ-K	20 (4-42)	22 (9-35)	0,518	10 (3-33)	10 (2-24)	0,533	0,196
ŞYNÖ-M	8 (0-18)	11 (0-16)	0,364	0 (0-18)	0 (0-8)	0,012	0,078
ŞYNÖ-R	23 (14-42)	26 (10-36)	0,107	16 (9-26)	16 (2-30)	0,641	0,352
ŞYNÖ-KZ	8 (4-12)	9 (6-12)	0,011	6 (3-11)	6 (2-11)	0,597	0,03
ŞYNÖ-T	62 (33-104)	68 (37-96)	0,363	33 (21-73)	35 (6-71)	0,421	0,134
AHIÖ	5 (5-25)	5 (5-15)	0,018	19 (5-25)	9 (5-25)	0,005	0,293

Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS (-): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide

Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHIÖ: Akıl Hastalığına İlgisizlik Ölçeği, med.: Ortanca değer, min.: En küçük değer, max.: En büyük değer, n: hasta sayısı. Grup içi analiz Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, Gruplar Arası Analiz Mann Whitney U Testi, $p < 0.05$.

4.8. Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Çalışmamızda semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireylere ait grupların 10 yıl önceki bilişsel işlevleri ve şimdiki bilişsel işlevleri hem aynı grubun 10 yıllık zamansal değişimi yönünden karşılaştırılmış, hem de 10 yıllık süreçte her iki grupta gerçekleşen zamansal değişimin gruplar arası kıyaslaması yapılmıştır.

Semptomatik remisyonunda olan bireylerin şimdiki bilişsel işlevleri 10 yıl öncesi ile karşılaştırıldığında İSÖT-5 ($p:0.034$), İSÖT 1-5 ($p:0.017$), WCST-H ($p:0.025$), İ-SMT ($p:0.000$), G-SMT ($p:0.052$), SMT ($p:0.000$), KKÇT ($p:0.039$), GKT-H ($p:0.002$), GKT-G ($p:0.011$), ST-R ($p:0.008$), ST-K ($p:0.002$), ST-İH ($p:0.035$) puanları arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark olduğu görülmüştür.

Semptomatik remisyonunda olmayan bireylerin şimdiki bilişsel işlevleri 10 yıl öncesi ile karşılaştırıldığında İSÖT-1 ($p:0.02$), İSÖT-5 ($p:0.042$), İSÖT 1-5 ($p:0.024$), İSÖT-7 ($p:0.019$), İSÖT-D ($p:0.048$), WCST-K ($p:0.014$), WCST-H ($p:0.033$), İ-SMT ($p:0.001$), SMT ($p:0.001$), GKT-H ($p:0.00$), GKT-G ($p:0.005$), ST-R ($p:0.028$), ST-RH ($p:0.029$), ST-K ($p:0.006$), ST-KH ($p:0.046$) arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark meydana gelmiştir.

Güncel durumda semptomatik remisyonunda olan bireylerle olmayan bireylerin, şimdiki bilişsel işlevleri ile 10 yıl önceki bilişsel işlevleri arasındaki farklar birbiri ile karşılaştırıldığında, KKÇT ($p:0.039$) ve İÜSHT ($p:0.045$) birbirinden istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Tüm sonuçlar bir arada Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo-11: Katılımcıların 10 Yıl Önceki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Semptomatik Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Med. (min-max)	SR +		Grup içi analiz p	SR -		Grup içi analiz p	Gruplar arası analiz p
	n:17			n:17			
	10 yıl öncesi	Günümüz		10 yıl öncesi	Günümüz		
İSÖT-1	6 (3-10)	6 (2-10)	0,087	6 (3-9)	5 (1-7)	0,02	0,972
İSÖT-5	11 (8-15)	10 (5-12)	0,034	10 (4-15)	8(3-12)	0,042	0,931
İSÖT 1-5	44 (27-64)	37 (26-50)	0,017	36 (20-60)	33 (14-47)	0,024	0,918
İSÖT-7	9 (3-14)	8 (2-11)	0,103	8 (3-14)	7 (2-11)	0,019	0,888
İSÖT-D	0,9 (0,78-1)	0,9 (0,72-0,98)	0,276	0,92 (0,64-1)	0,88 (0,56-1)	0,048	0,592
WCST-K	3 (0-6)	6 (0-6)	0,118	1 (0-6)	5(0-6)	0,014	0,331
WCST-D	72 (37-93)	72 (43-98)	0,478	67 (37-87)	73 (24-99)	0,236	0,617
WCST-H	45(10-91)	23 (7-85)	0,025	61 (24-94)	39 (17-112)	0,033	0,743
WCST-P	16 (6-59)	10 (5-41)	0,068	24 (7-59)	15 (9-66)	0,308	0,558
İ-SMT	6 (2-10)	9 (7-14)	0,000	5 (3-10)	8 (6-11)	0,001	0,663
G-SMT	6 (2-9)	6 (3-10)	0,052	4 (2-8)	5 (3-9)	0,07	0,66
SMT	13 (4-18)	15 (10-23)	0,000	8 (5-18)	14 (9-20)	0,001	0,958
KKÇT	36 (17-43)	36 (20-50)	0,039	22 (12-50)	21 (13-42)	0,256	0,039
KKÇT-P	1 (0-5)	2 (0-5)	0,746	1 (0-8)	0 (0-6)	0,395	0,653
İÜSHST	44 (25-58)	46 (28-56)	0,102	35 (14-56)	36 (8-47)	0,571	0,045
GKT-H	34 (10-41)	24 (8-37)	0,002	32 (9-40)	20 (3-33)	0,000	0,292
GKT-G	32 (4-40)	18(0-39)	0,011	24 (0-39)	12 (0-28)	0,005	0,756

ST-R	43 (26-57)	53 (34-110)	0,008	47 (32-77)	50 (31-100)	0,028	0,438
ST-RH	0 (0-1)	0 (0-2)	0,058	0 (0-1)	1 (0-2)	0,029	0,455
ST-K	30 (18-45)	37 (23-97)	0,002	33 (19-51)	43(23-78)	0,006	0,756
ST-KH	0 (0-0)	0 (0-1)	0,157	0 (0-2)	0 (0-2)	0,046	0,375
ST-İ	74 (46-137)	76 (41-129)	0,162	91 (72-139)	99 (66-202)	0,056	0,581
ST-İH	0 (0-2)	1 (0-4)	0,035	0 (0-15)	3 (0-5)	0,175	0,290
İST-A	54 (31-85)	45(26-78)	0,394	67 (29-170)	75 (36-166)	0,554	0,334
İST-AH	0 (0-5)	0 (0-1)	0,464	0 (0-1)	0 (0-3)	0,157	0,416
İST-B	92 (52-408)	104 (54-346)	0,906	194 (56-452)	267 (71-409)	0,115	0,256
İST-BH	1 (0-6)	1 (0-5)	0,238	2 (0-19)	4 (0-12)	0,285	0,099
KAT	19 (8-31)	17 (11-25)	0,569	15 (6-22)	15 (8-30)	0,794	0,534
KAT-P	0 (0-4)	0 (0-5)	0,874	0 (0-1)	0 (0-3)	0,889	0,942
SST	41 (25-62)	36 (26-67)	0,394	28 (18-62)	25 (8-60)	0,082	0,704

Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon İSÖT-1: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1.Tekrar, İSÖT-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 5.Tekrar, İSÖT 1-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İSÖT-7: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7. Tekrar, İSÖT-D: İşitsel Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon. WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı. WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Hata Sayısı, WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi, İ-SMT: Sayı Menzili Testi İleri Doğru, G-SMT: Sayı Menzili Testi Geriye Doğru, SMT: Sayı Menzili Test, Toplam, KKÇT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, KKÇT-P: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon, İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıtalama Testi, GKT-H: Görsel Kopyalama Testi Hemen Hatırlama, GKT-G: Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama, ST-R: Stroop Testi Renk Tamamlama Süresi, ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları, ST-K: Stroop Testi Kelime Tamamlama Süresi, ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları, ST-İ: Stroop Testi İnterferans, ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları, İST-A: İz Sürme Testi A, İST-AH: İz sürme Testi A Hata Sayısı, İST-B: İz Sürme Testi B, İST-BH: İz Sürme Testi B Hata Sayısı, KAT: Kategori Akıcılık Testi, KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı, SST: Sayı Sembol Testi, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Grup içi analiz Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, Gruplar Arası Analiz Mann Whitney U Testi, $p<0.05$.

Bununla birlikte, semptomatik remisyon durumundaki katılımcılarda İST-A, İST-B ve SST puanı hem 10 yıl önce, hem de günümüzde semptomatik remisyon olmayanlardan anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Hem 10 yıl önce, hem de günümüzde anlamlı farklılık gösteren İST-A, İST-B ve SST' ye ek olarak semptomatik remisyon olan bireyler 10 yıl önceki bilişsel işlev testleri arasından, sadece WCST-K testinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek başarı göstermişken günümüzde yapılmış bilişsel işlev testleri arasından İST-A , İST-B ve SST'nin yanında WCST-H, G-SMT, İÜSHST, ST-İ ve ST-İH 'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olmuştur.

4.9. Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm hastaların, semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak 10 yıl öncesindeki ve günümüzdeki klinik ölçeklerinin karşılaştırılması tablodaki gibidir. 10 yıl öncesi ile kıyaslandığında hastaların PANSS(+), PANSS-G, PANSS-T ve AHİÖ puanlarında anlamlı iyileşme meydana gelmişken diğer klinik ölçeklerde istatistiksel anlamlılık arz eden bir farklılığa rastlanmamıştır. Tüm sonuçlar detaylı olarak Tablo-12'de gösterilmektedir.

Tablo-12: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

<i>Med.</i> (min-max)	<i>Tüm Hastalar</i> n:34		<i>10 yıl içindeki değişim</i> <i>p</i>
	<i>10 yıl öncesi</i>	<i>Günümüz</i>	
CGI	4 (2-5)	4 (1-5)	0,743
PANSS(+)	16,5 (7-25)	9 (7-24)	0,000
PANSS(-)	19,5 (7-29)	17 (7-32)	0,6

PANSS-G	37 (16-47)	25 (16-38)	0,000
PANSS-T	75 (32-98)	54 (30-87)	0,000
CDÖ	0 (0-15)	0 (0-7)	0,972
ŞYNÖ-K	16 (3-42)	15,5 (2-35)	0,888
ŞYNÖ-M	6 (0-18)	3 (0-16)	0,382
ŞYNÖ-R	18,5 (9-42)	21,5 (2-36)	0,14
ŞYNÖ-KZ	7 (3-12)	8 (2-12)	0,15
ŞYNÖ-T	48 (21-104)	48,5 (6-96)	0,888
AHIÖ	12 (5-25)	5 (5-25)	0,000

Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon, CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS (-): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHIÖ: Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği. med.: Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Mann Whitney U Testi, $p<0.05$.

4.10. Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm hastaların semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak 10 yıl öncesindeki ve günümüzdeki bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması tablodaki gibidir. Özetle hastaların İSÖT, ST, GKT performanslarının tüm alt gruplarında 10 yıl öncesine göre anlamlı kötüleşme meydana gelmişken, WCST (WCST-D hariç), İ-SMT, G-SMT, SMT-T testlerinde 10 yıl öncesine göre anlamlı düzelme meydana gelmiştir. Tablo-13'te tüm istatistikler gösterilmektedir.

Tablo-13: Katılımcıların Semptomatik Remisyon Durumundan Bağımsız Olarak 10 Yıl Öncesindeki ve Günümüzdeki Bilişsel İşlevlerinin Karşılaştırılması

Med. (min-max)	Tüm hastalar n:34		10 yıl içindeki değişim p
	10 yıl öncesi	Günümüz	
İSÖT-1	6 (3-10)	5 (1-10)	0,006
İSÖT-5	10,5 (4-15)	9 (3-12)	0,003
İSÖT 1-5	42 (20-64)	35,5 (14-50)	0,001
İSÖT-7	8 (3-14)	7 (2-11)	0,004
İSÖT-D	0,92 (0,64-1)	0,88 (0,56-1)	0,029
WCST-K	2 (0-6)	5,5 (0-6)	0,004
WCST-D	67,5 (37-93)	72,5 (24-99)	0,166
WCST-H	60,5 (10-94)	34,5 (7-112)	0,002
WCST-P	18,5 (6-59)	13 (5-66)	0,046
İ-SMT	6 (2-10)	9 (6-14)	0,000
G-SMT	5 (2-9)	6 (3-10)	0,008
SMT-T	11 (4-18)	14,5 (9-23)	0,000
KKÇT	27 (12-50)	30 (13-50)	0,574
KKÇT-P	1 (0-8)	0,5 (0-6)	0,732
İÜSHST	38 (14-58)	40 (8-56)	0,336
GKT-H	32,5 (9-41)	24 (3-37)	0,000
GKT-G	28 (0-40)	16,5 (0-39)	0,000

ST-R	45,5 (26-77)	51,5 (31-110)	0,001
ST-RH	0 (0-1)	0 (0-2)	0,004
ST-K	31 (18-51)	37,5 (23-97)	0,000
ST-KH	0 (0-2)	0 (0-2)	0,014
ST-İ	84,5 (46-139)	92 (41-202)	0,034
ST-İH	0 (0-15)	2 (0-5)	0,021
İST-A	57 (29-170)	56,5 (26-166)	0,878
İST-AH	0 (0-5)	0 (0-3)	0,341
İST-B	124 (52-452)	159 (54-409)	0,198
İST-BH	2 (0-19)	2 (0-12)	0,596
KAT	17 (6-31)	15,5 (8-30)	0,786
KAT-P	0 (0-4)	0 (0-5)	1,000
SST	30,5 (18-62)	29 (8-67)	0,076

Kısaltmalar: SR: Semptomatik Remisyon İSÖT-1: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1.Tekrar, İSÖT-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 5.Tekrar, İSÖT 1-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İSÖT-7: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7. Tekrar, İSÖT-D: İşitsel Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon. WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı. WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Hata Sayısı, WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi, İ-SMT: Sayı Menzili Testi İleri Doğru, G-SMT: Sayı Menzili Testi Geriye Doğru, SMT: Sayı Menzili Test, Toplam, KKÇT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, KKÇT-P: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon, İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıtalama Testi, GKT-H: Görsel Kopyalama Testi Hemen Hatırlama, GKT-G: Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama, ST-R: Stroop Testi Renk Tamamlama Süresi, ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları, ST-K: Stroop Testi Kelime Tamamlama Süresi, ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları, ST-İ: Stroop Testi İnterferans, ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları, İST-A: İz Sürme Testi A, İST-AH: İz sürme Testi A Hata Sayısı, İST-B: İz Sürme Testi B, İST-BH: İz Sürme Testi B Hata Sayısı, KAT: Kategori Akıcılık Testi, KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı, SST: Sayı Sembol Testi, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Numerik veriler için Mann Whitney U Testi, $p<0.05$.

4.11. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Birbiri ile Korelasyonu

Çalışmamızda katılımcıların sosyodemografik verilerinin, klinik parametrelerinin ve klinik ölçek sonuçlarının birbirleri ile korelasyonu da incelenmiştir. İlgili değerlendirmelere ait korelasyon analizi sonuçları Tablo-14 'te detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo-14 : Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Birbiri ile Korelasyonu

	Yaş	EY	HBY	DUP	HYS	CGI	PSP	PANSS (+)	PANSS (-)	PANNS-G
Yaş		-,2	,751*	,053	-,004	,122	,03	-,032	,237	,092
EY	-,2		-,219	,195	,06	-,103	,516**	,155	,014	,145
HBY	,751**	,219		-,051	-,108	-,295	-,039	,000	,442**	,153
DUP	,053	,195	-,051		,098	,219	-,076	,309	,047	,184
HYS	-,004	,06	-,108	,098		,028	-,007	,171	-,038	,034
CGI	,122	-,103	-,295	,219	,028		-,224	,618**	,525**	,731**
PSP	,03	,516*	-,039	-,076	-,007	-,224		,009	-,302	-,055
PANSS (+)	-,032	,155	,000	,309	,171	,618**	,009		,239	,642
PANSS (-)	,237	,014	,442*	,047	-,038	,525**	-,302	,239		,621**

PANSS-G	,092	,145	,153	,184	,034	,731**	-,055	,642	,621**	
PANSS-T	,072	,098	,219	,154	,087	,75**		,669**	,777**	,936**
CDÖ	,025	,146	,116	,067	-,233	,265	,018	,265	-,044	,503**
ŞYNÖ-K	-,082	,049	-,075	,029	,213	-,199	,453**	-,022	-,423*	-,144
ŞYNÖ-M	,047	,078	-,195	,098	-,089	-,312	,213	-,435*	-,43*	-,26
ŞYNÖ-R	,012	,072	-,195	-,09	,156	-,318	,506**	-,081	-,534**	-,258
ŞYNÖ-KZ	,013	,107	-,103	-,284	,044	-,445**	,626**	-,319	-,555**	-,413*
ŞYNÖ-T	,026	,038	-,166	-,144	,095	-,394*	,492**	-,203	-,657**	-,339*
AHIÖ	,243	,304	,183	-,105	-,008	,337	,365*	,489**	,357*	,385*

Tablo-14 (Devamı)

	PANSS-T	CDÖ	ŞYNÖ-K	ŞYNÖ-M	ŞYNÖ-R	ŞYNÖ-KZ	ŞYNÖ-T	AHIÖ
Yaş	,072	,025	-,082	,047	,012	,013	,026	,243
EY	,098	,146	,049	,078	,072	,107	,038	,304
HBV	,219	,116	-,075	-,195	-,195	-,103	-,166	,183
DUP	,154	-,067	,029	,098	-,09	-,284	-,144	-,105

HYS	,087	-,233	,213	-,089	,156	,044	,095	-,008
CGI	,75**	,265	-,199	-,312	-,318	-,445**	-,394*	,337
PSP	-,162	,058	,453**	,213	,506**	,626**	,492**	,365*
PANSS (+)	,669**	,265	-,022	-,435*	-,081	-,319	-,203	,489**
PANSS (-)	,777**	-,044	-,423*	-,43*	-,534**	-,555**	-,657**	-,357*
PANSS-G	,936**	,503**	-,144	-,26	-,258	-,413*	-,339*	,385*
PANSS-T		,427*	-,235	-,422*	-,392*	-,501**	-,484**	,457**
CDÖ	,427*		-,142	-,028	-,305	-,053	-,203	,212
ŞYNÖ-K	-,235	-,142		,268	,627**	,366*	,754**	,092
ŞYNÖ-M	-,422*	-,028	,268		,327	,215	,501**	-,120
ŞYNÖ-R	-,392*	-,305	,627**	,327		,632**	,871**	,127
ŞYNÖ-KZ	-,501**	-,053	,366*	,215	,632**		,672**	,013
ŞYNÖ-T	-,484**	-,203	,754**	,501**	,871**	,672**		,058
AHİÖ	,457**	,212	,092	-,12	,127	,013	,058	

Kısaltmalar: EY: Eğitim Yılı, HBY: Hastalık Başlangıç Yaşı, DUP: Tedavisiz Psikoz Süresi, HYS: Hastane Yatış Sayısı, CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS (-): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol

Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHİÖ: Akıl Hastalığına İlgisizlik Ölçeği, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı, Spearman Korelasyon analizi. R: 0,1-0,3 (düşük korelasyon), R: 0,3-0,5 (orta korelasyon), R: 0,5-1 (yüksek korelasyon)

4.12. Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Bilişsel İşlevleri ile Korelasyonu

Çalışmamızda katılımcıların ayrıca sosyodemografik verilerinin, klinik parametrelerinin ve klinik ölçek sonuçlarının bilişsel işlevleri ile korelasyonu da analiz edilmiştir. İlgili değerlendirmelere ait korelasyon analizi sonuçları Tablo-15' te detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo 15: Katılımcıların Sosyodemografik Verilerinin, Klinik Parametrelerinin ve Klinik Ölçeklerinin Bilişsel İşlevleri ile Korelasyonu

	İSÖT-1	İSÖT-5	İSÖT 1-5	İSÖT-7	İSÖT-D	WCST-K	WCST-D	WCST-H	WCST-P
Yaş	,155	,198	,282	,087	-,25	-,248	,018	,236	,076
EY	,01	-,101	-,124	-,112	,093	-,054	-,407*	,135	,104
HBV	-,131	,198	,083	,101	-,282	-,215	,077	,182	-,003
DUP	-,178	-,195	-,2	-,391*	-,19	-,139	-,381*	,339	,367
HYS	-,093	,132	,176	-,14	,002	,029	-,026	-,102	,184
CGI	-,193	-,016	-,222	,009	,129	-,561**	-,376*	,54**	,378*
PSP	-,318	-,445*	-,394*	,337	-,193	-,016	-,222	,009	,129
PANSS(+)	-,15	-,226	-,29	-,058	,276	-,256	-,234	,434*	,488**

PANSS(-)	-,146	,093	,016	,205	-,195	-,42*	-,297	,324	,265
PANSS-G	-,1	-,047	-,074	,065	,059	-,498**	-,286	,395*	,435*
PANSS-T	-,152	-,018	-,106	,103	,01	-,46**	-,312	,377*	,459**
CDÖ	-,173	,072	-,09	,128	-,072	-,253	-,067	,063	,035
ŞYNÖ-K	,097	,349*	,262	,072	,227	,079	,069	-,151	-,048
ŞYNÖ-M	,058	,331	,252	-,128	,047	,199	,062	-,195	-,248
ŞYNÖ-R	,218	,35*	,315	,187	,297	-,07	,023	-,017	-,034
ŞYNÖ-KZ	,326	,251	,28	,257	,109	,115	,181	-,222	-,073
ŞYNÖ-T	,211	,38*	,312	,154	,187	,223	,229	-,293	-,217
AHİÖ	,018	,157	,004	,313	,224	-,334	-,29	,333	,27

Tablo-15 (Devamı)

	İ-SMT	G-SMT	SMT	KKÇT	KKÇT-P	İÜSHST	GKT-H	GKT-G
Yaş	,041	,017	,135	-,182	-,067	,034	,144	-,049
EY	,114	-,254	-,107	,08	-,045	-,146	,371*	,135
HBV	,004	,107	,152	-,017	-,022	-,01	,049	-,003
DUP	,178	,152	,241	-,215	-,04	-,361*	,104	-,151
HYS	-,089	-,164	-,082	-,31	-,002	,127	-,054	-,19

CGI	,055	,131	,149	-,221	,095	-,235	-,286	-,092
PSP	,148	-,139	,019	,347*	-,107	,182	,494**	,075
PANSS(+)	-,004	-,079	-,074	-,403*	,138	-,322	-,162	-,191
PANSS(-)	-,04	,066	,045	-,227	,16	-,316	-,106	,106
PANSS-G	0,81	,04	,132	-,318	,26	-,351*	-,176	-,015
PANSS-T	-,003	,001	,03	-,332	,237	-,36*	-,178	-,006
CDÖ	,051	-,012	,09	,077	,281	-,333	,003	-,003
ŞYNÖ-K	,163	-,09	,106	,343*	-,142	,251	,097	-,216
ŞYNÖ-M	,121	,265	,293	,278	-,003	,123	,268	,257
ŞYNÖ-R	,322	,064	,292	,231	-,124	,276	,243	-,051
ŞYNÖ-KZ	,229	-,091	,111	,392*	-,02	,41*	,405*	-,001
ŞYNÖ-T	,301	,023	,255	,357*	-,035	,343*	,272	-,099
AHIÖ	,053	-,13	-,07	-,082	,204	-,014	,121	,082

Tablo-15 (Devamı)

	ST-R	ST-RH	ST-K	ST-KH	ST-İ	ST-İH
Yaş	,09	,001	,113	,134	,223	,094
EY	-,157	-,11	-,376*	-,064	-,347*	-,138
HBV	-,079	,081	,102	,11	,152	-,001
DUP	-,038	,271	,002	,016	,078	,09
HYS	,141	,19	-,007	-,215	-,035	-,013
CGI	-,23	,207	-,101	,07	,01	,307
PSP	-,022	-,252	-,121	-,226	-,252	-,255
PANSS(+)	-,326	,112	-,141	-,114	-,172	,304
PANSS(-)	-,221	,041	,002	,185	,174	,07
PANSS-G	-,153	-,028	,042	,102	,082	,39*
PANSS-T	-,27	,011	-,048	,098	,04	,295
CDÖ	,142	-,161	,059	,086	,256	,033
ŞYNÖ-K	,236	,027	,111	-,201	-,014	-,312
ŞYNÖ-M	,212	-,004	,04	,16	,258	,019
ŞYNÖ-R	-,049	,073	-,132	-,197	-,225	,004
ŞYNÖ-KZ	,07	-,083	-,146	-,316	-,268	-,17
ŞYNÖ-T	,121	-,003	-,075	-,149	-,099	-,05
AHIÖ	-,361*	-,104	-,414*	-,08	-,264	-,095

Tablo-15 (Devamı)

	İST-A	İST-AH	İST-B	İST-BH	KAT	KAT-P	SST
Yaş	,104	,09	,206	,093	,139	,001	-,154
EY	-,275	-,147	,058	-,075	-,386*	-,005	-,01
HBV	-,023	,214	,274	,107	,155	,061	-,088
DUP	,012	,293	,412*	,048	-,063	,201	-,13
HYS	,023	,138	-,157	-,014	-,428*	,06	-,034
CGI	-,283	-,198	-,28	-,082	,05	-,087	,06
PSP	,48**	,075	,508**	,251	-,238	,239	-,169
PANSS(+)	,321	-,161	,324	,363*	-,329	,3	-,192
PANSS(-)	,121	,313	,323	,003	-,251	-,041	-,041
PANSS-G	,464**	,069	,423*	,058	-,27	-,054	-,283
PANSS-T	,371*	,136	,376*	-,07	-,372*	-,033	-,208
CDÖ	-,109	,075	,049	-,091	-,069	-,217	,074
ŞYNÖ-K	-,141	,139	,005	,029	,11	-,1	-,178
ŞYNÖ-M	-,104	-,101	-,036	,021	,286	-,297	,161
ŞYNÖ-R	-,224	-,045	-,301	-,039	,19	-144	,018
ŞYNÖ-KZ	-,465**	-,261	-,636**	-,214	,311	-,214	,188
ŞYNÖ-T	-,273	-,111	-,272	,019	,283	-,214	-,044
AHİÖ	-,038	-,187	,004	,05	-,257	,105	,000

Kısaltmalar: EY: Eğitim Yılı, HBY: Hastalık Başlangıç Yaşı, DUP: Tedavisiz Psikoz Süresi, HYS: Hastane Yatış Sayısı, CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği, PANSS(+): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Pozitif Belirtiler Puanı, PANSS (-): Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Negatif Belirtiler Puanı, PANSS-G: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Genel Psikopatoloji Puanı, PANSS-T: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası Toplam Puanı, CDÖ: Calgary Depresyon Ölçeği, ŞYNÖ-K: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişiler Arası İlişkiler Puanı, ŞYNÖ-M: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Mesleki Rol Puanı, ŞYNÖ-R: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Ruhsal Bulgular Puanı, ŞYNÖ-KZ: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Kişisel Eşya ve Zaman Kullanımı Puanı, ŞYNÖ-T: Şizofrenide Yaşam Niteliği Ölçeği Toplam Puanı, AHİÖ: Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği, İSÖT-1: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1.Tekrar, İSÖT-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 5.Tekrar, İSÖT 1-5: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 1'den 5'e Toplam, İSÖT-7: İşitsel Sözel Öğrenme Testi 7. Tekrar, İSÖT-D: İşitsel Sözel Öğrenme Testi Diskriminasyon. WCST-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Kategori Sayısı. WCST-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WCST-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Hata Sayısı, WCST-P: Wisconsin Kart Eşleme Testi Perseveratif Hata Yüzdesi, İ-SMT: Sayı Menzili Testi İleri Doğru, G-SMT: Sayı Menzili Testi Geriye Doğru, SMT: Sayı Menzili Testi, Toplam, KKÇT: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi, KKÇT-P: Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Perseverasyon, İÜSHST: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıtalama Testi, GKT-H: Görsel Kopyalama Testi Hemen Hatırlama, GKT-G: Görsel Kopyalama Testi Gecikmiş Hatırlama, ST-R: Stroop Testi Renk Tamamlama Süresi, ST-RH: Stroop Testi Renk Hataları, ST-K: Stroop Testi Kelime Tamamlama Süresi, ST-KH: Stroop Testi Kelime Hataları, ST-İ: Stroop Testi İnterferans, ST-İH: Stroop Testi İnterferans Hataları, İST-A: İz Sürme Testi A, İST-AH: İz sürme Testi A Hata Sayısı, İST-B: İz Sürme Testi B, İST-BH: İz Sürme Testi B Hata Sayısı, KAT: Kategori Akıcılık Testi, KAT-P: Kategori Akıcılık Testi Perseverasyon Sayısı, SST: Sayı Sembol Testi, med.:Ortanca değer, min.: En küçük değer, max: En büyük değer, n: hasta sayısı. Spearman Korelasyon analizi. R: 0,1-0,3 (düşük korelasyon), R: 0,3-0,5 (orta korelasyon), R: 0,5-1 (yüksek korelasyon)

5. TARTIŞMA

5.1. Semptomatik Remisyon ile Sosyodemografik Faktörler İlişkisi

Çalışmamıza dahil olan 34 kişi içerisinde 17 kişi semptomatik remisyon kriterlerine uymakta iken 17 kişi bu kriterleri karşılamamaktadır. Şizofreni hastalarının semptomatik remisyon durumunun incelendiği çalışmalarda bireylerin semptomatik remisyon sıklığı örneklem büyüklüğü, izlem süresi, bireylerin klinik özellikleri ve tanımlanan remisyon kriterlerine göre oldukça geniş bir aralıkta (%17-88) değişmektedir (172). Örneklemimizde 10 yıllık sürecin sonunda tekrar değerlendirilen bireylerdeki semptomatik remisyon sıklığı %50 bulunmuş olup bu değer literatürde yine 10 yıllık bir izlem süresi sonrasında semptomatik remisyon sıklığının %48.6 bulunduğu bir çalışma ile oldukça yakındır (213). Yine 2022 yılında yayımlanan, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı olan bireylerin bir arada olduğu 112 kişilik yeni bir çalışmada hastaların 2 yıllık semptomatik remisyon oranı %50 olarak saptanmıştır (214). Çalışmamızın örneklemini 34 kişilik küçük bir grup olsa da, örneklemimizdeki ılımlı erkek baskınlığı (19 erkek- %56; 15 kadın- %44) literatürdeki cinsiyet dağılımı ile uyumluluk göstermektedir.

Semptomatik remisyon ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, genel olarak kadın cinsiyette daha yüksek semptomatik remisyon oranları bildirmekte, kadın cinsiyete sahip olmanın semptomatik remisyon açısından daha olumlu bir tablo çizdiğine işaret etmektedir (215–217). Diğer taraftan bu sonuçları desteklemeyen, semptomatik remisyon ile cinsiyet arasında bir bağlantı olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (218).

Şizofreni hastalarında evlilik oranları genel topluma kıyasla oldukça düşüktür. Şizofreninin klinik seyri, uzun vadeli bir ilişkiye başlamaya ve bu ilişkiyi sürdürebilmeye engel oluşturabilir (219). Örneklemimiz içerisinde evli olanların yüzdesi, semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireylerin her ikisi için de örneklemin %18'lik bir kısmını oluşturmaktadır (p:1.000). Örneklemimizde saptadığımız şizofreni hastalarındaki düşük evlilik yüzdesi, literatürdeki oranlar ile uyumludur. Çalışmamızda, medeni durum ile semptomatik arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda da bu konuda farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Bir çalışmada evli olmanın iki yıl sonraki semptomatik remisyon üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bulunmuştur (220). Medeni durumun semptomatik remisyonu predikte etmediğini bildiren bir çalışma da mevcuttur (221).

Eğitim yılı, çalışmalarda şizofreni hastalarında semptomatik remisyonun belirleyicisi olarak ön plana çıkan parametreler arasında yer almaktadır. Yüksek eğitim yılına sahip olan kişilerin farklı çalışmalarda, 2 yıllık izlem sonrasında semptomatik remisyonunda olma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (218,220). Farklı remisyon tanımlamalarında ve farklı izlem sürelerinde de eğitim yılının semptomatik remisyon durumu üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (222). Çalışmamızda eğitim yılı semptomatik remisyonunda olan bireylerde, semptomatik remisyonunda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma durumu (bir iş/meslek sahibi olma) bazı çalışmalarda semptomatik remisyon ile ilişkili bulunmuştur (223). Semptomatik remisyon ve çalışma durumu arasındaki bağlantı, bireyin sadece işe gidip gelmesinin ötesinde mesleki doyumu ve sosyal ilişkileri gibi parametrelerle ilişkili olabilir. Semptomatik remisyonunda olan şizofreni hastalarının takiplerde daha uzun süre çalışabildiği ve para kazanabildiği saptanmıştır (224,225). Bizim çalışmamızda semptomatik remisyonunda olmayan bireylerde çalışabilirlik yüzdesi daha fazla olmakla birlikte, aradaki ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ($p:0.052$).

5.2. Semptomatik Remisyon ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

Hastalık başlangıç yaşının daha erken olması, bazı çalışmalarda semptomatik remisyon ile negatif yönde ilişkilendirilmiştir (215,222). Öte yandan, hastalık başlangıç yaşının semptomatik remisyon ile ilişkili olmadığını bulan çalışmalar da vardır. 240 İAP hastasının yaklaşık 2 yıllık takibinin sonucunda, hastalık başlangıç yaşı ile semptomatik remisyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (226). 2017 yılındaki büyük bir sistematik derleme ve meta analizde hastalık başlangıç yaşı ile semptomatik remisyonun ilişkili olmadığı gösterilmiştir (227). Bizim çalışmamızın sonucuna göre semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireylerin hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel bir anlamlılık mevcut değildir. Öte yandan semptomatik remisyon

kriterleri bir bütün olarak değil de pozitif ve negatif belirtiler ayrı ayrı düşünülerek ele alındığında, bir çalışmada yetişkin başlangıçlı psikozlarda adolesan başlangıçlı olgulara göre pozitif belirtilerin remisyonu anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Negatif belirtilerle ise yaşa bağlı bu tür bir farklılık gözlemlenmemiştir (218).

İAP belirtilerinin ortaya çıktığı dönemden tedavi başlangıcına kadar geçen süreyi ifade eden DUP, semptomatik remisyon kriterlerinin tanımlandığı 2005 yılından bu yana semptomatik remisyon ile ilişkisi en fazla araştırılan değişkenlerden birisidir. Birçok çalışmada DUP ile semptomatik remisyon arasında güçlü bir ilişki olduğu, DUP süresi fazla olan bireylerde semptomatik remisyon olasılığının azaldığı, semptomatik remisyon süresinin kısaldığı ve relaps riskinin yükseldiği gösterilmiştir (215,216,220). Kimi çalışmalar, DUP ile semptomatik remisyon arasındaki ilişkinin zayıf ve küçük etki boyutunda olduğunu bulmuştur (228). Kimi çalışmalarda ise, semptomatik remisyonun DUP ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir (229). Bir çalışmada DUP, pozitif semptom remisyonuna ulaşma süresi ile ilişkili bulunmuşken remisyonun sürdürülebilirliği üzerinde etkili bulunmamıştır (218). Bizim çalışmamızda da semptomatik remisyonda olan ve olmayan bireyler arasında DUP yönünden istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Şizofrenide her ne kadar son zamanlarda polifarmasinin bazı hasta grupları için uygulanabilir ve faydalı olabileceği vurgusu yapılsa da, tedavi kılavuzları genelde monofarmasiyi teşvik etmektedir (230). Polifarmasi Parkinsonizm, hiperprolaktinemi, cinsel işlev bozuklukları, sedasyon, bilişsel işlev bozuklukları ve diyabetes mellitus gibi yan etkilerin daha sık görülmesine neden olabilir (231). Monofarmasi ve UEEAP tedavisi aynı zamanda tedavi uyumunu güçlendirmeye yardımcı olmaktadır. Günde birkaç defa farklı gruplardan ilaç kullanımı ile hastaların ilaçlarını hatırlaması ve etkin bir şekilde kullanması zorlaşabilir (232). Çalışmamızda monofarmasi, polifarmasi, klozapin veya UEEAP tedavisinden hiçbirinin semptomatik remisyon ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisine rastlanmamıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların, 10 yıl önceki semptomatik remisyon durumu ile şimdiki semptomatik remisyon durumları karşılaştırıldığında, değerlendirme esnasında semptomatik remisyonda olduğu saptanan bireylerin, semptomatik remisyonda olmayan bireylere göre 10 yıl önceki değerlendirmesinde de semptomatik

remisyonda olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Şizofrenide hastalığın ilk dönemlerindeki klinik gidişatın hastalığın ilerleyen dönemlerindeki seyrini de etkilediği, ilk atakta bir yıl içinde remisyona ulaşamayan bireylerin sonraki dönemlerde de remisyona ulaşamadığı bildirilmiştir. (233). Çalışmamızda, katılımcıların semptomatik remisyon durumu kesitsel olarak değerlendirilmiş olup verilerimiz 10 yıllık takip süresinde hastaların remisyonda geçen süresi hakkında bir karşılaştırma yapmamıza imkan vermemektedir.

Katılımcılarda hem 10 yıl önce hem de günümüzde değerlendirilen CGI, günümüzdeki semptomatik remisyon durumu ile ilişkili bulunmuştur. Hastalık şiddetinin bir ölçüsü olan CGI' nın yüksek olması, hastalığın ilerleyen dönemlerde daha düşük semptomatik remisyon oranı ile ilişkilendirilmiştir (234).

Çalışmamızda, güncel PANSS puanları değerlendirilen hastaların PANSS(+), PANSS(-), PANSS-G, PANSS-T puanları semptomatik remisyonda olanlarda daha düşük bulunmuş olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaların 10 yıl önceki PANSS değerlendirmesi içinden şimdiki semptomatik remisyon durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunan sadece PANSS(-) puanı olup semptomatik remisyondaki bireylerin 10 yıl önceki PANSS(-) puanları, şu anda semptomatik remisyonda olmayan bireylerin 10 yıl önceki PANSS(-) puanlarından daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalar PANSS ölçek puanı ile semptomatik remisyon arasında birbirinden farklı sonuçlar bildirmektedir. Bir çalışmada, 6 ay sonraki semptomatik remisyonun bazaldeki PANSS-T puanı ile ilişkisi olmadığı öne sürülmüştür (235). Başka bir çalışmada düşük PANSS(-) ölçek puanı ve düşük PANSS-G puanının 2 yıl sonraki semptomatik remisyonu öngördüğü bulunmuştur (211). Bir diğer çalışmada ise, 7 ay sonraki semptomatik remisyonun düşük PANSS(+) alt ölçek puanı ile ilişkisi gösterilse de, PANSS(-) puanı ile semptomatik remisyon ilişkisiz bulunmuştur (236). Sadece PANSS(-) puanını semptomatik remisyon ile ilişkili bulan çalışmalar da vardır (229).

Çalışmamızda, yapılan grup içi ve gruplar arası analizde, semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak tüm hastalarda 10 yıl içerisinde PANSS(+), PANSS-G ve PANSS-T puanında iyileşme görülmüş, bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Öte yandan PANSS(-) puanında her iki grupta da istatistiksel

açından anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar şizofrenide pozitif belirtilerin zamanla düzelme eğiliminde olduğunu ve tedavi edilebildiğini düşündürmekteyken negatif belirtilerin genel anlamda hastalık başlangıcından itibaren sebat ettiğini göstermekte ve mevcut tedavilerin semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak negatif belirtilerin düzelmesinde yetersiz kaldığını göstermektedir. Şizofrenide pozitif belirtiler, hastaların semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak zamanla azalma eğiliminde iken, negatif belirtilerin hastaların %77'sinde hastalığın başlangıcından itibaren var olduğu ve hastalığın klinik gidişi içerisinde genel olarak sabit kalma eğilimi gösterdiği saptanmıştır (237). Başka bir çalışmada da şizofreni hastalarında negatif belirtilerin ortaya çıktıktan sonra stabil kaldığı, pozitif belirtiler düzelse dahi izlemde sekiz yıla kadar sebat ettiği gösterilmiştir (238). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular da bu bilgi ile uyumludur.

Depresyon, özellikle hastalığın erken döneminde olmakla birlikte şizofreniye sıklıkla eşlik eder. 53 çalışmanın meta analizine göre şizofrenide depresyonun görülme sıklığı %28,6 saptanmıştır (239). Çalışmamızda, hastaların günümüzdeki CDÖ puanı semptomatik remisyon ile ilişkili bulunmamıştır. Öte yandan, semptomatik remisyonunda olan bireylerin 10 yıl önceki CDÖ puanı daha düşük saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürde, depresyon ile semptomatik remisyon arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada CDÖ puanı semptomatik remisyon ile ilişkisiz bulunmuştur (229). Üç yıllık takip sürecini içeren başka bir çalışmanın sonucuna göre, bazalde şiddetli depresif bulguları olan bireylerin ileride remisyonunda olma olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür (217). Tüm hastalar semptomatik remisyonunda olup olmamalarından bağımsız, bir bütün olarak ele alındığında, hastaların 10 yıl önceki CDÖ ölçek puanı ile şimdiki ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış, aynı zamanda depresyon ile herhangi bir klinik değişken arasında da korelasyon saptanmamıştır.

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirildiği ŞYNÖ ile ilgili olarak ŞYNÖ-T puanı, semptomatik remisyondaki şizofreni hastalarında, semptomatik remisyonunda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha yüksektir ($p:0.000$). Aynı bireylerle yapılmış olan 10 yıl önceki ŞYNÖ karşılaştırmasında da, şu anda semptomatik remisyonunda olan bireylerin 10 yıl önceki ölçek puanları daha yüksektir

ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.004$). Öte yandan semptomatik remisyonda olan ve olmayan bireylerin grup içi analizinde, 10 yıl öncesi ve sonrası arasında ölçeğin toplam puanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece ŞYNÖ-KZ alt grubunda semptomatik remisyonda olan bireylerin 10 yıl öncesi ile şimdiki değeri arasında ve semptomatik remisyonda olan bireylerle olmayan bireyler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca ŞYNÖ, CGI ve PANSS-T ile negatif, PSP ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu durum şizofreninin, etkilenen bireylerde hastalığın erken dönemlerinden itibaren kişinin işlevselliğinde ve yaşam kalitesinde önemli aksaklıklara neden olduğunu ve bireylerin kişisel, mesleki ve sosyal anlamda zamana bağlı olarak, en azından istatistiklere yansıyan bir gelişim gösteremediğini, aynı zamanda yaşam kalitesinin zamana bağlı olmasından ziyade durumsal ve semptomlarla ilişkili bir fenomen olarak hastalığın daha erken dönemlerinden itibaren semptomatik remisyondaki bireylerde daha olumlu seyrettiğini düşündürmektedir. Şizofrenide negatif belirtilerin ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin psikososyal müdahalelerle artış gösterdiğini bildiren bazı çalışmalar mevcuttur (240). Bu konuda elde ettiğimiz sonuçları alternatif bir bakış açısıyla mercek altına aldığımızda katılımcıların psikososyal müdahalelere erişiminin kısıtlılığı ve psikososyal müdahalelerin etkisinin değerlendirilebileceği çalışmaların eksikliği göze çarpmaktadır

İçgörünün, semptomatik remisyon ile pozitif ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (241–243). Düşük içgörü aynı zamanda şizofrenide relaps ve rehospitalizasyon ile ilişkilendirilmiştir (244). Çalışmamıza katılan ve şu anda semptomatik remisyonda olan bireylerin hem 10 yıl önceki ($p:0.029$), hem de günümüzdeki ($p:0.029$) içgörü düzeyi, semptomatik remisyonda olmayan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha yüksektir. İçgörünün birçok çalışmada kısa dönem tedavi uyumunu artırdığı belirtilse de uzun dönemde içgörü, tedavi uyumu ve klinik gidiş arasında direkt bir bağlantının belirsiz olduğuna dikkat çekilmiştir (220).

5.3. Semptomatik Remisyon ile Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinin zamana bağlı değişimini inceleyen çalışmaların sonucu, genel olarak hastaların zamana bağlı olarak bilişsel işlevlerinin ilerleyici bir kötüleşme göstermediğini işaret etmektedir. Toplam 834 hastayı içeren,

10 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede yaşam boyu izlemde bilişsel işlevlerin hastalığın erken dönemde veya kronik olmasından bağımsız olarak stabil bir seyir izlediği, hatta beş yıl sonrasında bilişsel işlevlerde iyileşme olabileceği bildirilmiştir (245). Başka bir çalışmada, iki yıllık izlemde İAP hastalarının bilişsel işlevlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (246). Semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak çalışmamızda hastaların 10 yıl öncesine ve günümüze ait bilişsel işlevlerinin karşılaştırması, hastalarda bazı bilişsel işlev testlerinde kötüleşmeyi, bazı bilişsel işlev testlerinde düzelmeyi işaret etmektedir. Bazı bilişsel işlev testlerinde de hastalarda 10 yılda istatistiksel anlamlılık gösteren bir değişim meydana gelmemiştir. Çalışmamızda hastaların semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak GKT sonuçlarının 10 yıl içinde anlamlı düzeyde kötüleştiği bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar, Seidman ve ark. (247) tarafından yapılan bir çalışmada saptanan GKT performansının hastalık süresi ile kötüleştiği bulgusu ile uyumludur. Yine başka bir çalışmada, GKT testi performansının kronik şizofreni hastalarında daha kötü olduğu bildirilmiştir (248). GKT ve ilişkili olduğu görsel belleğin şizofreni hastalarında hastalık süresine bağlı olarak kötüleşmesi, bu durumun altta yatan nedenleri ve klinik yansımalarının anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Şizofreninin nörodejeneratif bir hastalık mı, yoksa nörogelişimsel bir hastalık mı olduğu konusu uzun süredir tartışılmaktadır. Nörogelişimsel hastalık teorisini savunan araştırmacılar şizofrenide bilişsel işlevlerin ilerleyici bir kötüleşme göstermesi bir yana, bireylerin bazı bilişsel testlerde belli bir zaman sonra daha iyi performans göstermesi dolayısı ile, şizofreninin beyinde yapısal dejenerasyon ile giden bir hastalık profiline uymadığını ileri sürmektedir (249).

Güncel olarak semptomatik remisyonunda olduğu değerlendirilen bireyler İST-A, İST-B ve SST' de hem 10 yıl önce, hem de günümüzde semptomatik remisyonunda olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek performans göstermiştir. İşleme hızı, semptomatik remisyonun bilişsel işlevlerle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda semptomatik remisyonun uzun süreli belirleyicileri arasında öne çıkan bilişsel alt ünitelerdendir. Bir çalışmada katılımcıların bilişsel işlevleri arasında, bir yılın sonunda semptomatik remisyonunda olan ve olmayan bireyler arasında farklılık gösteren tek parametre işleme hızı olmuştur (250). Diğer bir çalışmada İST-B testi performansı, yedi ay sonraki semptomatik remisyon ile ilişkili bulunmuştur (236). Beş yıllık takip

süresine sahip başka bir çalışmada İST-B'nin, semptomatik remisyonun prediktörlerinden birisi olduğu bulunmuştur (9). Bipolar duygudurum bozukluğu ve şizofrenide semptomatik remisyonu birlikte değerlendiren güncel bir çalışma, semptomatik remisyonundaki şizofreni hastalarının SST, İST-A ve İST-B test performansının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır. SST performansı aynı çalışmada hem remisyonundaki bipolar duygudurum bozukluğu, hem de semptomatik remisyonundaki şizofreni hastalarında çok daha yüksek bulunmuştur (251). İST-A ve İST-B, nonspesifik olarak işleme hızı ve yürütücü işlevlere duyarlıdır (252). İST-B'nin ek olarak çalışma belleğinin ölçümünde de faydalı olduğu bulunmuştur (253). SST ise, işleme hızının değerlendirilmesini sağlar (254). Dolayısı ile işleme hızı, bu üç bilişsel işlev testinde öne çıkan ortak bir bilişsel alt ünite olarak 10 yıllık takip süresinde şizofreni hastalarında semptomatik remisyon için öngördürücü bir potansiyele sahip olabilir.

Bir çalışmada, erken dönemde (altı ay) semptomatik remisyon prediktörü olarak yalnızca dikkat ön plana çıkmıştır (213). Çalışmalara dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, kullandığı tedavi ve izlem süresi gibi değişkenlere ait farklılıklar sonuçlardaki değişkenliğin muhtemel bir nedeni olabilir. Diğer yandan bilişsel işlevlerden dikkatin semptomatik remisyon zamanına hassas olması, semptomatik remisyonu takiben (belki de eş zamanlı olarak) dikkatin diğer bilişsel alt ünitelerden daha erken düzelmesi, erken dönemde dikkat lehine bu türden bir farklılığa neden olmuş olabilir.

Semptomatik remisyonunda olan bireylerin güncel bilişsel testleri arasından İST-A, İST-B ve SST' ye ilave olarak İST-BH, ST-İ, ST-İH, WCST-H, G-SMT, İÜSHST ve KKÇT performansı, semptomatik remisyonunda olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksektir. İÜSHST ile KKÇT' nin 10 yıl önceki sonucu ile günümüzdeki semptomatik remisyon hali arasında bir ilişki saptanmamış olsa da yapılan gruplar arası analizlerde semptomatik remisyonunda olduğu değerlendirilen bireylerde, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre bu iki testin 10 yıl öncesi ile günümüzdeki sonuçları arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Dolayısı ile 10 yıl içinde, semptomatik remisyonunda olan bireylerde İÜSHST ve KKÇT' nin, semptomatik remisyonunda olmayan bireylere göre olumlu yönde değiştiği söylenebilir. İÜSHST, birçok bilişsel

işlevin bir arada kullanılmasını gerektiriyor olsa da temel olarak çalışma belleğinin değerlendirilmesini sağlar (255). KKÇT ise dil işlevleri ve işleme hızının yanında çalışma belleğine de hassas bir testtir (256). Her ne kadar diğer bilişsel işlevler de İÜSHST ve KKÇT performansına bir miktar etki ediyor olsa da bu iki testin birlikte ön planda değerlendirdiği bilişsel işlevlerden olan çalışma belleğinin, semptomatik remisyondaki bireylerde semptomatik remisyonunda olmayanlara göre 10 yıl içerisinde daha olumlu bir gidiş gösterdiği ileri sürülebilir.

5.4. Semptomatik Remisyon ile Tedavi Uyumu ve İşlevsellik Düzeyi İlişkisi

Çalışmamızda bu değişkenlere ait 10 yıl öncesinin verileri mevcut olmasa da hastaların günümüzdeki işlevselliği ve tedavi uyumu ile semptomatik remisyon arasındaki ilişki de incelenmiştir. İşlevselliği başarılı bir şekilde yansıtan PSP ölçek skoru, semptomatik remisyonunda olan bireylerde, olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (257). Bizim çalışmamızda da semptomatik remisyonunda olan bireylerin PSP ölçeği puanı, semptomatik remisyonunda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Tedavi uyumu ile ilişkili olarak da katılımcıların semptomatik remisyon durumu ile tedavi uyumu arasında güçlü bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda da, tedavi uyumu ile semptomatik remisyon arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (168,258). Yeni bir meta analizde, şizofreni hastalarında AP kullanımının etkin bir şekilde sürdürülmesinin hastalarda relapsı ve rehospitalizasyonları azaltmasının yanı sıra hastaların işlevselliğini, yaşam kalitesini ve remisyonunda geçirdiği süreyi belirgin iyileştirdiği gösterilmiştir (259).

5.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız, 10 yıllık bir takip süresini kapsamaktadır. Bu sürenin, kronik şizofreni hastalarının gerek bilişsel işlevlerini gerekse klinik özelliklerini uzun dönemde değerlendirebilecek uzun bir takip süresi olduğu söylenebilir. Katılımcıların uzun süredir düzenli takip edilen hastalardan oluşması, veri kaybını en aza indirmiştir. Öte yandan, semptomatik remisyonun çeşitli sosyodemografik ve klinik özellikler ile ilişkisi fazlaca araştırılmış olsa da semptomatik remisyonun bilişsel işlevler ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı görece az sayıdadır. Bunlardan büyük bir kısmı takip

süresinin daha kısa olduğu araştırmalardır. Çalışmamızda ek olarak bilişsel işlevlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerle korelasyonu, semptomatik remisyonda olan ve olmayan hasta grubunun hem 10 yıl öncesi ile şimdiki durumu, hem de aynı grubun 10 yıllık süreçteki değişimi incelenmiştir. Bu sayede birçok verinin kapsamlı olarak değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Öte yandan çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. 34 kişilik bir katılımcı sayısı, elde ettiğimiz sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Katılımcıların üçüncü basamak bir merkezde uzun süredir takip edilen hastalardan oluşması, bir kısım katılımcının daha önce bölümümüzde yürütülen çalışmalar kapsamında, bazı bilişsel testlere aşina olmasından kaynaklı sonuçları etkileme potansiyeli taşıyabilir. Her ne kadar bilişsel testlerin uygulanmasında altı aylık bir sınır konularak bu durumun önüne geçilmeye çalışılmış olsa da bu durum sonuçları yorumlarken akılda tutulmalıdır.

Katılımcıların 10 yıllık izlemi semptomatik remisyonun uzun süreli belirleyicilerine yönelik değerli bilgiler verse de uzun süredir düzenli takip altında olan hastaların çalışmamızda değerlendirilmiş olan klinik parametrelerinin ve bilişsel işlevlerinin 10 yıllık takipteki ara dönem verileri mevcut değildir. Bu durum, çeşitli klinik parametrelerin ve bilişsel işlevlerin hastalık sürecindeki doğal gidişatı hakkında yapabileceğimiz değerlendirmeleri sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda katılımcılara uygulanan çeşitli bilişsel testler vasıtasıyla birçok bilişsel alan değerlendirilmiş olsa da sosyal biliş değerlendirilmesi yapılmamıştır. Son yıllarda şizofreni hastalarındaki sosyal bilişin ve semptomatik remisyonun sosyal biliş ile bağlantısı gittikçe daha fazla araştırılan bir alandır. Çalışmamızda eksik olan bu alanı dolduracak başka araştırmalar ile şizofrenide sosyal bilişin de dahil olduğu bilişsel işlevlerin zamana bağlı değişimleri ve semptomatik remisyonun daha kapsayıcı bir bilişsel işlev değerlendirmesi ile ilişkilerini saptamak mümkün olabilecektir. Son olarak katılımcılar ile yapılan görüşmeler, katılımcılara uygulanan klinik ölçekler ve bilişsel işlev testleri tek bir araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Bunun da yan tutma riski içerdiği ve sonuçları etkileme potansiyeline sahip olduğu unutulmamalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, 10 yıllık süreç içerisinde semptomatik remisyon durumunda olan hastaların bazı klinik parametrelerinde ve bilişsel işlev testlerinde, onları semptomatik remisyonda olmayan hastalardan ayırt edici bazı bulguların mevcut olduğuna işaret etmektedir. Bilişsel işlev testlerinden İST-A, İST-B ve SST' nin, klinik ölçeklerden ise CGI, PANSS(-), ŞYNÖ-K, ŞYNÖ-M, ŞYNÖ-R, ŞYNÖ-T ve AHİÖ puanının, semptomatik remisyon durumu ile hem 10 yıl önce, hem de günümüzde anlamlı ilişkisinin bulunmasından hareketle semptomatik remisyon için potansiyel prediktörler olabileceği ileri sürülebilir. Ayrıca, 10 yıl öncesinde incelenmemiş olsa da hastaların PSP ile değerlendirilmiş olan güncel işlevsellik ve tedavi uyumu değişkenleri semptomatik remisyon ile anlamlı ilişkisi bulunan diğer klinik parametreler arasında yer almaktadır. Bahsi geçen prediktif potansiyeli olan ölçekler şizofrenide hastalık şiddeti, yaşam kalitesi, içgörü ve negatif belirtileri temsil etmektedir. Bilişsel işlev testlerinden İST-A, İST-B ve SST' nin ortak özelliği, işleme hızının değerlendirilmesinde faydalı olmasıdır. Yaş ve eğitim yılının kişilerin bilişsel işlev testlerindeki performansını etkileyebileceği öngörüsüyle yapılan korelasyon analizinde yaş ile herhangi bir bilişsel işlev testi arasında bir korelasyon saptanmamışken eğitim yılı ile KAT, WCST-D, GKT-H, ST-K ve ST-İ korele bulunmuştur. Bu durumda bazı bilişsel testlerin sonucunu yorumlarken eğitim yılının olası bir karıştırıcı faktör olduğu da dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda şizofreni hastalarının takip sürecinde semptomatik remisyon durumundan bağımsız olarak bazı klinik parametrelerinde ve bilişsel işlev testlerinde 10 yıl içerisinde istatistiklere de yansıyan anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir. Bunlar da şizofreni hastalığının doğal seyri ve süreç içerisinde hastalığa bağlı meydana gelen farklılıklar hakkında fikir vermektedir.

Mevcut kısıtlılıkları da göz önüne alınarak uzun bir takip süreci sonucunda elde edilen bu sonuçların literatüre katkı sağlayacağına ve gerek şizofreni hastalarında zamana bağlı olarak değişim gösteren klinik parametrelerin ve bilişsel işlev testlerinin önemini araştırmaya, gerekse şizofrenide semptomatik remisyonun uzun süreli belirleyicilerinin odak noktası olabilecek değişkenlere yönelik yeni çalışmaları teşvik edeceğine inanıyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017 Oct;23(9–10):881–92.
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018 Oct 17;44(6):1195–203.
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
4. Vita A, Barlati S. Recovery from schizophrenia: is it possible? *Curr Opin Psychiatry.* 2018 May;31(3):246–55.
5. Carpenter WT, Koenig JI. The Evolution of Drug Development in Schizophrenia: Past Issues and Future Opportunities. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Aug;33(9):2061–79.
6. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* 2005 Mar;162(3):441–9.
7. Dong R, Zhao NO, Wu HE, Yu L, Zhang XY. Sex differences in the association between serum BDNF and cognitive impairment in schizophrenia patients using various antipsychotics. *J Psychiatr Res.* 2021 Jun;138:492–9.
8. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull.* 2000;26(1):119–36.
9. Johansson M, Hjärthag F, Helldin L. Cognitive markers related to long-term remission status in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatry Res.* 2020 Jul;289:113035.
10. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer.* 2015 Nov 12;1:15067.
11. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 2016 Jul 2;388(10039):86–97.
12. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2007 May;20(3):268–72.

13. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (Ed.) (2007) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
14. Kahn RS. On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020 Apr 1;177(4):291–7.
15. Kraepelin E: Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte, 4th ed. Leipzig, Abel, 1893, pp 435–445.
16. Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian J Psychiatry*. 2012 Jan;54(1):95–6.
17. Bleuler E: Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Deuticke, 1911.
18. Gaebel W, Salveridou-Hof E. Reinventing schizophrenia: Updating the construct - Primary schizophrenia 2021 - The road ahead -. *Schizophr Res*. 2022 Apr 1;242:27–9.
19. Rund BR. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scand J Psychol*. 2018 Feb;59(1):49–58.
20. Cattane N, Richetto J, Cattaneo A. Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Oct;117:253–78.
21. Price AJ, Jaffe AE, Weinberger DR. Cortical cellular diversity and development in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):203–17.
22. Jundong J, Kuja-Halkola R, Hultman C, Långström N, D’Onofrio BM, Lichtenstein P. Poor school performance in offspring of patients with schizophrenia: what are the mechanisms? *Psychol Med*. 2012 Jan;42(1):111–23.
23. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201–10.
24. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res*. 1979 Mar 16;163(2):195–205.
25. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Cabral C, Dwyer DB, Calhoun VD, van den Heuvel MP, et al. Aberrant Functional Whole-Brain Network Architecture in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1:S13-21.
26. Sui J, Pearlson GD, Du Y, Yu Q, Jones TR, Chen J, et al. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015 Dec 1;78(11):794–804.

27. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull.* 2013 Sep;39(5):1129–38.
28. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1–3):46–57.
29. De Peri L, Deste G, Vita A. Structural brain imaging at the onset of schizophrenia: What have we learned and what have we missed. *Psychiatry Res.* 2021 Jul;301:113962.
30. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2020 Feb;19(1):15–33.
31. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet Lond Engl.* 2014 May 10;383(9929):1677–87.
32. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry.* 1998 Jun;155(6):761–7.
33. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry.* 1999 Jul 1;46(1):56–72.
34. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M, Kegeles LS, Laruelle M. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry.* 2009 Jun 15;65(12):1091–3.
35. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):13–23.
36. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019 Mar;42(3):205–20.
37. Tiihonen J, Koskivi M, Lähteenvuo M, Trontti K, Ojansuu I, Vaurio O, et al. Molecular signaling pathways underlying schizophrenia. *Schizophr Res.* 2021 Jun;232:33–41.
38. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets.* 2014 Sep;18(9):1049–63.
39. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Feb;11(2):100–13.

40. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Feb;61:108–20.
41. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun;65:185–94.
42. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421–7.
43. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016 Feb 11;530(7589):177–83.
44. Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*. 2015 Jan;60:1–13.
45. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018 Mar 15;83(6):492–8.
46. Tang SX, Gur RE. Longitudinal perspectives on the psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2192–202.
47. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012 Jul 10;13(8):537–51.
48. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsson BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):635–41.
49. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
50. Harvey PD, Rosenthal JB. Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: Evidence for accelerated or exaggerated aging? *Schizophr Res*. 2018 Jun;196:14–21.
51. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Nov;58(11):1032–7.

52. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
53. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973–82.
54. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Sep 14;21(10):100.
55. Forsyth JK, Asarnow RF. Genetics of Childhood-onset Schizophrenia 2019 Update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020 Jan;29(1):157–70.
56. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettunen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan;59:253–9.
57. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999 Feb 25;340(8):603–8.
58. Albiñana C, Boelt SG, Cohen AS, Zhu Z, Musliner KL, Vilhjálmsson BJ, et al. Developmental exposure to vitamin D deficiency and subsequent risk of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021 Jul 8;S0920-9964(21)00216-4.
59. Alvarez-Mon MA, Guillen-Aguinaga S, Pereira-Sanchez V, Onambele L, Al-Rahamneh MJ, Brugos-Larumbe A, et al. Being Born in Winter-Spring and at Around the Time of an Influenza Pandemic Are Risk Factors for the Development of Schizophrenia: The Apna Study in Navarre, Spain. *J Clin Med*. 2021 Jun 28;10(13):2859.
60. Wu Y, Liu X, Luo H, Deng W, Zhao G, Wang Q, et al. Advanced paternal age increases the risk of schizophrenia and obsessive-compulsive disorder in a Chinese Han population. *Psychiatry Res*. 2012 Aug 15;198(3):353–9.
61. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet*. 2002 Apr 8;114(3):299–303.
62. Jaffe AE, Eaton WW, Straub RE, Marenco S, Weinberger DR. Paternal age, de novo mutations and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2014 Mar;19(3):274–5.
63. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012 Jun;38(4):661–71.

64. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013 Jul;39(4):740–7.
65. Castle DJ, Scott K, Wessely S, Murray RM. Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1993 Feb;28(1):1–4.
66. Kelly BD, O’Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, et al. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res.* 2010 Jan;116(1):75–89.
67. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med.* 1998 Jul;28(4):871–9.
68. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev.* 2008;30:84–100.
69. Marcelis M, Takei N, van Os J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med.* 1999 Sep;29(5):1197–203.
70. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Aksu Tanık F, et al. [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]. *Turk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry.* 2012;23(3):149–60.
71. Smeland OB, Frei O, Kauppi K, Hill WD, Li W, Wang Y, et al. Identification of Genetic Loci Jointly Influencing Schizophrenia Risk and the Cognitive Traits of Verbal-Numerical Reasoning, Reaction Time, and General Cognitive Function. *JAMA Psychiatry.* 2017 Oct 1;74(10):1065–75.
72. Hubbard L, Rees E, Morris DW, Lynham AJ, Richards AL, Pardiñas AF, et al. Rare Copy Number Variants Are Associated With Poorer Cognition in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2021 Jul 1;90(1):28–34.
73. Ohi K, Sumiyoshi C, Fujino H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, et al. Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 30;19(12):E3822.
74. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016 Apr 1;79(7):549–56.
75. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016 Sep;42(5):1262–9.
76. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing

schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med*. 2017 Jul;47(9):1668–77.

77. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015 Aug;2(8):718–25.

78. Callaghan RC, Cunningham JK, Allebeck P, Arenovich T, Sajeew G, Remington G, et al. Methamphetamine use and schizophrenia: a population-based cohort study in California. *Am J Psychiatry*. 2012 Apr;169(4):389–96.

79. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.

80. Hafner H. Onset and course of the first schizophrenic episode. *Kaohsiung J Med Sci*. 1998 Jul;14(7):413–31.

81. Kim K, Jeon HJ, Myung W, Suh SW, Seong SJ, Hwang JY, et al. Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *J Pers Med*. 2022 Mar 2;12(3):381.

82. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 1988;14(1):39–55.

83. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018 Jan;80:155–62.

84. Reinhardt MM, Cohen CI. Late-life psychosis: diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Feb;17(2):1.

85. McClellan J, Stock S, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep;52(9):976–90.

86. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Mol Basel Switz*. 2018 Aug 20;23(8):E2087.

87. Stroup TS, A Lieberman J, S Swartz M, McEvoy JP. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000 Dec;2(4):373–9.

88. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014 Dec;19 Suppl 1:38–52; quiz 35–7, 53.

89. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 May;9(5):237–56.

90. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Jul;197:274–80.
91. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2019 Sep 14;394(10202):939–51.
92. Kim JJ, Pae CU, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, et al. Exploring Hidden Issues in the Use of Antipsychotic Polypharmacy in the Treatment of Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2021 Nov 30;19(4):600–9.
93. Cho J, Hayes RD, Jewell A, Kadra G, Shetty H, MacCabe JH, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Mar;139(3):237–47.
94. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, et al. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull*. 2015 May;41(3):644–55.
95. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 1;76(5):499–507.
96. Tenback D, Pijl B, Smeets H, Os J van, Harten P van. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):31–5.
97. Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 2015 Sep 15;78(6):403–12.
98. Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):835–44.
99. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):927–42.
100. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in

first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2019 May;44(6):1036–42.

101. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Mar;56(3):241–7.

102. Volavka J, Vevera J. Very long-term outcome of schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2018 Jul;72(7):e13094.

103. Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M. The long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: A selective review of clinical guidelines and clinical case examples. *Schizophr Res*. 2020 Nov;225:4–14.

104. Lally J, Gaughran F. Treatment resistant schizophrenia - review and a call to action. *Ir J Psychol Med*. 2019 Dec;36(4):279–91.

105. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull*. 2015 Nov;41(6):1397–402.

106. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1:S90-94.

107. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990;16(4):551–61.

108. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 9:35–40.

109. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*. 2014 Apr 7;14:102.

110. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2017 Nov;62(11):772–7.

111. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*. 2016 Nov;46(15):3231–40.

112. Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 17;16(12):30144–63.

113. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated

glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar 1;75(5):e11-13.

114. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Sep;44(12):2475–87.

115. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr Bull*. 2019 Mar 7;45(2):315–29.

116. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Sin GL, Foussias G, Agid O, et al. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response: Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2015 Nov;60(11):515–22.

117. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2017 Sep;62(9):604–16.

118. Dunlop J, Brandon NJ. Schizophrenia drug discovery and development in an evolving era: are new drug targets fulfilling expectations? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2015 Feb;29(2):230–8.

119. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. Alternative pharmacologic targets for the treatment of schizophrenia: results from phase I and II trials. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Mar;26(2):158–65.

120. Matosin N, Fernandez-Enright F, Frank E, Deng C, Wong J, Huang XF, et al. Metabotropic glutamate receptor mGluR2/3 and mGluR5 binding in the anterior cingulate cortex in psychotic and nonpsychotic depression, bipolar disorder and schizophrenia: implications for novel mGluR-based therapeutics. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2014 Nov;39(6):407–16.

121. Duinen MV, Reneerkens OAH, Lambrecht L, Sambeth A, Rutten BPF, Os JV, et al. Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia: Potential Value of Phosphodiesterase Inhibitors in Prefrontal Dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2015;21(26):3813–28.

122. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295–301.

123. Eyler LT, Jeste DV. Aging of the body and the brain in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Jun;196:1–3.

124. Weye N, Momen NC, Christensen MK, Iburg KM, Dalsgaard S, Laursen TM, et al. Association of Specific Mental Disorders With Premature Mortality

in the Danish Population Using Alternative Measurement Methods. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206646.

125. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1123–31.

126. Seeman MV. Schizophrenia Mortality: Barriers to Progress. *Psychiatr Q*. 2019 Sep;90(3):553–63.

127. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013 Mar;170(3):324–33.

128. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiat*. 2015;72:1172–81.

129. Lyu J, Zhang J, Hennessy DA. Characteristics and Risk Factors for Suicide in People with Schizophrenia in Comparison to Those without Schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2021 Oct;304:114166.

130. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012 Oct 22;2(5):74–82.

131. Kane JM. Compliance issues in outpatient treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1985 Jun;5(3 Suppl):22S-27S.

132. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1121–8.

133. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1–46; quiz 47–8.

134. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002 Oct;63(10):892–909.

135. Linden M, Godemann F, Gaebel W, Köpke W, Müller P, Müller-Spahn F, et al. A prospective study of factors influencing adherence to a continuous neuroleptic treatment program in schizophrenia patients during 2 years. *Schizophr Bull*. 2001;27(4):585–96.

136. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2004 Aug;55(8):886–91.

137. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Aug;23(4):389–99.
138. Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H. Primary Nonadherence to Antipsychotic Treatment Among Persons with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022 May 7;48(3):655–63.
139. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 16:10–3.
140. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):83–6.
141. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2010 Sep;16(5):306–24.
142. Kelly S, Guimond S, Lyall A, Stone WS, Shenton ME, Keshavan M, et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2019 Nov;131:104353.
143. Keeley JW, Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018 Jun;27(3):219–24.
144. Huang BJ, Pu CC, Miao Q, Ma K, Cheng Z, Shi C, et al. Neurocognitive trajectories and their clinical implications in first-episode schizophrenia after one year of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2022 Mar;241:292–7.
145. Helldin L, Hjärthag F, Olsson AK, Harvey PD. Cognitive performance, symptom severity, and survival among patients with schizophrenia spectrum disorder: A prospective 15-year study. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1–3):141–6.
146. Helldin L, Mohn C, Olsson AK, Hjärthag F. Neurocognitive variability in schizophrenia spectrum disorders: relationship to real-world functioning. *Schizophr Res Cogn*. 2020 Jun;20:100172.
147. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2014 Jan;59(1):5–12.
148. Carpenter WT. The facts of schizophrenia: a personal commentary. *Schizophr Res*. 2011 May;128(1–3):3–4.
149. Voráčková V, Knytl P, Španiel F, Šustová P, Renka J, Mohr P. Cognitive profiles of healthy siblings of first-episode schizophrenia patients. *Early Interv Psychiatry*. 2021 Jun;15(3):554–62.

150. Cannon TD, Marco E. Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994;20(1):89–102.
151. Cella M, Hamid S, Butt K, Wykes T. Cognition and Social Cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry.* 2015;20(3):232–42.
152. Sambataro F, Mattay VS, Thurin K, Safrin M, Rasetti R, Blasi G, et al. Altered cerebral response during cognitive control: a potential indicator of genetic liability for schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2013 Apr;38(5):846–53.
153. Harvey PD, Isner EC. Cognition, Social Cognition, and Functional Capacity in Early-Onset Schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020 Jan;29(1):171–82.
154. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2014 Jan;59(1):13–7.
155. Carrión RE, Walder DJ, Auther AM, McLaughlin D, Zyla HO, Adelsheim S, et al. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. *J Psychiatr Res.* 2018 Jan;96:231–8.
156. Sánchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, et al. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Oct;268(7):699–711.
157. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Tiedemann TV, Pechler S, Drießlein D, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 15-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Sep;270(6):689–98.
158. Fu S, Czajkowski N, Torgalsbøen AK. Cognitive improvement in first-episode schizophrenia and healthy controls: A 6-year multi-assessment follow-up study. *Psychiatry Res.* 2018 Sep;267:319–26.
159. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Nov;132(2–3):220–7.
160. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull.* 2014 Jul;40(4):744–55.
161. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, Patrikelis P, Soumani A, Papadimitriou GN, et al. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Dec;133(1–3):193–8.

162. Terry AV, Callahan PM. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future. *Neuropharmacology*. 2020 Jun 15;170:108053.
163. Tang W, Wang Y, Xu F, Fan W, Zhang Y, Fan K, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate cognitive dysfunction in schizophrenia patients with metabolic syndrome. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:529–34.
164. Kishi T, Ikuta T, Oya K, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N. Anti-Dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Aug 1;21(8):748–57.
165. Huang YC, Hung CF, Hsu ST, Lin PY, Lee Y, Chong MY, et al. Effects of aerobic walking on cognitive function in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2021 Feb;134:173–80.
166. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan;16(1):27–34.
167. Yu Y, Zhou W, Shen M, Wang Y, Xiao S, Tebes JK. Clinical and personal recovery for people with schizophrenia in China: prevalence and predictors. *J Ment Health*. 2022 Mar 4;31(2):263–72.
168. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):393–407.
169. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Feb;113(2):91–5.
170. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry*. 2012 Dec;20(6):281–97.
171. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2015 Feb;14(1):94–6.
172. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Lehloenya K. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Mar;24(2):114–21.
173. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Dec;116(6):403–18.
174. Silverstein SM, Bellack AS. A scientific agenda for the concept of recovery as it applies to schizophrenia. *Clin Psychol Rev*. 2008 Oct;28(7):1108–24.

175. Leamy M, Bird V, Le Boutillier C, Williams J, Slade M. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011 Dec;199(6):445–52.
176. Van Eck RM, Burger TJ, Vellinga A, Schirmbeck F, de Haan L. The Relationship Between Clinical and Personal Recovery in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2018 Apr 6;44(3):631–42.
177. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473–9.
178. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Kamali M, Kinsella A, et al. Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. *Psychol Med*. 2008 Aug;38(8):1141–6.
179. Rosen K, Garety P. Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull*. 2005 Jul;31(3):735–50.
180. White C, Stirling J, Hopkins R, Morris J, Montague L, Tantam D, et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2009 Sep;39(9):1447–56.
181. Holthausen EAE, Wiersma D, Cahn W, Kahn RS, Dingemans PM, Schene AH, et al. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007 Jan 15;149(1–3):71–80.
182. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, National Institutes of Health, 1976, pp. 218–222. In.
183. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatriye Kullanılan Klinik Ölçekler*. Ankara, Turkey, HYB Yayıncılık, 2014.
184. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
185. Kostakoğlu AE, B.S., Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14: 23-32.
186. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10(3):388–98.
187. Soygür H, Aybas M, Hınçal G ve ark. Sizofreni hastaları için yaşam niteliği ölçeği: Güvenirlilik ve yapısal geçerlik çalışması. *Düşünen Adam, Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2000; 13:204-10.

188. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1992 Mar;6(3):201–8.
189. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37:82-86.
190. Oksay, S. E., Aksaray, G., ve Kaptanoğlu, C. (2000). Calgary Depresyon Ölçeğinin şizofreni hastalarında geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 11(4), 278-284.
191. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(1):113–32.
192. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Oct;51(10):826–36.
193. Bora E, Özdemir F, Özaşkın S. Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği'nin Kısaltılmış Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türkiye'de Psikiyatri*. Cilt 8 - Sayı 2 – 2006.
194. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Apr;101(4):323–9.
195. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008 Nov 30;161(2):213–24.
196. Aydemir, O., Ucok, A., Danacı, A. E., Sariöz, F., Canpolat, T., Karadayi, G., & Emiroğlu, B. (2009). Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Value in Health*, 12(3), 93-100.
197. Rey, A. (1964) L'examen clinique en psychologie (The Clinical Psychological Examination). Presse Universitaires de France, Paris.
198. Genç-Açıkgöz, D., Karakaş, S. (Eylül 1996). AVL'T'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi (s. 79), İstanbul.
199. Karakaş S, Yalın A. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formunun 13-54 yaş grupları üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi* 1995; 10:20-31.
200. Karakaş, S., Eski, R., Başar, E. (1996). Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı .İstanbul: Ufuk Mat.

201. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Oxford University Press; New York. Oxford; 1998.
202. Golden CJ, Freshwater SM. Stroop color and word test. 1978.
203. Weintraub S. Neuropsychological Assessment. Princ Behav Cogn Neurol. 2000.
204. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol Gen. 1992;121(1):15.
205. Sirel KARAKAŞ, Emel ERDOĞAN, Şebnem Soysal, Tacettin ULUSOY, İnanç Yüceyurt ULUSOY, Serkan ALKAN. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. J Clin Psy. 1999; 2(2): 75-88.
206. ALTAN ATALAY A, ŞENTÜRK N, YENİAD N, YENİÇERİ N. 6 - 11 Yaş Grubu Çocuklarda Wisconsin Kart Eşleme Testi Performansında Gözlenen Değişimler. Turk J Child Adolesc Ment Health 2017;24:5-14.
207. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol. 1948 Jul;39:15–22.
208. Heaton RK, Staff PAR. Wisconsin card sorting test: computer version 2. Odessa Psychol Assess Resour. 1993;4:1.
209. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia. 1968;6(1):53–60.
210. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü;1997.
211. Carone DA, E. Strauss, E. M. S. Sherman, & O. Spreen, A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Appl Neuropsychol. 2007 Apr 6;14(1):62–3.
212. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçi E, Kitiş A, Güven E, et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol. 2003 May;17(2):159–69.
213. Chan SKW, So HC, Hui CLM, Chang WC, Lee EHM, Chung DWS, et al. 10-year outcome study of an early intervention program for psychosis compared with standard care service. Psychol Med. 2015 Apr;45(6):1181–93.
214. Carpinello B, Pinna F, Manchia M, Tusconi M, Cavallaro R, Bosia M. Sustained symptomatic remission in schizophrenia: Course and predictors from a two-year prospective study. Schizophr Res. 2022 Jan;239:34–41.

215. Cohen CI, Iqbal M. Longitudinal study of remission among older adults with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2014 May;22(5):450–8.
216. Verma S, Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Chong SA. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Oct;126(4):282–9.
217. Haro JM, Novick D, Bertsch J, Karagianis J, Dossenbach M, Jones PB. Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011 Sep;199(3):194–201.
218. Veru F, Jordan G, Joobor R, Malla A, Iyer S. Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1–3):183–8.
219. yıldız M, Yazıcı A, Böke O. Demographic and Clinical Characteristics in Schizophrenia: A multi-center cross-sectional case record study. *Türk Psikiyatri Derg Turk J Psychiatry*. 2010 Sep 1;21:213–24.
220. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Mar;21(2):173–7.
221. Bowtell M, Ratheesh A, McGorry P, Killackey E, O'Donoghue B. Clinical and demographic predictors of continuing remission or relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. A systematic review. *Schizophr Res*. 2018 Jul;197:9–18.
222. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. Rates and predictors of 18-months remission in an epidemiological cohort of 661 patients with first-episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017 Sep;52(9):1089–99.
223. Erim BR, Boztaş H, Yıldız M, Uygun E. The Factors Affecting the Relationship between Remission Status and Employment in Chronic Schizophrenia Patients. *Psychiatry Investig*. 2019 Nov;16(11):860–7.
224. Wang SP, Wang JD, Chang JH, Wu BJ, Wang TJ, Sun HJ. Symptomatic remission affects employment outcomes in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*. 2020 May 12;20(1):219.
225. Üçok A, Serbest S, Kandemir PE. Remission after first-episode schizophrenia: results of a long-term follow-up. *Psychiatry Res*. 2011 Aug 30;189(1):33–7.
226. Addington J, Addington D. Symptom remission in first episode patients. *Schizophr Res*. 2008 Dec;106(2–3):281–5.

227. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Dec;11(6):453–60.
228. Chan SKW, Hui CLM, Chang WC, Lee EHM, Chen EYH. Ten-year follow up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: Predictors of clinical remission and functional recovery. *Schizophr Res*. 2019 Feb;204:65–71.
229. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Theofilidis AT, Nimatoudis I. One-year Outcome of First vs. Later Episode Schizophrenia: A Real-world Naturalistic Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2020 Aug 31;18(3):434–44.
230. Lähteenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs*. 2021 Jul;81(11):1273–84.
231. Galling B, Roldán A, Rietschel L, Hagi K, Walyzada F, Zheng W, et al. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 May;15(5):591–612.
232. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2013 Oct;12(3):216–26.
233. Ceskova E, Prikryl R, Kasperek T. Outcome in males with first-episode schizophrenia: 7-year follow-up. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2011 Feb;12(1):66–72.
234. Gasquet I, Haro JM, Tcherny-Lessenot S, Chartier F, Lépine JP. Remission in the outpatient care of schizophrenia: 3-year results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in France. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2008 Oct;23(7):491–6.
235. Buckley PF, Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. The relationship between symptomatic remission and neuropsychological improvement in schizophrenia patients switched to treatment with ziprasidone. *Schizophr Res*. 2007 Aug;94(1–3):99–106.
236. Andreou C, Roesch-Ely D, Veckenstedt R, Bohn F, Aghotor J, Köther U, et al. Predictors of early stable symptomatic remission after an exacerbation of schizophrenia: the significance of symptoms, neuropsychological performance and cognitive biases. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;210(3):729–34.

237. Marchesi C, Affaticati A, Monici A, De Panfilis C, Ossola P, Tonna M. Predictors of symptomatic remission in patients with first-episode schizophrenia: a 16years follow-up study. *Compr Psychiatry*. 2014 May;55(4):778–84.
238. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, Gretchen-Doorly D, Ered A, Villa KF, et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res*. 2015 Feb;161(2–3):407–13.
239. Li W, Yang Y, An FR, Zhang L, Ungvari GS, Jackson T, et al. Prevalence of comorbid depression in schizophrenia: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord*. 2020 Aug 1;273:524–31.
240. Lutgens D, Iyer S, Joober R, Brown TG, Norman R, Latimer E, et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. *BMC Psychiatry*. 2015 Feb 14;15:22.
241. Caton CLM, Hasin DS, Shrout PE, Drake RE, Dominguez B, Samet S, et al. Predictors of psychosis remission in psychotic disorders that co-occur with substance use. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):618–25
242. Kaminga AC, Myaba J, Dai W, Liu A, Chilale HK, Kubwalo PF, et al. Association between referral source and duration of untreated psychosis in pathways to care among first episode psychosis patients in Northern Malawi. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Oct;14(5):594–605.
243. Gorwood P, Bouju S, Deal C, Gary C, Delva C, Lancrénon S, et al. Predictive factors of functional remission in patients with early to mid-stage schizophrenia treated by long acting antipsychotics and the specific role of clinical remission. *Psychiatry Res*. 2019 Nov;281:112560.
244. Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Bentall RP, Haddock G, Lewis SW. Insight as a predictor of the outcome of first-episode nonaffective psychosis in a prospective cohort study in England. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jan;68(1):81–6.
245. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*. 2005 Apr 1;74(1):15–26.
246. Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ, et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1–3):132–40.
247. Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Oct;25(7):949–64.

248. Silverstein SM, Osborn LM, Palumbo DR. Rey-Osterrieth Complex Figure Test performance in acute, chronic, and remitted schizophrenia patients. *J Clin Psychol.* 1998 Nov;54(7):985–94.
249. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry.* 2009;63(3):196–201.
250. Simonsen C, Faerden A, Romm KL, Berg AO, Bjella T, Sundet K, et al. Early clinical recovery in first-episode psychosis: Symptomatic remission and its correlates at 1-year follow-up. *Psychiatry Res.* 2017 Aug;254:118–25.
251. Ceylan D, Akdede BB, Bora E, Aktener AY, Hıdıroğlu Ongun C, Tunca Z, et al. Neurocognitive functioning during symptomatic states and remission in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative study. *Psychiatry Res.* 2020 Oct;292:113292.
252. Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM, Pardo-Garcia G, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL, et al. A Digit Symbol Coding Task as a Screening Instrument for Cognitive Impairment in First-Episode Psychosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011 Feb 1;26(1):48–58.
253. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2009 May;15(3):438–50.
254. Ebaid D, Crewther SG, MacCalman K, Brown A, Crewther DP. Cognitive Processing Speed across the Lifespan: Beyond the Influence of Motor Speed. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:62.
255. Lindberg, Katharine Elizabeth, “Auditory Consonant Trigrams: Construct And Criterion Validity Update” (2020). Theses and Dissertations. 3283.
256. Robyn M. Bittner & Simon F. Crowe (2007) The relationship between working memory, processing speed, verbal comprehension and FAS performance following traumatic brain injury, *Brain Injury*, 21:7, 709-719, DOI: [10.1080/02699050701468917](https://doi.org/10.1080/02699050701468917)
257. Pinna F, Tusconi M, Bosia M, Cavallaro R, Carpiello B; Cagliari Recovery Group Study. Criteria for symptom remission revisited: a study of patients affected by schizophrenia and schizoaffective disorders. *BMC Psychiatry.* 2013 Sep 26;13:235. doi: 10.1186/1471-244X-13-235. PMID: 24294839; PMCID: PMC3852933.
258. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1–3):214–22.

259. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 11;8:CD008016.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onam Formu

Karar No:2021/14-12		Tarih:06.05.2021			
KARAR BİLGİLERİ Prof.Dr. Borna Bönaz Akdeniz'in sorumluluğu olduğu "Şizofrenide Semptomatik Remisyon: Bilgisel İşlevler, Pozitif Ve Negatif Belirtiler, Tedavi Uyumu ve Diğer Klinik Özelliklerle İlgili" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut hastayle etik yönden uygun olduğuna öv kararı ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ Dokuz Eylül Üniversitesi Gergimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İki Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?	İmza
Prof.Dr. Mehmet Burhan Yıldız (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalkıoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Sema Anilbey	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Nil Hocaoglu Akay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Psik Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Öztölgün	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Özlem Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetimi Bilimleri	Necat Hekim Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr. Gör. Dr. Kıvanç Yüksel	Biyostatistik ve Tıbbi Bilimler	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Bölüm A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Gergimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

8.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışma Adı: Şizofrenide Semptomatik Remisyonun Belirleyicileri: Bilişsel işlevler, pozitif ve negatif belirtiler, tedavi uyumu ve diğer klinik özelliklerle ilişkisi

Şizofreni, bireyin kendisini ve çevresini ciddi bir şekilde etkileyebilen, dış dünyayla uyumunu bozucu nitelikte olabilen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır.

Hastalığın tedavisinde güncel hedeflerimiz, pozitif ve negatif belirtilerin kontrol altına alınmasının çok ötesinde bireyin kişisel ve sosyal işlevselliğini artırmaktır. Daha geniş bir şekilde ifade etmeye çalışırsak bireyin toplum hayatına aktif katılımını sağlayarak üretken, verimli, tatminkar ilişkiler kurabilen birisi olmasına yardımcı olmaktır.

Bu araştırmaya, 2010 yılında bölümümüzde yapılan “ŞİZOFRENİDE SEMPTOMATİK REMİSYON VE TEDAVİYE DİRENÇTE BİLİŞSEL İŞLEVLERİN ROLÜ” isimli çalışmaya katılmış olan ve bu çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan bireyler davet edilecek olup, bireylerin semptomatik remisyon ile yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, hastalık başlangıç yaşı, psikiyatrik hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar, içgörü, hastalık şiddeti, tedavi uyumu, ve bilişsel işlevlerinin ilişkisini araştıracağız.

Yapılan bu araştırma sayesinde elde edilebilecek sonuçlar, bizlere şizofrenide remisyon ve iyilik halinin belirleyicilerine yönelik değerli bilgiler verebilecek, bu sayede hastalara yaklaşım ve tedaviye yönelik daha etkili stratejilere sahip olabileceğiz.

Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, veriler ve size ait bilgiler ve sağlık kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçlarının bunun dışında başka bir amaç için kullanılması kesinlikle söz konusu değildir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık

Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız bu kurumlara açık olacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Gönüllünün beyanı:

Asist. Dr. Eldem GÜVERCİN tarafından “Şizofrenide Semptomatik Remisyonun Belirleyicileri: Bilişsel işlevler, pozitif ve negatif belirtiler, tedavi uyumu ve diğer klinik özelliklerle ilişkisi” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma şekli ile verdiğim bilgilerin gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numarası verildi. İstediğim zaman kendisiyle temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılmamam veya katılıp daha sonra araştırmadan çekilmem durumunda tedavi ve klinik takibime yönelik bir değişiklik olmayacağı belirtildi.

Bilgilendirilmiş Onam Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Dr. Eldem GÜVERCİN tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Görüşme tarihi ve saati:

Gönüllü	Tanıklık Eden	Uygulayıcı
Adı Soyadı:	Adı Soyadı:	Dr. Eldem GÜVERCİN
İmza:	İmza:	İmza:

8.3. Veri Kayıt Formu

AD SOYAD:

CİNSİYET:

TARİH:

DOĞUM TARİHİ:

MEDENİ DURUM:

Evli ()

Bekar ()

MESLEK:

ÇALIŞABİLME DURUMU:

Çalışıyor ()

Çalışmıyor ()

EĞİTİM YILI:.....yıl

HASTALIK BAŞLANGIÇ TARİHİ:

TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN GEÇEN SÜRE: ay

(İlk belirtilerin başlangıcından ilk ilacı alana dek geçen süre)

AİLESEL ÖZELLİK:

(1. derece akrabalarda şizofreni) : Var () Yok ()

HASTANE YATIŞ SAYISI: ()

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU (DSM-V) TANISI: Var () Yok ()

OBSESİF KOMPÜLSİF BOZUKLUK (DSM-V) TANISI:

Var ()

Yok ()

ANKSİYETE BOZUKLUĞU (DSM-V) TANISI

Var ()

Yok ()

DİĞER TANILAR (DÜRTÜ KONTROL VE YEME BOZUKLUĞU EŞ TANILARI):

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR:

	DOZ	SÜRE		DOZ	SÜRE
--	-----	------	--	-----	------

1				10			
2				11			
3				12			
4				13			
5				14			
6				15			
7				16			
8				17			
9				18			

Klozapin kullanımı (varsa belirtiniz):

Uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanımı (varsa belirtiniz):

Monofarmasi ()

Polifarmasi ()

SEMPATOMATİK REMİSYON (İlk değerlendirme):

Var ()

Yok ()

SEMPATOMATİK REMİSYON (Günümüz değerlendirmesi):

Var ()

Yok ()

RSWG Kriterlerine göre, 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 ve bu koşulun son 6 aylık süre boyunca sağlanması

Son 1 hafta içinde kullandığı ilaç/alması gereken ilaç = %

Önerilen Tedaviye Uyum:

İyi ()

Kötü ()

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI):

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

PANSS

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphencilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İçecekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İlgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

CALGARY DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok
1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var
3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok
1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok
1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor
2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında
3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

0. Yok
1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

0. Yok
1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır

2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

6) Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

0. Yok: Depresyon yok
1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7) Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

0. Yok: Erken uyanma yok
1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

0. Yok
1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır
3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok
1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıklıkla, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun var olduğundan emindir

ŞİZOFRENİDE YAŞAM NİTELİĞİ ÖLÇEĞİ

Ad, Soyad: _____ Tarih: _____

Uygulayan doktor: _____

Yaşam Niteliği Ölçeği

Kişiler arası ilişkiler	0	1	2	3	4	5	6
1. Evde ilişkiler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Arkadaşlık ilişkileri	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Tanıdık Edinebilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Sosyal Aktiviteler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Sosyal Bağlar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Girişkenlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Toplumdan Uzaklaşma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Karşı Cinsle ilişkiler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Mesleki rol	0	1	2	3	4	5	6
9. Mesleki Role Uyum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Başarı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Potansiyelini Kullanabilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
12. Mesleki Doyum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Ruhsal bulgular	0	1	2	3	4	5	6
13. Amaç Edinebilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14. Motivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15. Çevreye İlişi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16. Anhedoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17. Zaman Kullanımı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18. Eşduyumu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19. Görümece İle Etkileşim	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Kişisel eşya/Faliyet	0	1	2	3	4	5	6
20. Kişisel Eşyalar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
21. Günlük Faaliyetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							
Toplam Skor:							

AKIL HASTALIĞINA İÇGÖRÜSÜZLÜK ÖLÇEĞİ

GENEL

MADDELER

1. RUHSAL BOZUKLUĞUN FARKINDA OLMA DÜZEYİ

Hasta bir ruhsal bozukluğu ya da psikyatrik bir sorunu olduğunu kabul ediyormu ?

	Ş	G
0		Değerlendirilemedi
1		Farkında : Hasta açık bir şekilde ruhsal bir hastalığı olduğuna inanıyor
2		Kısmi : Ruhsal bir hastalığı olabileceği konusunda şüpheli
3		ama bu fikri dikkate alabiliyor
4		Farkında değil : Bir ruhsal bozukluğu
5		olmadığını düşünüyor

2. İLAÇ TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİN FARKINDA OLMA DÜZEYİ

Hasta ilacın etkisiyle ilgili ne düşünüyor Hasta ilaçların semptomların yoğunluğu ve sıklığını azalttığını düşünüyor mu?

	Ş	G
0		Değerlendirilemedi ya da uygun değil
1		Farkında: Hasta açık bir şekilde ilaç tedavisinin semptom ve sıklığını azalttığını düşünüyor
2		Kısmi : İlaç tedavisinin semptomların şiddet ve sıklığını
3		azalttığını konusunda şüpheli ama bu fikri dikkate alabiliyor
4		Farkında değil : Hasta ilaç tedavisinin semptomların şiddet
5		ve sıklığını azaltmadığını düşünüyor

3. RUHSAL BOZUKLUĞUN SOSYAL SONUÇLARININ FARKINDA OLMA DÜZEYİ

Hastanın hastaneye yatırılması, isteği dışında tedavi edilmesi, tutuklanması, kovulması, yaralanması ve yaşadığı diğer sosyal sorunlar hakkındaki düşüncesi nedir?

	Ş	G
0		Değerlendirilemedi
1		Farkında: Hasta açık bir şekilde yaşadığı sosyal sorunların ruhsal rahatsızlığının bir sonucu olduğuna inanıyor
2		Kısmi : Hasta yaşadığı sosyal sorunların ruhsal rahatsızlığı ile ilgili olduğu
3		konusunda şüpheli ama bu fikri dikkate alabiliyor
4		Farkında değil : Hasta yaşadığı sosyal sorunların ruhsal rahatsızlığının bir
5		sonucu olduğuna inanmıyor.

AKIL HASTALIĞINA İÇGÖRÜSÜZLÜK ÖLÇEĞİ - 2

SMUD

Semptom tarama çizelgesi

Semptomların hangi dönemde görüldüğü şimdi (Ş) ya da geçmiş (G) harfleri yuvarlak içine alınarak işaretlenir

4	Ş	G	Varsanı
5	Ş	G	Sanı
6	Ş	G	Düşünce bozukluğu
7	Ş	G	Uyumsuz duygulanım
8	Ş	G	Uyumsuz giyim ve görünüm
9	Ş	G	Stereotipik veya törensel davranış
10	Ş	G	Sosyal muhakemede zayıflık
11	Ş	G	Saldırgan dürtüleri kontrol güçlüğü
12	Ş	G	Cinsel dürtüleri kontrol güçlüğü
13	Ş	G	Alçık
14	Ş	G	Künt duygulanım
15	Ş	G	Avolasyon apati
16	Ş	G	Anhedoni/asosyalite
17	Ş	G	Dikkat eksikliği
18	Ş	G	Konfüzyon/Yönelim bozukluğu
19	Ş	G	Alışılmadık göz teması
20	Ş	G	Sosyal ilişkilerde yetersizlik

Alt ölçek itemi

..... Farkında olma düzeyi

	Ş	G	
0			Değerlendirilemedi ya da uygun değil
1			Farkında : Hasta açık bir şekilde inanıyor
2			Kısmi : Hasta Konusunda şüpheli ama bu fikri dikkate
3			alabiliyor
4			Farkında değil : Hasta İnanmıyor
5			

İlk soruda 1-3 puan alırsa uygulanacak

ATIF: Hasta bu yaşantısını nasıl açıklıyor

	Ş	G	
0			Değerlendirilemedi yada uygun değil
1			Doğru : Semptom ruhsal bozukluğa bağlı
2			Kısmi : Emin değil fakat ruhsal bozukluğun sonucu olabileceği olasılığını
3			dikkate alıyor
4			Doğru değil : Semptom ruhsal bozukluğa ilgili değildir.
5			

BİREYSEL VE SOSYAL PERFORMANS ÖLÇEĞİ

Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği (PSP)

Lütfen kişiyi geçen ay boyunca gösterdiği fonksiyon düzeyine göre değerlendiriniz.

Bu ölçekte ele alınan dört ana fonksiyon alanı bulunmaktadır:

	Yok	Hafif	Görünür düzeyde	Belirgin	Şiddetli	Çok şiddetli
a) sosyal açıdan yararlı aktiviteler; çalışma ve öğrenim görmek dahil						
b) kişisel ve sosyal ilişkiler						
c) öz-bakım						
d) rahatsız edici ve agresif davranışlar						

Skor

--	--	--

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

REY İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

Deneme I: Size bir kelime listesi okuyacağım. Dikkatle dinleyin, ben bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana tekrarlayacaksınız. Onları hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

Deneme II-V: Şimdi aynı listeyi size tekrar okuyacağım ve bir kere daha bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi, ilk seferde söyledikleriniz de dahil olmak üzere hatırlamanızı istiyorum. Hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Daha önce söylemiş olun ya da olmayın sadece hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söyleyin.

Deneme B: Şimdi size ikinci bir kelime listesi okuyacağım. Bu kez, ikinci listeden hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi söylemeniz gerekiyor. Yine hangi sırada söylediğinizin önemi yok. Sadece olabildiğince çok kelimeyi hatırlamaya çalışın.

Deneme VI: Şimdi ilk listeden olabildiğince çok kelimeyi tekrar hatırlamanız gerekiyor.

Deneme VI ve VII arasında 20 dakika bekleyiniz.

Deneme VII: Deneme VI' deki aynı yönerge geçerli.

A listesi	I	II	III	IV	V	Toplam I-V	B listesi	B		VI	VII
1. masa							1. ev	(masa)			
2. anne							2. parmak	(anne)			
3. okul							3. havlu	(okul)			
4. burun							4. anahtar	(burun)			
5. zil							5. kuş	(zil)			
6. kitap							6. altın	(kitap)			
7. köpek							7. fırın	(köpek)			
8. çiçek							8. ayakkabı	(çiçek)			
9. düğme							9. Kalem	(düğme)			
10. elma							10. bahçe	(elma)			
11. bulut							11. gözlük	(bulut)			
12. renk							12. tuz	(renk)			
13. balık							13. kahve	(balık)			
14. halı							14. perde	(halı)			
15. ay							15. dağ	(ay)			
Toplam											
geri											
çağırma											
Tekrar											

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ - 2

SÖZEL ÖĞRENME TESTİ TANIMA LİSTESİ

Bu kelime listesine bakınız. Bu kelimelerden 15'ini daha önce 5 kez duyulmuş. Diğerleri ya bir kez duyulmuş ya da tamamen yeni. Daha önce 5 kez duyulmuş olduğunuz kelimeleri işaretleyiniz.

Bahçe	Dağ	Pil	Kitap	Günlük
Zil	Kasa	Ayakkabı	Kilit	Bağ
Sözlük	Kalem	Öğrenci	Armut	Buz
Parmak	Bulut	Yağmur	Okul	Ahım
Itaha	Ev	Perde	Burun	Deniz
Havlu	Hali	Fırın	Anahtar	Kepek
Yalı	Çiçek	Renk	Kahve	El
Elma	Ekmek	Düğme	Masa	İlik
Banyo	Defter	Ay	Tuş	Anne
Köpek	Böcek	Tuz	Balık	Kuş

- 1 Doğru Harflama:
- X Yanlış Pozitifler:
- X Doğru Reddetme Oran: 35- yanlış pozitifler
- X Diskriminasyon: 12/50

KATEGORİ AKICILIK TESTİ

Hayvan İsimlendirme

Bir dakika içinde ne kadar çok sayıda farklı hayvan ismini hatırlayabildiğinizi görmek istiyorum. Herhangi bir hayvan olabilir, çiftlik, orman, okyanus, ya da ev hayvanları gibi. Örneğin, köpekle başlayabilirsiniz.

1	11	21
2	12	22
3	13	23
4	14	24
5	15	25
6	16	26
7	17	27
8	18	28
9	19	29
10	20	30

Toplam Hayvan Sayısı

Perseverasyon

Intrüzyon

KONTROLLÜ KELİME ÇAĞRIŞIM TESTİ

(SOZEL AKICILIK TESTİ)

"Bu test için sizden 60 saniye içinde vereceğim harfle başlayan olabildiğince çok sözcüğü sıralamanızı istiyorum. Size verdiğim harfle başlayan her türlü kelime olabilir, özel isimlerin (Ankara, Hasan gibi) veya aynı sözcüğün farklı eklerle sonlandırılması dışında (kim, kimi, kiminle gibi). Ben durmanızı söyleyene dek sözcükleri saymaya devam edin."

"Sormak istediğiniz bir şey var mı? Eğer yoksa başlayacağız."

"Ben başlayın dediğimde 'K' harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın."
Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

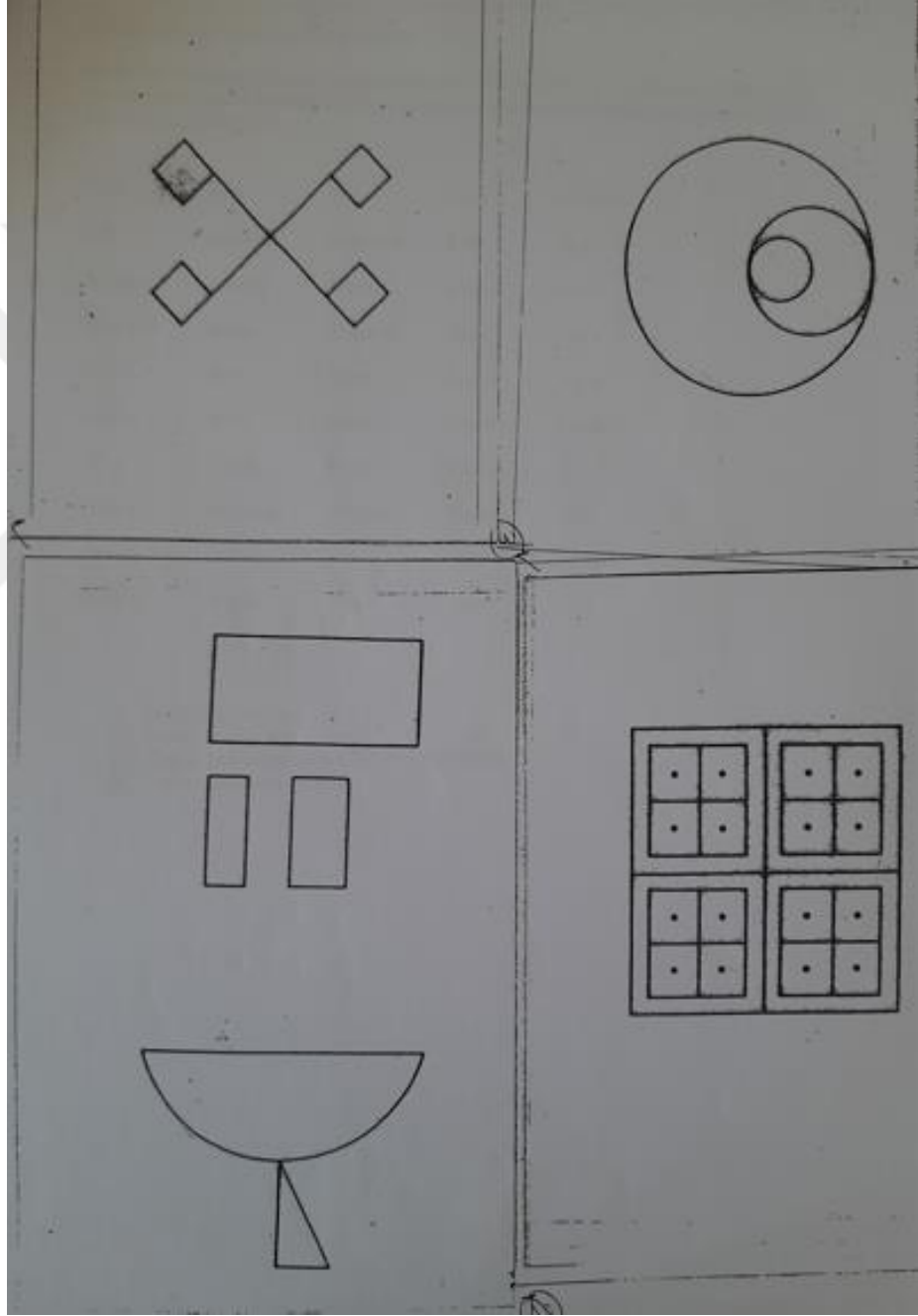
"Ben başlayın dediğimde 'A' harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın."
Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

"Ben başlayın dediğimde 'S' harfi ile başlayan tüm sözcükleri sayın."
Hazır mısınız? Başlayın. (zamanı başlatın)

K	A	S

Toplam Sözcük sayısı _____ Perseverasyon _____ -İnstrüyon-

GÖRSEL KOPYALAMA TESTİ

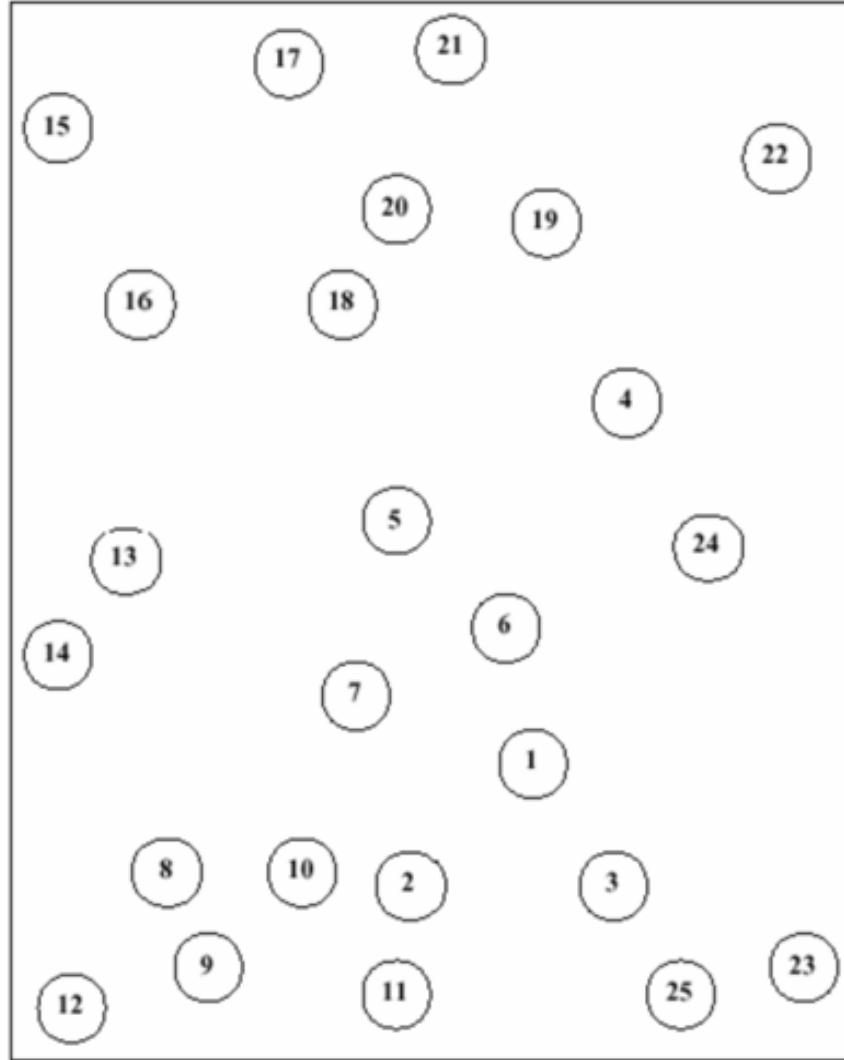


İZ SÜRME TESTİ - A

Trail Making Test Part A

Patient's Name: _____

Date: _____



İZ SÜRME TESTİ - B

Trail Making Test Part B

Patient's Name: _____ Date: _____

The grid contains 24 circles arranged in a roughly rectangular pattern. The circles are numbered 1 through 12 and lettered A through L. The sequence of circles is as follows:

- Row 1: 8, 1, 10
- Row 2: 9, 4, D
- Row 3: 10, B, 3
- Row 4: 7, 1, C
- Row 5: 12, G, 5
- Row 6: L, 2, J
- Row 7: 6, A, E
- Row 8: K, F, 11

STROOP TESTİ

STROOP TESTİ

Kare rengi söyleme

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL
SÜRE:

Renkli kelimeleri okuma:

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL
SÜRE:

Renkli kelimelerin rengini söyleme

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ
SÜRE:

Yanlış: Spontan Düzeltme: Süre Farkı:

SAYI SEMBOL TESTİ

0. DIGIT SYMBOL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SCORE
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	—	⊥	⊐	⌒	⌒	○	△	×	=	

SAMPLES																								
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

SAYI MENZİLİ TESTİ

SAYI DİZİLERİ TESTİ (DIGIT SPAN)

İleriye doğru sıralama

"Size bazı sayılar söyleyeceğim, dikkatle dinleyin ve ben bitirdiğimde hemen arkamdan tekrar edin."

(Her 1 sayıyı 1 saniye hızında söylemelisiniz)

Geriye doğru sıralama

Şimdi size bazı sayılar söyleyeceğim, bu sefer ben bitirdiğimde bu sayıları sondan başa doğru saymanızı istiyorum. Örneğin; eğer ben size 7-1-9 dersem siz nasıl sıralayacaksınız?

Eğer denek doğru yanıtlarsa (9-1-7) "doğru deyin" ve teste başlayın.

(Her 1 sayıyı 1 saniye hızında söylemelisiniz)

Eğer denek örneği yapamazsa şöyle deyin:

"9-1-7 demeliydiniz, ben size 7-1-9 dedim. O nedenle sizin sondan başa doğru saymanız ve 9-1-7 demeniz gerekiyordu. Şimdi şu sayıları deneyin, sondan başa doğru saymanız gerektiğini hatırlayın, 3-4-8

Denek, bir maddeye ait her 2 aşamada da başarısız olursa test sonlandırılır.
Hasta, ilk denemeyi geçse bile her maddeye ait her 2 deneme de uygulanır.
Her rakam 1 saniye hızında söylenmelidir

		Puan (0,1,2)			Puan (0,1,2)
1	5-8-2		1	2-4	
	6-9-4			5-8	
2	6-4-3-9		2	6-2-9	
	7-2-8-6			4-1-5	
3	4-2-7-3-1		3	3-2-7-9	
	7-5-8-3-6			4-9-6-8	
4	6-1-9-4-7-3		4	1-5-2-8-6	
	3-9-2-4-8-7			6-1-8-4-3	
5	5-9-1-7-4-2-8		5	5-3-9-4-1-8	
	4-1-7-9-3-8-6			7-2-4-8-5-6	
6	5-8-1-9-2-6-4-7		6	8-1-2-9-3-6-5	
	3-8-2-9-5-1-7-4			4-7-3-9-1-2-8	
7	2-7-5-8-6-2-5-8-4		7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8			7-2-8-1-9-6-5-3	

İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF SIRALAMA TESTİ

İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF SIRALAMASI (Auditory Consonant Trigrams)

			CEVAP	DOĞRU
RLS	/	0		
PZB	/	0		
HJT	/	0		
GPV	/	0		
DLJ	/	0		
SCV	194	18		
NDJ	75	9		
FSB	28	3		
JCN	180	9		
BGS	167	18		
KNZ	20	3		
RDT	188	18		
KGM	82	9		
MBV	47	3		
TDH	141	9		
LRP	51	3		
ZVS	117	18		
PHK	89	9		
ZDG	158	18		
CZF	91	3		