



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Şizofreni Hastaları ve
Kardeşlerinde Nörolojik Silik Belirtilerin, Negatif ve Bilişsel Belirtiler
ile İlişkisi**

Dr. Sibel ELMAS

Tez Danışmanı
Prof. Dr. V. Alp ÜÇÖK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2022





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Şizofreni Hastaları ve
Kardeşlerinde Nörolojik Silik Belirtilerin, Negatif ve Bilişsel Belirtiler
ile İlişkisi**

Dr. Sibel ELMAS

Tez Danışmanı
Prof. Dr. V. Alp ÜÇÖK

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL
2022

Önsöz

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle cömertçe paylaşan, çalışkanlığı ve dürüstlüğü ile her zaman örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. V. Alp Üçok'a;

Mesleki duruşu ve özverisi ile üzerimizde büyük emeği olan Prof. Dr. Raşit Tükel'e, kendilerinden çokça şey öğrendiğim, ihtiyaç duyduğum her zaman ulaşabildiğim hocalarım Prof. Dr. Başak Yücel'e, Prof. Dr. Mine Özkan'a, Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızozoğlu'na, Doç. Dr. Müge Bozkurt'a, Doç. Dr. Erhan Ertekin'e, Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Irmak Polat'a;

Klinikteki her günü daha keyifli hale getiren, psikiyatriyi daha çok sevdiren tüm asistan arkadaşlarıma;

Tezimin istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen asistan arkadaşım Mesut'a;

Her biri farklı bir deneyim olan, sadece mesleki bilgi birikimimi değil hayata bakış açımı da zenginleştiren bütün hastalarıma;

Ve son olarak, her zaman yanımda olan, beni yüreklendiren annem, babam, ablam Emel ve kardeşim Burak'a

Sonsuz teşekkürler.

Sibel Elmas

Kasım 2022

İçindekiler

Önsöz	IV
İçindekiler	V
Kısaltmalar	IX
Tablo Dizini	XI
Şekil Dizini	XII
Ekler Dizini	XIII
I-Özet	1
II-Abstract	3
III-Giriş ve Amaçlar	5
IV-Genel Bilgiler	7
A-Şizofreni	7
1.Tanım	7
2.Tanı Ölçütleri	7
3.Epidemiyoloji	10
4.Etiyoloji	10
5.Şizofreniyi Açıklamada Kullanılan Modeller	12
a.Nörogelişimsel Hipotez	12
6.Şizofrenide Klinik Belirti ve Bulgular	13
a.Pozitif Belirtiler	13
b.Negatif Belirtiler	13

c.Bilişsel Belirtiler	15
7.Tedaviye Dirençli Şizofreni	16
8.Şizofrenide Endofenotip Kavramı	17
a.Endofenotip Örnekleri	19
9.State / Trait (Durum / Özellik) Belirteci Ne Demektir?	19
10.Şizofrenide Motor Anormallikler	20
a.Nörolojik Silik Belirtiler	21
(1).Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi	22
(2).Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi	23
(3).Tedaviye Dirençli Şizofrenide Nörolojik Silik Belirtiler	23
V-Gereç ve Yöntem	25
A-Çalışmanın Deseni	25
B-Örnekleme	25
C-Araçlar	27
1.Sosyodemografik Veri Formu	27
2.Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS)	27
3.Kısa Negatif Belirti Ölçeği (Brief Negative Symptom Scale - BNSS)	28
4.Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (Self Evaluation of Negative Symptoms Scale - SNS)	28
5.İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (Global Assessment of Functioning - GAF)	28

6.Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (Clinical Global Impression-severity Scale -CGI-s)	29
7.Premorbid Uyum Ölçeği-çocukluk çağı (Premorbid Adjustment Scale-Childhood-PAS)	29
8.Bilişsel Test Bataryası	29
a.İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test A&B)	29
b.Rakam Sembol Kodlama Testi (Digit Symbol Coding Test)	30
c.İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (Digit Span Test Forward and Backward)	30
9.Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (Neurological Evaluation Scale - NES)	30
10.Motor Bozukluklar Test Bataryası	31
a.Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (Simpson-Angus Scale - SAS)	31
b.Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği (Barnes Akathisia Rating Scale)	31
c.Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale - AIMS)	32
D-Güç Analizi (Power Analizi)	32
E-İşlemler	32
F-İstatistiksel Analizler	33
VI-Bulgular	35
A-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler	35
B-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Klinik Değişkenler ve Nörolojik Silik	

Belirtiler	37
C-Tedaviye Dirençli (TRS) ve Tedaviye Yanıtlı (Non-TRS) Hastalarda	
Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler	40
D-TRS ve Non-TRS Hastalarda Nörolojik Silik Belirtiler	44
E-Nörolojik Silik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi	48
F-Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi	53
G-Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi	55
VII-Tartışma	57
A-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler ve Klinik	
Değişkenler	57
B-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Nörolojik Silik Belirtiler	58
C-TRS ve Non-TRS Hastalarda Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler ..	58
D-TRS ve Non-TRS Hastalarda Nörolojik Silik Belirtiler	60
E-Nörolojik Silik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi	60
F-Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi	62
G-Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi	62
VIII-Sonuç	65
IX-Kaynaklar	66
X-Ekler	80
XI-Özgeçmiş	106

Kısaltmalar

AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale

ANOVA, Analysis of Variance

BMI, Body Mass Index

BNSS, Brief Negative Symptom Scale

BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale

CAARMS, Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States

CGI-s, Clinical Global Impression-severity Scale

DEHB, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5

fMRI, Functional Magnetic Resonance Imaging

GAF, Global Assessment of Functioning

GWAS, Genome-Wide Association Studies

ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10

NES, Neurological Evaluation Scale

NIMH, National Institute of Mental Health

NSB, Nörolojik Silik Belirtiler

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale

PAS, Premorbid Adjustment Scale

RDoC, Research Domain Criteria

SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAS, Simpson-Angus Scale

SNP, Single-Nucleotide Polymorphism

SNS, Self Evaluation of Negative Symptoms Scale

SOFAS, Social and Occupational Functioning Assessment Scale

TRRIP, Treatment Response and Resistance in Psychosis

TRS, Treatment-Resistant Schizophrenia

UHR, Ultra-High Risk

WAIS-IV, Wechsler Adult Intelligence Scale-IV

Tablo Dizini

Tablo 1. DSM-5'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri	7
Tablo 2. Tedaviye Dirençli Şizofreni Kriterleri	16
Tablo 3. Endofenotip Kriterleri	18
Tablo 4a. Sosyodemografik Verilerin Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması	35
Tablo 4b. Sosyodemografik Verilerin İkili Gruplarda Karşılaştırılması	36
Tablo 5a. GAF ve NES Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması	37
Tablo 5b. GAF ve NES Puanlarının İkili Gruplarda Karşılaştırılması	38
Tablo 6. TRS ve Non-TRS Hastalarda Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması	40
Tablo 7. TRS ve Non-TRS Hastalarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 8. TRS, Non-TRS, Kardeş ve Kontrol Gruplarında NES Puanlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 9. TRS ve Non-TRS Hastalarda NES Puanlarının Karşılaştırılması	45
Tablo 10. TRS Kardeş ve Non-TRS Kardeş Grubunda NES Puanlarının Karşılaştırılması	46
Tablo 11. TRS ile İlişkili Faktörler için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	47
Tablo 12a. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi	48

Tablo 12b. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Sosyodemografik ve Klinik

Değişkenlerle İlişkisi 50

Tablo 12c. Non-TRS Hastalarda NES Puanlarının Hastalık Başlangıç Yaşıyla İlişkisi 52**Tablo 12d.** TRS Hastalarda NES Puanlarının Hastalık Başlangıç Yaşıyla İlişkisi 53**Tablo 13.** NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Negatif Belirti Ölçekleriyle İlişkisi 54**Tablo 14.** NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Bilişsel Belirti Testleriyle İlişkisi .. 56**Şekil Dizini****Şekil 1.** Şizofreni gelişiminde rol oynayan etmenlerin dönemsel etkileri 11**Şekil 2.** GAF Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Kutu Grafiği 39**Şekil 3.** NES Alt Ölçek Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Kutu
Grafiği 39**Şekil 4.** NES Toplam Puanlarının TRS ve Non-TRS Hastalarda Kutu Grafiği 45**Şekil 5.** NES Alt Ölçek Puanlarının TRS ve Non-TRS Hastalarda Kutu Grafiği 46

Ekler Dizini

Ek 1. Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu	80
Ek 2. Sosyodemografik Veri Formu	82
Ek 3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)	84
Ek 4. Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS)	85
Ek 5. Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (SNS)	86
Ek 6. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAF)	87
Ek 7. Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (CGI-s)	88
Ek 8. Premorbid Uyum Ölçeği- çocukluk çağı (PAS)	89
Ek 9. İz Sürme Testi A ve B	90
Ek 10. İleri ve Geri Sayı Menzili Testi	94
Ek 11. Rakam Sembol Kodlama Testi	95
Ek 12. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES)	96
Ek 13. Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS)	101
Ek 14. Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği	103
Ek 15. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)	104
Ek 16. Etik Kurul Onayı	105

I-Özet

Elmas S., Tedaviye Yanıt Veren ve Vermeyen Şizofreni Hastaları ve Kardeşlerinde Nörolojik Silik Belirtilerin, Negatif ve Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. İstanbul.

Amaçlar: Nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülen şizofrenide motor disfonksiyon yaygın olarak bulunur. Birincil motor anormalliklerden olan nörolojik silik belirtiler (NSB), hastaların etkilenmemiş kardeşlerinde de tespit edilen, endofenotip adayı olduğu düşünülen minör motor ve duysal anormalliklerdir. Yapılan çalışmalarda NSB'nin tedaviye dirençle, negatif ve bilişsel belirtilerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı tedaviye dirençli ve yanıtli şizofreni hastaları ve kardeşlerinde NSB'yi karşılaştırmak, NSB'nin sosyodemografik ve klinik değişkenlerle, premorbid uyumla, işlevsellikle, negatif ve bilişsel belirtilerle ilişkisini incelemektir.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya 30 tedaviye dirençli (TRS), 30 tedaviye yanıtli şizofreni (non-TRS) hastası, hastaların 37 sağlıklı biyolojik kardeşi ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bütün katılımcılara Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES) ve İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAF) uygulanmıştır. Hastalar ayrıca Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS), Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (SNS), Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (CGI-s), Premorbid Uyum Ölçeği-çocukluk çağı (PAS), İz Sürme Testi A ve B, Rakam Sembol Kodlama Testi, İleri ve Geri Sayı Menzili Testi, Simpson-Angus Ölçeği (SAS), Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: NSB'nin şizofreni hastalarında kardeşlerinden, kardeşlerinde sağlıklı kontrollerden daha yaygın olduğu bulunmuştur. NES Toplam puanı, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler alt ölçek puanları TRS'de non-TRS'ye kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. Yüksek NSB seviyeleri, yüksek hastalık şiddeti, daha fazla genel psikopatoloji, zayıf premorbid uyum, daha kötü işlevsellik, daha fazla negatif belirti ve daha kötü bilişsel performansla ilişkili bulunmuştur. NES Duyusal Entegrasyon ve Diğer Belirtiler, özellikle tedaviye direnç, negatif belirtiler ve çocukluk çağı premorbid uyum ile yakın ilişkili görünmektedir.

Sonuçlar: NSB, şizofreni için potansiyel bir endofenotipik belirteç adayıdır. NSB muayenesi, klinisyenlere tedavi yanıtı veya dirençle ilgili ipucu verebilir. TRS, şizofrenideki beyin devreleri anormalliğinin daha şiddetli olduğu bir formu temsil edebilir, bu da yüksek NSB seviyeleri ile arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. NSB, negatif ve bilişsel belirtiler ile de ilişkilidir.



II-Abstract

Elmas S., The Relationship Between Neurological Soft Signs and Negative and Cognitive Symptoms in Treatment Responsive and Treatment-Resistant Schizophrenia Patients and Their Siblings. Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Department of Psychiatry, Istanbul.

Objectives: Motor dysfunction is commonly found in schizophrenia, which is thought to be a neurodevelopmental disorder. Neurological soft signs (NSS), which are among the primary motor abnormalities, are minor motor and sensory abnormalities that are also detected in the unaffected siblings of the patients and are thought to be endophenotype candidates. Studies have suggested that NSS are associated with treatment resistance, negative and cognitive symptoms. The aim of this study is to compare NSS in treatment-resistant and responsive schizophrenia patients and their siblings, and to examine the relationship of NSS with sociodemographic and clinical variables, premorbid adjustment, functionality, and negative and cognitive symptoms.

Patients and Methods: The study included 30 treatment-resistant (TRS), 30 treatment-responsive schizophrenia (non-TRS) patients, 37 healthy biological siblings of the patients, and 30 healthy controls. Neurological Evaluation Scale (NES) and Global Assessment of Functioning (GAF) were administered to all participants. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Brief Negative Symptom Scale (BNSS), Self Evaluation of Negative Symptoms Scale (SNS), Clinical Global Impression-severity Scale (CGI-s), Premorbid Adjustment Scale-childhood (PAS), Trail Making Test A and B, Digit Symbol Coding Test, Digit Span Test Forward and Backward, Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale and Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) were also administered to the patients.

Results: It was found that NSS are more common in schizophrenic patients than in their siblings, and in siblings than in healthy controls. NES Total score, NES Sensory Integration and NES Other Signs subscales scores were found to be significantly higher in TRS compared to non-TRS. High NSS levels were associated with higher disease severity, higher general psychopathology, poor premorbid adjustment, worse functioning, more negative symptoms, and worse cognitive performance. NES Sensory Integration and Other Signs seem to be closely related to treatment resistance, negative symptoms, and childhood premorbid adjustment.

Conclusions: NSS have the potential to be a candidate endophenotype for schizophrenia. NSS examination can provide clues about treatment response or resistance. TRS may represent a more severe form of brain circuit abnormality in schizophrenia, which may explain its association with high NSS levels. NSS are also associated with negative and cognitive symptoms.



III-Giriş ve Amaçlar

Şizofreni düşünce, algılama, davranış, motor aktivite, motivasyon, duygulanım, biliş gibi birçok merkezi sinir sistemi işlevinde etkilenmelerle seyreden, genellikle kronik bir seyir gösteren bozukluktur. Karakteristik belirtiler pozitif, negatif ve bilişsel kategorilere ayrılabilir (1). Şizofreni, engelliliğin ilk 10 küresel nedeni arasında yer alır (2). Hastalık oluşumunda genetik, nörogelişimsel, sosyodemografik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (3, 4).

Nörogelişimsel hipoteze göre, şizofreninin etiyolojisi, beynin yetişkin anatomik durumuna yaklaşmasından önce başlayan, hem genetik hem de çevresel faktörlerin neden olduğu patolojik süreçleri içerebilir (5). Nörogelişimsel bozuklukları olan kişilerde motor disfonksiyon yaygın olarak bulunur. Birincil motor anormalliklerden olan nörolojik silik belirtiler, belirli bir beyin bölgesine lokalize edilemeyen; bütünleştirici duyuşsal işlev, motor koordinasyon ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alanlarını yansıtan ve bir trait (özellik) belirteci olduğu düşünülen, muayene ile objektif olarak saptanabilen belirtilerdir (6).

Nörolojik silik belirtiler, psikozun ilk atağının başlangıcından çok önce ortaya çıkabilir (7) ve şizofrenide nörolojik silik belirtilerin varlığı, hastalığın tüm evrelerinde belgelenmiştir. Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında nörolojik silik belirtilerin, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanmıştır (8). Bu bağlamda nörolojik silik belirtilerin bir endofenotip adayı olabileceği gündeme gelmiştir. Nörolojik silik belirtilerin negatif ve bilişsel belirtiler ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Nörolojik silik belirtilerin negatif belirtilerdeki artışı öngörebildiği (9), hastalığın ilk 4 yılı boyunca negatif belirtilerle paralel seyrettiği (10) gösterilmiştir. Buchanan ve arkadaşları defisit sendromu olan hastalarda Nörolojik Değerlendirme Ölçeği Duyusal Entegrasyon alt ölçeğinde önemli ölçüde daha fazla bozukluk saptamışlardır (11). Erken motor işlev bozukluklarının, ilerleyen yıllardaki bilişsel performansı öngörebileceği düşünülmektedir (12). Daha yüksek nörolojik silik belirti seviyelerinin dikkat ve bellek işlevlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Nörolojik silik belirtiler tedaviye dirençli şizofrenide tedaviye yanıtı olanlara kıyasla daha yüksek oranda görülmektedir (14). Bu bilgiler ışığında, nörolojik silik belirtilerin, hastalığın seyrini yönlendiren altta yatan mekanizmaları yansıttığı düşünülebilir. Bireyde nörolojik silik belirtilerin erken tespiti, psikozda erken müdahale ve tedavi stratejilerini artırabilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda nörolojik silik belirtilerin, tedaviye dirençli şizofreni hastaları, tedaviye yanıtli şizofreni hastaları, hastaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontroller arasında toplu olarak karşılaştırıldığı bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır. Ayrıca çoğu çalışma negatif belirtilerin nörolojik silik belirtilerle ilişkisini gösterse de (9-11), ilişki bulmayan çalışmalar (15, 16) da mevcuttur. Amacımız; (a) antipsikotik tedaviye dirençli ve yanıtli şizofreni hastaları, bu hastaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontroller arasında nörolojik silik belirtileri karşılaştırmak; (b) nörolojik silik belirtiler ve alt ölçeklerinin (b1) sosyodemografik ve klinik değişkenlerle, (b2) premorbid uyumla, (b3) işlevsellikle, (b4) negatif ve (b5) bilişsel belirtilerle ilişkisini incelemektir. Bu çerçevede hipotezlerimiz ise, tedaviye dirençli hastalarda yanıtlılara kıyasla, kardeşlerde ise sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla nörolojik silik belirti saptanması, nörolojik silik belirtilerin daha erken başlangıç yaşıyla, zayıf premorbid uyumla, düşük işlevsellikle, negatif ve bilişsel belirtiler ile ilişkili olması şeklindedir.

IV-Genel Bilgiler

A-Şizofreni

1.Tanım

Şizofreni; varsanılar, sanrılar, dezorganize davranış ve dezorganize konuşma şeklindeki pozitif belirtiler, duygulanımda küntleşme, konuşmanın fakirleşmesi, motivasyon eksikliği gibi negatif belirtiler ve dikkat, bellek, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtiler ile seyreden bir ruhsal bozukluktur. Kişinin mesleki, sosyal, toplumsal işlevselliğinde bozulmalar görülebilir (17).

2.Tanı Ölçütleri

Şizofreni tanısı koymada Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2013 yılında yayımlanan “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Rehberi-5” (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan “Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması-10” (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10, ICD-10) kullanılmaktadır.

DSM-5’ göre şizofreni tanısı “Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar” bölümü altında yer almaktadır. Bu bölümde ayrıca şizotipal kişilik bozukluğu, sanrılı bozukluk, kısa psikoz bozukluğu, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, maddenin/ilacın yol açtığı psikoz bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı psikoz bozukluğu, katatoni, tanımlanmış diğer bir şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluk ve tanımlanmamış şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluk tanıları yer almaktadır (18).

Tablo 1. DSM-5’e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri (18)

A. Aşağıdaki belirtilerde ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.
1) Sanrılar
2) Varsanılar

3) Darmadağın konuşma (örn., sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)

4) İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı

5) Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde iş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (Çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az 1 aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn., yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (major) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn., kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Varsa belirtiniz:

Aşağıdaki gidiş belirleyicileri, bu bozukluk ancak bir yıl sürdükten sonra ve tanısal gidiş ölçütüyle gelişmemeleri durumunda kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

İlk epizod, akut dönemde: Bozukluğun tanımlayıcı tanısal belirti ve zaman ölçütlerini karşılayan ilk ortaya çıkış dönemidir. Akut dönem, belirti tanı ölçütlerinin tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk epizod, kısmi remisyon: Kısmi remisyon, önceki dönemden sonra görülen iyileşmenin sürdürüldüğü ve bu bozukluğun tanımlayıcı tanı ölçütlerinden yalnızca bir bölümünün tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

İlk epizod, tam remisyon: Tam bir yatışma, önceki dönemden sonra, bu bozukluğa özgü hiçbir belirtinin kalmadığı zaman dilimidir.

Çoklu epizod, akut dönemde: En az iki dönem olmasından sonra çoklu dönemlerden söz edilebilir (yani, ilk epizoddan sonra bir remisyon ve en az bir relaps).

Çoklu epizod, kısmi remisyon

Çoklu epizod, tam remisyon

Sürekli: Bozukluğun tanı koydurucu belirti ölçütlerini tam olarak karşılayan belirtiler, hastalık sürecinin büyük bir kesiminde bulunur ve bu süreçte eşik altı belirti evrelerinin süresi genel hastalık sürecine göre çok kısadır.

Belirlenmemiş

Varsa belirtiniz:

Katatoni ile giden

Şiddetini belirtiniz:

Bu bozukluğun şiddeti sanrılar, varsanılar, darmadağın konuşma, olağandışı psikomotor davranış ve negatif belirtileri kapsayan birincil psikoz belirtilerinin nicel değerlendirilmesi ile ölçülür. Bu belirtilerden her biri, o sıradaki şiddetine göre (son 7 gün içindeki en şiddetli durum göz önüne alınarak), 0'dan (belirti yok) 4'e (belirti var ve şiddetli) dek değişen, 5 değerli bir ölçek üzerinden değerlendirilebilir.

Her ne kadar DSM ve ICD'nin belirlediği tanı ölçütleri klinisyenler arasında ortak bir dil oluşturmada faydalı olsa da, araştırmacılar şizofrenide boyutsal yaklaşımı benimsemenin hastalığın etiopatogenezini anlamakta daha çok yardımcı olacağını öne sürmektedir. Boyutsal yaklaşım patolojiyi sürekli bir boyut olarak ele almaktadır ve bu sürekliliğin içinde tanı almayan bireyler de vardır. Boyutlar, tanı kategorilerini keser, kategorilerden daha fazla tahmin değeri gösterme eğilimindedir ve Araştırma Alanı Kriterleri (Research Domain Criteria, RDoC) matrisinin temel bileşenidir (7).

DSM-5'te psikoz belirti şiddetinin klinisyen tarafından derecelendirildiği boyutları içeren değerlendirme ölçütü mevcuttur. Burada boyutlar; 1) varsanılar, 2) sanrılar, 3) dağınık konuşma, 4) anormal psikomotor davranış, 5) negatif belirtiler, 6) bilişsel bozulma, 7) depresyon ve 8) mani olarak belirlenmiştir (18).

3.Epidemiyoloji

Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %0,7 olduğu tahmin edilmektedir (3). İnsidans oranı ise 100.000'de 15.2 olarak bulunmuştur (3). Erkek ve kadınlardaki insidansın 1,4/1 oranında, erkeklerde kadınlara kıyasla hafifçe yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Şizofreni genellikle geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar (19). 18 yaşından önce başlayanlara “erken başlangıçlı şizofreni”, 13 yaşından önce başlayanlara “çok erken başlangıçlı şizofreni” adı verilirken, 45 yaşından sonra başlayanlara “geç başlangıçlı şizofreni”, 60 yaşından sonra başlayanlara ise “çok geç başlangıçlı şizofreni benzeri psikoz” denilmektedir (20). Standardize ölüm oranları şizofreni hastalarında normal popülasyona oranla 2 ila 3 kat artmış bulunmaktadır (3). Şizofrenide intihar dışı erken ölümlerin büyük bölümünü kalp ve damar hastalıkları oluşturmaktadır (21).

4.Etiyoloji

Şizofreni tek bir bozukluk olmaktan ziyade, farklı etiyolojik süreçleri kapsayan heterojen bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Emil Kraepelin'in “dementia praecox” veya şizofreni dediğimiz hastalığı tanımlamasından yüz yıldan fazla bir süre sonra, temel etiopatogenez hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Etiyolojide genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşim halinde rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofreninin ikili vuruş (dual hit) hipotezi olarak adlandırılan bir kavram, genetik duyarlılığın (ilk vuruş) bireyi yaşamın erken veya sonraki dönemlerinde çevresel risk etmenlerine (ikinci vuruş) karşı daha duyarlı olmaya hazırlayabileceğini öne sürer (23).

Çevresel etmenler biyolojik (gebelik ve doğum komplikasyonları, annenin gebeliğinde geçirdiği enfeksiyonlar), psikolojik (çocuklukta istismara maruziyet) ya da sosyal (göç, sosyal izolasyon ve azınlık konumunda yaşama) olabilir. Konsepsiyon sırasında ileri baba yaşı (24), şehirde yaşama (25), kannabis kullanımı (26) da şizofreni gelişiminde rol oynayan faktörlerdendir. Çevresel etmenlere maruz kalmanın, DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ekspresyonunu ve fenotipi etkileyerek kalıcı değişikliklere neden olabildiği bilinmektedir.

Şekil 1. Şizofreni gelişiminde rol oynayan etmenlerin dönemsel etkileri (27)



Şizofreni, çoğu ortak risk alellerine atfedilebilen %60-80 kalıtılabilirliğe sahiptir (28). Ailelerde eş-hastalanma oranları yüksektir ve akrabalık derecesiyle ilişkilidir. Eş-hastalanma yüzdeleri, tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %40-50, çift yumurta ikizlerinde %10-15, kardeşlerde ise %10'dur (29, 30). Şizofreni genetiği ile ilgili güncel araştırmalar sıklıkla genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (Genome-Wide Association Studies, GWAS) yöntemini kullanmaktadır. Şizofrenide GWAS sonuçları, pek çok genin hastalığın gelişimine dahil olduğu çok genli (polijenik) bir modeli desteklemektedir. GWAS ile hastalık oluşturma riski düşük olan yaygın varyantlar (tek nükleotid polimorfizmi-SNP gibi) saptanabilirken, nadir görülen varyantlar büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (31).

5.Şizofreniyi Açıklamada Kullanılan Modeller

Tedavi seçeneklerini artırmak ve prognozu iyileştirmek için hastalığa katkıda bulunan patofizyolojik mekanizmaları anlamak gerekir. Bu mekanizmaları açıklayan modeller birbirini dışlamamakta, aksine hastalığın değişik evrelerinde kümülatif olarak etkileşebilmektedir (32).

Şizofreniyi açıklamada, nörogelişimsel (33), nöroinflamasyon (34), nörodejenerasyon (35) gibi hipotezler mevcuttur. Biz burada nörolojik silik belirtilerle ilişkisi iyi bilinen nörogelişimsel hipotez üzerinde duracağız.

a.Nörogelişimsel Hipotez

Nörogelişimsel hipoteze göre, şizofreninin etiyolojisi, beynin yetişkin anatomik durumuna yaklaşmasından önce başlayan, hem genetik hem de çevresel faktörlerin neden olduğu patolojik süreçleri içerebilir (5). Bazıları için geç birinci veya ikinci trimesterin başı kadar erken başlayabilen, bazıları için ise daha sonra gelişen bu gelişimsel bozuklukların, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde (bazen şiddetli stres nedeniyle) patolojik nöral devrelerin aktivasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür (36).

Nörogelişimsel hipotezi anlamak için öncelikle normal beyin gelişimini bilmek gerekir. İnsan beyni ektodermden gelişir. Gelişimin büyük bölümü embriyolojik ve fetal dönemlerde gerçekleşse de bazı değişiklikler doğumdan sonra da sürmektedir (37). Beyin gelişimi erken dönemlerde daha çok genetik, geç dönemlerde daha çok çevresel faktörlerden etkilenmektedir (37). Normal beyin gelişimi, nörolasyon, nörogenез, hücre göçü (selüler migrasyon) ve fonksiyonel integrasyon olmak üzere 4 büyük dönemden meydana gelir (37). Annenin gebeliğindeki komplikasyonlar, uygun merkezi sinir sistemi gelişimi için eşit derecede gerekli olan nöronal hücre proliferasyonu, göçü ve apoptozu etkileyerek sinaptik projeksiyonlardaki aksonal bağlantı paterninin organizasyonunu değiştirebilir (38).

Pantellis ve ark. şizofrenide nörogelişimsel hipotezi destekleyen kanıtlar sağlamışlardır. Araştırmaları, şizofrenik beyinlerin sol anterior singulat korteksteki azalmış katlanmanın bir sonucu olarak, 'normal' sola doğru anterior singulat korteks sulkal asimetrisinden yoksun olduğunu göstermiştir (39). Bu katlanma gebeliğin üçüncü trimesterinde neredeyse tamamlanmaktadır ve sonrasında stabil seyrettiği bilinmektedir.

Çeşitli ülkelerde yürütülen boylamsal çalışmalar, şizofreni hastalarının erken çocukluk döneminde bile çeşitli gelişimsel belirteçler açısından akranlarından farklı olduğuna dair

kanıtlar sağlamıştır (40). Şizofreni hastalarında nörogelişimsel anormalliklerin diğer bir yansıması ise; nonspesifik nörolojik silik belirtiler ve minör fiziksel anormalliklerdir (41).

6.Şizofrenide Klinik Belirtiler ve Bulgular

a.Pozitif belirtiler

Pozitif belirti, hasta olmayan kişilerde görülmesi beklenmeyen, ancak hasta kişilerde görülen belirti anlamına gelir. Şizofrenide pozitif belirtiler en çok dikkat çeken belirti kümesi olmuştur. Pozitif belirtiler sanrı, varsanı ve dezorganizasyon belirtileri olmak üzere üç grupta incelenebilir. Varsanı, herhangi bir uyaran olmaksızın algılamamanın olmasıdır. Varsanılar, işitsel, görsel, taktıl, koku, tat varsanısı şeklinde olabilir. İşitsel varsanılar şizofrenide en sık rastlanan varsanı türüdür. Sanrılar, dış gerçeklikle ilgili yanlış çıkarsamalara dayanan, aynı kültür grubu içerisindeki diğer bireylerin inandığından farklı olan ve aksi yöndeki açık kanıtlara karşın sarsılmayan inanışlardır (42). Şizofrenide perseküsyon, referans, grandiyöz, somatik, erotomanik, nihilistik, düşünce okunması, düşünce sokulması, edilgenlik gibi sanrılar mevcut olabilir. Dezorganizasyon belirtileri ise dezorganize konuşma ve dezorganize davranış olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal düşünce bozuklukları, uygunsuz affekt, katatonik davranış, manyerizm, bizar eylemler bu kategoride yer alabilir.

b.Negatif Belirtiler

Negatif belirtiler, hasta olmayan kişilere kıyasla hastalarda bazı zihinsel fonksiyonlarda eksilme anlamına gelir. Affekt kısıtlılığı, aloji, asosyallik, anhedoni ve avolüsyon olmak üzere 5 negatif belirti alanı mevcuttur (43).

Affekt kısıtlılığı veya künt affekt; yüz ifadesi, anlamlı jestler ve vokal duygu ifadelerinde azalma olarak tanımlanır (44). Aloji, konuşmanın miktarı veya kendiliğinden ayrıntılandırılmasında azalma anlamına gelir (45). Asosyallik, başkalarıyla yakın ilişkiler (arkadaşlık, romantik ilişki, aile ilişkileri) kurmaya olan ilginin azalması veya kaliteli bir ilişki kuramama olarak tanımlanabilir. Asosyalliğin davranışsal ve içsel deneyim olmak üzere iki bileşeni mevcuttur. Sosyal aktivite ve temaslarda azalma, sanrılar ve varsanılar gibi pozitif belirtilere ikincil olabilir (45). Öte yandan, asosyalliğin sosyal motivasyonsuzlukla ilişkili olduğu düşünülmekte ve faktör analizlerinde avolüsyonla aynı faktöre yüklendiğinin gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (46, 47). Anhedoni, yani hoş duyguları deneyimleme kapasitesinin azalması, geleneksel olarak hem depresyonun hem de şizofreninin temel bir

özelliği olarak kabul edilmiştir (45). Yapılan araştırmalara göre anhedoninin iki farklı bileşeni olduğu düşünülmektedir; tüketim anhedonisi ve beklentisel anhedoni (48). Şizofreni hastalarının, doğrudan zevkli bir aktiviteyle veya tatmin edici bir zevkle meşgul olduklarında aldıkları zevkin, yani tüketim zevki kapasitelerinin normal seviyelerde olduğu, ancak gelecekteki faaliyetlerle ilgili zevk deneyiminde veya beklentisel zevkte bozukluklar yaşadıkları gösterilmiştir (48). Hedonik deneyimin bu iki yönü farklı nörotransmitter ve farklı nöral devrelerle sahiptir (48). Avolüsyon, motivasyonda eksiklik olması veya hedefe yönelik aktivitenin başlatılması ve sürdürülmesindeki başarısızlıktır. Mevcut kavramsallaştırmalara göre motivasyon; hedonik deneyim, ödül tahmini ve ödüle değer biçme, ödül için efor sarf etme ve karar verme süreçleri gibi diğer unsurları içeren çok yönlü bir yapıdır (45, 49). RDoC projesindeki pozitif değerlik sisteminde motivasyonun kavramsallaştırılması da bu unsurları içerir (50). Faktör analizi çalışmalarından yola çıkarak biri “motivasyon-keyif eksiklikleri”ni (avolüsyon, anhedoni ve asosyalite), diğeri “azalmış ifade”yi (aloji, affekt kısıtlılığı) yansıtan iki farklı negatif belirti boyutu tanımlanmıştır (47, 51).

Carpenter ve ark., negatif belirtileri, birincil negatif belirtiler ve pozitif belirtilere, ilaç yan etkilerine, sosyal izolasyona ikincil gelişen negatif belirtiler olmak üzere iki gruba ayırmışlardır (52). Bunun yanı sıra hastalığın stabil dönemlerinde de varlığını sürdüren birincil ve kalıcı negatif belirtili bir hasta grubunu ifade eden “eksiklik (defisit) sendromu”nu tanımlamışlardır (52). Eksiklik sendromu olan kişilerde olmayanlara göre hastalık seyrinin daha kötü olduğu, negatif belirtilerin genellikle hastalık başlangıcında da var olduğu saptanmıştır (53).

T. Crow, şizofreninin 2 alt tipi olduğunu öne sürmüştür. Bunlar pozitif belirtilerle karakterize tip-1 ve negatif belirtilerin daha baskın olarak görüldüğü tip-2 şizofreni şeklindedir. Tip-2’nin antipsikotiklere kötü yanıt verdiğini, bilişsel bozukluk ve nöroanatomik anomalilerin tip-2’de daha sık görüldüğünü belirtmiştir (54).

Birçok çalışma, negatif belirtiler ile zayıf premorbid uyum arasında bir ilişki bulmuştur (17, 55).

Negatif belirtiler, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) , Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Kısa Negatif Semptom Ölçeği (BNSS) ve Negatif Belirtiler Öz değerlendirme Ölçeği (SNS) gibi araçlarla değerlendirilebilmektedir. Fakat PANSS ve SAPS ölçeklerinde negatif belirti olarak yer alan dikkat, soyut düşünme güçlüğü, stereotipik düşünme

gibi belirtilerin aslında negatif belirti değil bilişsel belirtiler arasında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

c.Bilişsel Belirtiler

Bilişsel işlev bozukluğu şizofreninin çekirdek belirtileri arasındadır. Bilişsel bozulma psikozun aşık hale gelmesinden önceye dayanır ve çoğu hastada hastalık süresince sabittir (56). Bilişsel bozukluklar bu sebeple şizofrenide trait belirteci olarak düşünülmüştür (57).

Şizofrenide dikkat, sözel akıcılık, çalışma belleği, işlem hızı, sözel bellek, öğrenme, soyut düşünme, sosyal biliş ve yürütücü işlevler gibi birçok bilişsel alanda bozulma saptanabilir (58). Bilişsel işlevlerdeki bozulma sosyal işlevsellikte ve yaşam kalitesinde bozulmayı da beraberinde getirmektedir (59).

Psikoz için yüksek riskli bireylerde bakılan bilişsel performanslar sağlıklı kontrollerden daha düşük saptanmıştır (60). Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında da sosyal bilişte bozulmalar olduğu gösterilmiştir (61). Tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastalarında bilişsel performansların karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaş, hastalık süresi, klinik semptomların şiddeti, tamamlanan eğitim yılı sayısı ve antipsikotiklerin dozu kontrol edildikten sonra bile işlem hızı, sözel akıcılık, bilişsel esneklik ve yürütücü işlevler ölçümlerinde tedaviye dirençli olanların olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (62).

Şizofrenide yürütücü işlevleri değerlendirmede birçok test kullanılmaktadır. N-Geri Testi, Sayı Menzili Testi, Sürekli Dikkat Testi, Rakam Sembol Kodlama Testi, Wisconsin Cart Eşleme Testi, Stroop Renk Sözcük İnterferans Testi, California Sözel Öğrenme Testi, İz Sürme Testi, Londra Kulesi Testi bunlardan bazılarıdır.

Bilişsel işlev bozukluklarına yönelik bilişsel eğitim programları, hastaların iyileşme hedefleriyle ilgili nörobilişsel ve sosyo-bilişsel becerileri geliştirmeyi amaçlayan müdahalelerdir (63). Şizofreni için bilişsel iyileştirme, bilişsel süreçleri (yürütücü işlevler, dikkat, bellek, sosyal biliş veya üst biliş) onarmayı amaçlayan davranışsal eğitime dayalı bir müdahale olarak tanımlanmaktadır (64, 65).

7.Tedaviye Dirençli Şizofreni (TRS)

Tedaviye direnç, şizofreni hastalarında %34'e kadar varabilen sıklıkta görülmektedir (66). Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (TRRIP) Tanı ve Terminoloji Çalışma Grubu, 2017'de tedaviye dirençli şizofreni kriterleri üzerine bir fikir birliği rehberi yayınlamıştır (67). Bu rehber gere tedaviye direnci belirlemede kullanılan kriterler aşağıdaki gibidir.

Tablo 2. Tedaviye Dirençli Şizofreni Kriterleri (67)

- ≥ 80 tedavi uyumunun sağlandığı, her biri için terapötik dozda ≥ 6 hafta süren, günde ≥ 600 mg klorpromazine eşdeğer dozda, ≥ 2 farklı antipsikotik ilaç ve en az bir uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik kullanılan (en az 4 ay) tedavi epizoduna rağmen;
- Standardize ölçeklerle (örn., PANSS, BPRS, SANS, SAPS) değerlendirilen belirtilerin en az orta şiddette olması ve belirtilerde < 20 azalma olması;
- Standardize ölçeklerle (örn., SOFAS) değerlendirilen işlevsellikte en az orta şiddette bozukluk olması

Tedaviye direncin değerlendirilmesinde bu bilgiler mevcut değilse, hasta/bakım veren ve hekimin kanısına göre tedavinin belirtiler ve işlevsellik üzerinde anlamlı bir düzelmeye yol açmaması tedaviye direnç olarak alınabilmektedir.

Tedavinin ilk 1 yılında ortaya çıkan dirence erken başlangıçlı, tedavinin başlangıcından sonraki 1-5 yıl arasında ortaya çıkan dirence orta başlangıçlı, tedavinin başlangıcından 5 yıl sonra ortaya çıkan dirence ise geç başlangıçlı direnç denilmektedir (67).

Kalıcı semptomlar negatif veya bilişsel alanda olabilse de, pozitif semptomların kalıcılığı genellikle TRS'nin tanımlayıcı özelliklerinden biridir (66, 67). Direnci değerlendirmede, gerçek dirençli hastaları “yalancı direnç”lilerden ayırt etmek de oldukça önemlidir. Bu anlamda antipsikotik tedavinin yeterliliği, yeterli plazma seviyesine ulaşp ulaşmadığı, tedaviye uyum ve yanlış teşhis gibi faktörler her zaman akılda tutulmalıdır (68). TRS'nin erken teşhisi, TRS için onaylanmış tek antipsikotik ilaç olan klozapinin erken denenmesine ve daha iyi bir hastalık seyrine izin verebilir (68). Tedaviye dirençli hastaların %40 kadarında klozapine bile yanıt alınamamakta, bu hastalarda elektrokonvulsif terapi ile fayda sağlanabilmektedir (69, 70).

Tedavi direncinin belirleyicileri olarak; düşük hastalık öncesi işlevsellik, düşük eğitim seviyesi, ilk psikotik ataktan başlayan negatif belirtiler, komorbid madde kullanımı, erken

başlangıç yaşı, erken yanıt eksikliği, tedaviye uyumsuzluk ve tedavi edilmemiş psikoz süresinin uzunluğu gibi faktörler tanımlanmıştır (71).

TRS'yi açıklamada iki ana hipotez bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan süreklilik hipotezi, daha şiddetli patofizyolojinin tedaviye yanıtta azalmaya yol açtığını öne sürerken, ikincisi olan kategorik hipotez ise, TRS hastalarının tedaviye yanıt veren şizofreniden temel olarak farklı bir patofizyolojiden muzdarip olduğunu varsayar (72).

TRS hastaları ile tedaviye yanıt veren şizofreni hastaları arasında altta yatan biyolojik farklılıklar olabilir. TRS'nin biyolojik temeli için mevcut hipotezler, dopaminerjik yolların işleyişindeki farklılıklara veya glutamat veya diğer nörotransmitter yollarındaki değişikliklere odaklanır (66). Şizofreni hastalarının hepsinin striatal hiperdopaminerjik aktivite göstermediği, TRS'li bazı hastaların normal dopamin regülasyonu ve hatta hipodopaminerjik aktivite gösterdiği, bu sebeple antidopaminerjik ilaçlar ile yanıt alınmadığı öne sürülmüştür (66, 73). Bu mekanizmaları anlamak, yeni tedavilerin geliştirilmesi yolunda önemli bir adımdır.

Nörogörüntüleme çalışmaları da TRS ve tedaviye yanıtı hastalar arasında farklılıklar tespit etmektedir. TRS olmayanlara kıyasla, TRS hastalarında kortikal kalınlıkta daha yaygın bir azalma mevcut olduğu bulunmuştur (74). Gri madde azalması ve frontotemporal bölgelerin perfüzyonu gibi bazı ölçütlerde, dirençli hastaların yanıt veren hastalara kıyasla daha ciddi anormallikler gösterdiği görülmektedir (75).

8.Şizofrenide Endofenotip Kavramı

Fenotip, genetik veya çevresel etkenlerin yarattığı özelliklerin gözlemlenebilir-erişilebilir yansımalarıdır. Ara (intermediate) fenotipler, karmaşık fenotiplerin mekanizma ile ilgili tezahürleri olarak tanımlanabilir. Kalıtsal olan ara fenotiplere ise endofenotipler denir. Endofenotipler ara fenotiplerin bir alt kümesi gibi düşünülebilir (76). Endofenotipler, klinik gözlemden ziyade laboratuvara veya ölçüme dayalı yöntemlerle değerlendirilen nicel, kalıtsal, trait ile ilgili defisitlerdir (77). Endofenotipler, şizofreni ve diğer yaygın karmaşık nöropsikiyatrik bozuklukların genomik ve nöral substratlarını anlayabileceğimiz güçlü bir nörobiyolojik platform sağlar (78). Genler, hücreler, devreler, nörobiliş ve işlevsel bozulma arasındaki "noktaları birleştirmek" ve kişiselleştirilmiş tedavi seçimi için de kritiktir (78). Gottesman ve Gould'a göre bir belirtecın endofenotip olarak kabul edilmesi için aşağıdaki kriterleri karşılaması gerekmektedir (79).

Tablo 3. Endofenotip Kriterleri (79)

1) Bir popülasyondaki bir hastalıkla ilişki olma
2) Kalıtsallık
3) Hastalık durumundan bağımsız olma
4) Ailesel ilişki (endofenotip, etkilenen bireylerin etkilenmeyen aile üyelerinde normal popülasyona kıyasla daha yaygındır)
5) Birlikte ayrışma (aynı kromozom üzerinde bulunan 2 veya daha fazla genin birbirlerine çok yakın fiziksel konumda olmaları nedeniyle birlikte iletimi)

Linscott ve Van Os, şizofreni veya şizofreni alt tiplerinin ampirik tanımlarının, sağlam araştırmalarla temellendirilmesi gerektiğini; psikoz, dezorganizasyon ve negatif semptomların yanı sıra genotiplerin ve endofenotiplerin de sınıflandırma kriterleri olarak dahil edilmesine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (80). Endofenotiplerin, DSM gibi karmaşık, heterojen fenomenolojik kavramlardan ziyade daha az sayıda gen tarafından kodlanan daha basit kalıtım modellerine sahip olduğu varsayılmıştır (81).

Şizofrenide endofenotip çalışmalarının yürütüldüğü iki büyük konsorsiyum vardır; Şizofreni Genetiği Konsorsiyumu (Consortium on the Genetics of Schizophrenia) ve Ara Fenotipler için Bipolar ve Şizofreni Ağı (The Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes).

Allen ve ark.'nın bir gözden geçirme çalışmasında şizofreni hastaları, birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller arasında incelenen tüm endofenotipler için anormallik yüzdeleri karşılaştırılmış, hastalarda akrabalarından, akrabalarda ise sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranlar saptanmıştır (81).

a.Endofenotip Örnekleri

- Şimdiye kadar çalışılan endofenotip adaylarından bazıları aşağıda listelenmiştir (81, 82).

<u>İlgili Endofenotip Alanı</u>	<u>Örnekler</u>
Yapısal ve işlevsel beyin anormallikleri	Ventriküler volüm, planum temporale hacmi veya yüzey alanı, superior temporal girus volüm, 2-geri görevi sırasında fMRI aktivasyonu
Duyusal işleme ve olaya ilişkin potansiyeller	Prepulse inhibisyon, P50, P300
Nöromotor anormallikler	Göz hareketi ile takip, sakkadik göz hareketleri, el yatkınlığı, <u>silik belirtiler</u>
Nöropsikolojik ölçümler	Wisconsin kart eşleme testi, sürekli performans görevi, görsel-uzamsal gecikmeli yanıt, California sözel öğrenme testi, sosyal bilişsel ölçümler
Fizyolojik anormallikler	Anormal niasin yanıtı
Minör fiziksel anormallikler	Dismorfoloji
Retina bulguları	Retina sinir lifi tabakasında incelme

9.State / Trait (Durum / Özellik) Belirteci Ne Demektir?

Trait belirteci, psikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde öncül, muhtemelen nedensel bir rol oynayan davranışsal ve biyolojik süreçlerin özelliklerini temsil ederken, state belirteci durumsal ve geçici olabilen bir belirteçtir (83). Klinik psikiyatride trait biyobelirteçleri endofenotip modeline dahil edilmiştir.

10.Şizofrenide Motor Anormallikler

Günümüzde ruh sağlığı araştırmalarında motor disfonksiyon nispeten ihmal edilen bir alandır. Motor anormallikler, sanrılar, halüsinasyonlar veya yapısal düşünce bozukluğu gibi şizofreni semptomlarından fenotipik olarak daha az karmaşık ve nesnel olarak daha ölçülebilir görünmektedir (84).

Şizofrenide, birincil ve antipsikotik tedavilere ikincil motor anormallikler saptanabilmektedir. Hiç ilaç kullanmamış ilk epizod hastaların %66'sında ve kronik olarak ilaç kullanan hastaların %80'inde en az bir motor belirti bildirilmiştir (85). Birincil motor anormallikler terimi, spontan ve ilaçtan bağımsız motor fenomenleri ifade eder (85, 86). Nöroleptik ilaçların kullanıma girmesi ile birincil motor anormalliklerin varlığı sorgulanmış olsa da, hiç ilaç kullanmamış hastalarda bu bulgulara rastlandıkça sıklığının hiç de az olmadığı görülmüştür. Daha önce ilaç kullanmamış hastalar arasında yapılan çalışmalar, birincil motor anormalliklerin altta yatan patofizyolojiyle ilişkili endojen bir özellik olabileceğini göstermiştir (87, 88). Antipsikotik ilaçların ise, ilaca bağlı motor anormalliklere sebep olmanın yanı sıra, önceden var olan motor anormallikleri iyileştirebildiği, kötüleştirebildiği veya değiştirmeden bırakabildiği gösterilmiştir (7, 89, 90).

Birincil motor anormallikler geniş bir yelpazeyi içerir ve 4 grupta ele alınabilir: 1) distoni, akatizi, diskinezi gibi anormal istemsiz hareketler, 2) spontan parkinsonizm, 3) katatoni fenomeni ve 4) nörolojik silik belirtiler (84). Motor anormalliklerden katatoni, hipokinetik veya hiperkinetik olabilen hareket bozukluklarının yanı sıra duygulanım ve irade bozukluğu gibi karmaşık davranışlarla da karakterize bir nöropsikiyatrik sendromdur (91). Distoni, akatizi ve diskinezi hiperkinetik; parkinsonizm ise hipokinetik ekstrapiramidal belirtilerdendir. Nörolojik silik belirtiler ise, lokalize olmayan minör motor ve duysal anormalliklerdir. Diğerlerinin aksine nörolojik silik belirtiler, ancak nörolojik muayene ile saptanabilmekte, bu nedenle klinik uygulamada genellikle değerlendirilmemektedir (7).

Nörogelişimsel bozuklukları olan kişilerde motor disfonksiyon yaygın olarak bulunur. Hamilelik ve perinatal dönemler sırasında beyin hasarları veya işlev bozukluklarının veya genetik / epigenetik faktörlerin sonuçları olarak nörogelişimde sapmalar, bu motor anormalliklerin psikozen başlangıcından çok önce ortaya çıkmasında rol oynayabilir (7). Bu durum, motor anormalliklerin şizofreninin aşkar hale gelmesinden önceki dönemlerde de tespit edilebileceği anlamına gelir. Motor anormalliklerin klinik seyir üzerindeki prognostik rolünü

anlamaya yönelik çalışmalar mevcuttur. Klinik olarak yüksek psikoz riski taşıyan bireyler, ilk epizod psikoz hastaları ve kronik şizofreni hastalarından oluşan 23630 katılımcıyı içeren 68 boylamsal çalışmanın dahil edildiği bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, yüksek motor anormallik seviyelerinin, özellikle de nörolojik silik belirti, parkinsonizm ve diskinezinin semptomatoloji ve işlevsellikte zamanla kötüleşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (92). Gelecekte motor anormalliklerin araçsal ölçümlerinin psikozda tespit, erken müdahale ve tedavi stratejilerini artırması beklenmektedir (92).

Yapılan sistematik derlemelerde şizofreni hastalarında spontan diskinezi için %9-13, spontan parkinsonizm için ise %17-25 arası yaygınlık oranları saptamışlardır (7, 93). Kronik şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada diskinezisi olan hastaların daha fazla negatif belirti ve daha fazla bilişsel bozulmaya sahip olduğu gösterilmiştir (94).

2011 yılında uzmanlar tarafından RDoC'a "Motor Sistemler" alanının da eklenmesi tavsiye edilmiştir. Bunun üzerine 2016'da mental bozukluklar ile duyuşal-motor işlevler arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik veri toplamak üzere çalıştay oluşturulmuştur (95). Çalışmalar neticesinde Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH), 2019'da RDoC çerçevesine "duyuşal-motor sistemler" alanını eklemiştir. Uzunlamasına ampirik araştırmalar, motor anormalliklerin psikoz için önemli bir tahmin edici nörogelişimsel biyobelirteç olabileceğine dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır (95).

a.Nörolojik Silik Belirtiler (NSB)

Nörolojik anormallikler; temel motor, duyuşal ve refleks alanlarındaki bozulmalarla seyreden "sert" belirtiler ve motor kontrol ve duyuşal entegrasyonda bozulmalarla seyreden "yumuşak" veya "silik" belirtiler olarak ikiye ayrılabilir. Şizofreni hastalarında sert belirtiler bulunmazken silik belirtilerin mevcudiyeti pek çok araştırmada gösterilmiştir (13, 96, 97). NSB, erken gelişim döneminde normal olarak kabul edilen, ancak daha sonraki yıllarda ortaya çıktığında veya sürdüğünde anormal olarak kabul edilen minör motor ve duyuşal anormalliklerdir (96). Bu belirtiler, belirli bir beyin bölgesinde bozulma ile ilişkilendirilemeyen veya nörolojik bir sendromun parçası olduğuna inanılmayan, lokalize olmayan, beyin ağ bağlantılarındaki düzensizliklerle ilişkili nörolojik anormallikler olarak tanımlanır (6). NSB'nin temel olarak bütünleştirici duyuşal işlev, motor koordinasyon ve karmaşık motor hareketlerin sıralanması alanlarını yansıttığı kabul edilir (97). Duyuşal entegrasyonun parietal lob ile, motor

koordinasyonun frontal lob ve serebellum ile, karmaşık motor hareketlerin sıralanmasının prefrontal lob ile, primitif reflekslerin ise frontal lob ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (6).

Şizofrenide olduğu gibi DEHB’de (98), obsesif kompulsif bozuklukta (99), bipolar bozuklukta (100) ve otizmde (101) de NSB gözlemlenmiştir. Kesitsel çalışmalarda ve izlem çalışmalarında şizofreni hastaları; obsesif kompulsif bozukluk, alkol-madde kötüye kullanımı, bipolar bozukluk, şizofreni dışı psikoz ve duygudurum bozuklukları olan hastalardan daha fazla NSB göstermiştir (6).

NSB’yi değerlendirmede, Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (Neurological Evaluation Scale, NES) (102), Heidelberg Ölçeği (97) ve Cambridge Nörolojik Envanteri (103) gibi yapılandırılmış araçlar kullanılmaktadır.

NSB, psikozun ilk atağının başlangıcından çok önce ortaya çıkabilir (7) ve şizofrenide NSB’nin varlığı, hastalığın tüm evrelerinde belgelenmiştir. Tedavi öncesi dönemde de NSB’nin saptandığı bilinmektedir, dolayısıyla antipsikotik ilaç yan etkisini temsil etmeleri olası değildir (41). Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında NSB’nin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanmıştır (8). Bu bağlamda NSB’nin bir endofenotip adayı olabileceği gündeme gelmiştir. Yapılan birçok çalışmada yaş ile NSB arasında bir ilişki bulunmamıştır (104, 105). Bu durum NSB’nin trait bir fenomen olduğunu destekler nitelikte bir bulgudur. Yakın zamana kadar, NSB bir endofenotip veya bir trait fenomeni olarak kabul edilse de (106), geçtiğimiz yıllarda araştırmacılar NSB ölçümlerinde klinik seyir sırasında dalgalanmalar tespit etmişlerdir (107). İlk epizod veya remisyon seyri olan hastalarda zamanla NSB’de azalma görülürken, kronik hastalarda kötüleşme bulunabilir (108), aynı zamanda ilaç yanıtı ile NSB’nin iyileşmesi arasında bir ilişki de saptanmıştır (106). Bütün bunlar bir arada değerlendirildiğinde, NSB’nin state / trait ikilemi halen tartışılmaktadır. NSB’nin zayıf premorbid uyumla da ilişkisi gösterilmiştir (109).

(1).Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi

NSB ile negatif belirtilerin ilişkisi birçok kez çalışılmıştır. Psikoz için yüksek riskli (UHR) 33 birey ve 35 sağlıklı kontrolden oluşan uzunlamasına bir çalışma 0. ve 12. aylarda NSB’yi değerlendirmiş, UHR grubunda NSB’nin negatif belirtilerdeki artışı öngördüğü bulunmuştur (9). Bu gözlem, nörolojik belirteçlerin, hastalığın seyrini yönlendiren altta yatan mekanizmaları yansıttığını düşündürmektedir (9).

Uzunlamasına bir izlem çalışmasında, NSB'nin hastalığın ilk 4 yılı boyunca negatif belirtilerle paralel seyrettiği ve kalıcı silik belirtilerin kalıntı negatif belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Buchanan ve ark. defisit sendromu olan hastalarda NES Duyusal Entegrasyon alt ölçeğinde önemli ölçüde daha fazla bozukluk saptamışlardır (11). Tiriyaki ve ark. defisit sendromu olan şizofreni hastalarında tüm NES alt ölçeklerinde daha şiddetli bozulma saptamışlardır (110). Negatif belirtiler en sık olarak frontal (karmaşık motor hareketlerin sıralanması) ve parietal (duyusal entegrasyon) nörolojik belirtilerle ilişkili görünmektedir (6). NSB ile negatif belirtiler arasında ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur (15, 16).

(2).Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi

Bilişsel ve motor işlevler hem bazal ganglionlar hem de serebellar-subkortikal devreler tarafından kontrol edilir (111). Serebellumun farklı bölgelerinden orijin alan beyin devrelerindeki fonksiyon kusuru, hem bilişsel hem motor alanda defisitlere yol açabilir (111). Erken motor işlev bozuklukları, ilerleyen yıllardaki bilişsel performansı öngörebilir (12). Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada daha fazla NSB'nin, dikkat ve bellek işlevlerinde daha ciddi bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13). Bir çalışmada, NES Duyusal Entegrasyon alt ölçeği, nöropsikolojik test performansının en sık yordayıcısı olarak bulunmuştur (112). NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması alt ölçeği puanlarının yürütücü işlevlerle ilişkili olduğunu bulan bir çalışma mevcuttur (113). Altta yatan mekanizma, karmaşık motor hareketlerin sıralanması ve yürütücü işlev performansının, frontal veya prefrontal beyin alanlarındaki nöronal bağlantıların aracılık ettiği süreçlerden önemli ölçüde etkilenmesi ile ilişkili olabilir (113).

21 kronik şizofreni hastası ile yapılan 7 yıl ara ile NSB'nin ölçüldüğü bir izlem çalışmasında, Motor Koordinasyon alt ölçeği puanlarında önemli artışlar saptanmış, başlangıçtaki yürütücü işlev bozukluklarının (bilişsel esneklik ve sözel akıcılık), takipte NSB artışının anlamlı yordayıcıları olduğu gösterilmiştir (107).

(3).Tedaviye Dirençli Şizofrenide Nörolojik Silik Belirtiler

Antipsikotik tedaviye yanıtı ve dirençli şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada NES Toplam ve neredeyse tüm alt ölçeklerde tedaviye dirençli olanlarda daha yüksek puanlar elde edilmiştir (14). Tedaviye dirençli ve yanıtı şizofreni hastalarında hastalık şiddetinin belirleyicilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında

NSB fazlalığıyla hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmış, fakat bu korelasyon tedaviye yanıtı grupta saptanmamıştır (114). NSB'nin düşük sosyal işlevsellikle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). Düşük sosyal işlevselliğin, aynı zamanda TRS hastalarında tedaviye yanıtı olanlara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (116).



V-Gereç ve Yöntem

A-Çalışmanın Deseni

Çalışma vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir.

B-Örnekleme

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ayaktan takipli, DSM-5'e göre şizofreni tanısı konulmuş 60 hasta dahil edilmiştir. Şizofreni tanısı alan hastalar 30'u tedaviye yanıtı ve 30'u tedaviye dirençli hasta olmak üzere yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından eşleştirilmiş iki gruptan oluşmaktadır. Bu hastaların 37 sağlıklı biyolojik kardeşi ve hasta katılımcılarla yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol de çalışmaya alınmıştır. Toplamda 127 katılımcı çalışmaya alınmıştır. Araştırmanın işleme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

➤ İşleme kriterleri:

1.Tüm katılımcılar için;

- 18-65 yaş arasında olmak
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak

2.Antipsikotik tedaviye yanıtı şizofreni hastaları için;

- DSM-5'e göre şizofreni tanısı almış olmak
- Antipsikotik tedavi sonrası standardize ölçeklerle (örn., PANSS, BPRS) değerlendirilen belirtilerde $\geq$ %20 azalma ve standardize ölçeklerle değerlendirilen işlevsellikte hafif şiddetten fazla olmayan bozulma, bu bilgiler yoksa hasta/bakım veren ve hekimin kanısına göre tedavinin belirtiler ve işlevsellik üzerinde anlamlı bir düzelmeye yol açması
- En az 3 ay süresince mevcut tedavisi ile stabil bir hastalık seyrine sahip olmak

3. Antipsikotik tedaviye dirençli şizofreni hastaları için;

- DSM-5'e göre şizofreni tanısı almış olmak
- Antipsikotik tedaviye direnç kriterlerini karşılamış olmak (≥ 80 tedavi uyumunun sağlandığı, her biri için terapötik dozda ≥ 6 hafta süren, günde ≥ 600 mg klorpromazine eşdeğer dozda, ≥ 2 farklı antipsikotik ilaç kullanılan tedavi epizoduna rağmen; standardize ölçeklerle (örn., PANSS, BPRS) değerlendirilen belirtilerde < 20 azalma ve standardize ölçeklerle değerlendirilen işlevsellikte en az orta şiddette bozulma olması, bu bilgiler yoksa hasta/bakım veren ve hekimin kanısına göre tedavinin belirtiler ve işlevsellik üzerinde anlamlı bir düzelmeye yol açmaması)
- En az 3 ay süresince mevcut tedavisi ile stabil bir hastalık seyrine sahip olmak

➤ Dışlama kriterleri:

- Okuma-yazma bilmeme
- Başka bir tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklar
- Ağır tıbbi hastalıklar (nörolojik, neoplastik, enfeksiyöz hastalıklar gibi)
- Son 3 aydır madde kullanım bozukluğu öyküsünün olması
- NSB ile ilişkili olabilecek zeka geriliği, obsesif kompulsif bozukluk, otizm veya DEHB tanıları olması
- Major motor bozukluklar (katatoni, major diskinezi, major distoni gibi)
- 30 dakikadan uzun süren ve bilinç kaybına sebep olan kafa travması öyküsü olması
- Bilinen zor doğum öyküsü olması

Biyolojik kardeşler ve sağlıklı kontroller için yukarıdaki dışlama kriterlerine ek olarak kişinin güncel psikiyatrik tanısı olmaması, yaşam boyu psikotik bozukluk tanısı olmaması, sağlıklı kontroller için 1. ve 2. derece akrabalarında psikotik bozukluk öyküsü olmaması kriterleri de aranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Şizofreni tanısı, hastaların dosya ve/veya epikriz kayıtlarından netleştirilmiş ve emin olunamayan durumlarda DSM-5'e uygun klinik görüşme aracılığıyla tanı doğrulanmıştır.

Şizofreni tanılı tüm hastalara belirti şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS), Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (SNS), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAF) ve Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (CGI-s) uygulanmıştır. Hastaların premorbid işlevselliklerinin değerlendirilmesi amacıyla Premorbid Uyum Ölçeği-çocukluk çağı (PAS) uygulandı. Hastaların bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla İz Sürme Testi A ve B, Rakam Sembol Kodlama Testi, İleri ve Geri Sayı Menzili Testi uygulandı. Hasta grupta major motor bozuklukların değerlendirilmesi ve dışlanması yönelik Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS), Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS) uygulandı. Tüm katılımcılara nörolojik silik belirtilerin değerlendirilmesi amacıyla Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES) uygulandı. Biyolojik kardeşler ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılar için GAF puanları da kayıt edildi.

C-Araçlar

1.Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından oluşturulmuş, katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, el dominansı, anne-babanın akraba evliliği olup olmaması gibi bilgilerin kayıt edildiği yarı yapılandırılmış görüşme formudur.

2.Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS)

BPRS, şizofreni hastalarında psikopatolojiyi değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biridir. 1962 yılında Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir (117). Çalışmamızda BPRS'nin genişletilmiş 24 maddelik versiyonu kullanılmıştır. 1'den 14'e kadar olan maddeler hastanın ifadesine göre değerlendirilir. Bunlar arasından 7., 12. ve 13. maddeler ve de 15'ten 24'e kadar olan maddeler hastanın ifadelerinin yanı sıra gözlemlenen davranış da dikkate alınarak puanlanır. Sorgulanan belirti hastada yoksa 1 olarak puanlanır. 2 çok hafif, 7 çok ağır patolojiyi yansıtmaktadır. İki puan arasında kalındığında yüksek olan puan işaretlenmelidir. Çalışmamızda Dazzi ve ark.'nın meta-analizinde belirlenen şekilde BPRS Pozitif alt ölçeği de değerlendirmede kullanılmıştır (118).

3.Kısa Negatif Belirti Ölçeği (Brief Negative Symptom Scale - BNSS)

Kirkpatrick ve ark. tarafından 2011 yılında geliştirilmiştir (119). Bu ölçme aracı şizofreni ve ilişkili bozukluklardaki negatif bulguların şu anki şiddet düzeyini ölçmek için tasarlanmıştır. Anhedoni, normal sıkıntı hissinin eksikliği, asosyallik, avolüsyon, künt affekt ve aloji şeklinde altı alt ölçeğe bölünmüş 13 maddelik bir ölçektir. Beş negatif belirti alanının yanı sıra, bireyin normal sıkıntı yaşama becerisini sorgulayan bir madde “normal sıkıntı hissinin eksikliği” alt ölçeğini oluşturmuştur. Diğer negatif belirti ölçeklerinden farklı olarak anhedoni alt ölçeğinde hem tüketim hem de beklentisel anhedoni değerlendirilmektedir. Bunun yanı sıra anhedoni, asosyallik ve avolüsyon alt ölçeklerinde kişinin bu alanlardaki davranışı ve içsel deneyimi ayrı ayrı puanlanmaktadır. Eğitimli bir klinisyen, ölçeği önerilen yoklama soruları da dahil olmak üzere yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme yoluyla uygular. Değerlendirmeler için zaman çerçevesi bir haftadır. Her bir madde 0 ile 6 arası bir puan olarak derecelendirilir; 0 normal, 6 ise şiddetli belirti varlığına işaret eder. Ölçeğin toplam skoru 0 ile 78 arasında yer alabilir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Polat ve ark. tarafından yapılmıştır (120).

4.Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (Self Evaluation of Negative Symptoms Scale - SNS)

Dollfus ve ark. tarafından 2016 yılında geliştirilmiştir (121). SNS; sosyal çekilme, azalmış duygusal aralık, aloji, avolüsyon ve anhedoni şeklinde beş alt ölçekten oluşan 20 maddelik bir öz değerlendirme anketidir. Beş alt ölçeğin tamamı dört madde içermektedir. Hasta ölçeği geçtiğimiz haftayı göz önüne alarak, tamamen katılıyorum (2), biraz katılıyorum (1) veya kesinlikle katılmıyorum (0) şeklinde puanlar. Toplam puan, 0 (negatif semptom yok) ile 40 (ciddi negatif semptom) arasında değişen bir puandır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Polat ve ark. tarafından yapılmıştır (122).

5.İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (Global Assessment of Functioning - GAF)

Hastalarda klinik gidişi izlemede kullanılan genel bir ölçektir. Psikolojik, sosyal ve mesleki işlevselliği içeren ölçek, hekim tarafından hasta ve yakınlarından alınan bilgiler ışığında 1 ile 100 arasında derecelendirilir. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından geliştirilmiştir.

6.Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (Clinical Global Impression-severity Scale - CGI-s)

CGI, hastalığın şiddetini, tedavi ile düzelmeyi ve yan etki şiddetini değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Psikiyatrik bozuklukların klinik seyrini değerlendirmek amacıyla Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (123). Hastalık şiddeti 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1: Normal, hasta değil, 2: Hastalık sınırında, 3: Hafif derece hasta, 4: Orta derecede hasta, 5: Belirgin derece hasta, 6: Şiddetli derece hasta, 7: En ağır derece hasta.

7.Premorbid Uyum Ölçeği-çocukluk çağı (Premorbid Adjustment Scale-childhood -PAS)

Cannon ve ark. tarafından 1982 yılında oluşturulmuştur (124). Şizofreni başlangıcından önce bireyin yaşamının çeşitli dönemlerinde gelişimsel hedeflere ulaşma derecesini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Premorbid dönem, psikiyatri hastanesine ilk yatıştan veya psikiyatrik temastan 6 ay önce sona eren dönem olarak tanımlanır. PAS, 4 ana alandaki işlevsellik düzeyini ölçer; sosyal erişilebilirlik-izolasyon, akran ilişkileri, çekirdek ailenin dışında işlev görme yeteneği ve yakın sosyal-cinsel bağlar kurma kapasitesi. 11 yaşa kadar olan dönem çocukluk, 12-15 yaş arası erken adolesan dönem, 16-18 yaş arası geç adolesan dönem, 19 ve üzeri yaş ise erişkinlik dönemini oluşturur. Çalışmamızda bütün hastalar için ortak olabilecek premorbid dönem olarak çocukluk çağı değerlendirmesi esas alınmıştır. Gerekli görüldüğünde hasta yakınlarından da o döneme ilişkin bilgiler edinilmiştir. PAS çocukluk çağı, 0 ile 6 arasında puanlanan 4 maddeden oluşmaktadır. Yayımlanmış çalışmalar, PAS için “sosyal” ve “akademik” olarak iki temel boyut tanımlamıştır (125). Çalışmamızda çocukluk çağı premorbid uyumunu değerlendirmede sosyallik ve çekilme ile akran ilişkileri maddeleri birlikte “sosyal” boyut; okul başarısı ve okula uyum maddeleri ise “akademik” boyut olarak ele alınacaktır. Carbon ve Correll’in yaptığı bir derlemede kötü hastalık gidişinin klinik öngörücüleri arasında premorbid uyum da yer almaktadır (126).

8.Bilişsel Test Bataryası

a.İz Sürme Testi A ve B (Trail Making Test A&B)

İz Sürme Testi nöropsikolojik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme aracıdır. A ve B bölümlerinden oluşmaktadır. A bölümünde bir kağıda 1’den 25’e kadar dağınık olarak yerleştirilmiş sayıların mümkün olan en kısa sürede ve hatasız bir şekilde sürekli bir çizgiyle birleştirilmesi gerekmektedir. B’de ise bir harf bir sayı ile birleştirilir. Testin A bölümü

görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise öncelikle çalışma belleği ve ikincil olarak set değiştirme yeteneği gibi yürütücü işlevleri yansıtmaktadır (127). Bazı oluşturulmuş alt test puanları (A+B, B-A, B/A) da mevcuttur (128). Çalışmalardan elde edilen bulgular, B-A değerinin yürütücü işlevlerin nispeten saf bir göstergesi olduğunu saptamıştır (127). Çalışmamızda hastaların A ve B bölümlerini kaç saniyede bitirdikleri ve de B-A değerlendirmeye alınacaktır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Türkeş ve ark. tarafından yapılmıştır (129).

b.Rakam Sembol Kodlama Testi (Digit Symbol Coding Test)

Rakam Sembol Kodlama Testi, bilgi işleme hızını ölçen bir bilişsel testtir. Testin anahtar kısmında 9 rakam 9 sembol ile eşleştirilmiştir. Hastadan 90 saniye süre içerisinde, dağınık olarak yerleştirilmiş rakam dizisinin altındaki boş kutucukları doğru semboller ile mümkün olan en hızlı şekilde doldurması beklenmektedir. Rakam Sembol Kodlama Testi, şizofrenide bilişsel bozuklukları değerlendirmede kullanılan “Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia” bataryasının bir parçasıdır (130). Bu test aynı zamanda Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeğinde de yer almaktadır (131).

c.İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (Digit Span Test Forward and Backward)

Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği 4. Baskısında (WAIS-IV) bulunan bir alt testtir (132). Sayı Menzili Testi, İleri ve Geri Sayı Menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. İleri Sayı Menzili basit dikkatin iyi bir ölçümüdür ve çoğu sağlıklı birey 7 ± 2 aralığı içinde performans gösterir. Geri Sayı Menzili ise çalışma belleğini ölçmede kullanılır. Geri Sayı Menzili, İleri Sayı Menzili Testi’nden genellikle iki puan düşüktür. Testin uygulamasında önce İleri sonra Geri Sayı Menzili Testi uygulanır. Sayılar saniyede bir rakam söylenecek şekilde okunur. Hastadan İleri Sayı Menzili’nde söylenen rakamları aynen tekrar etmesi beklenirken Geri Sayı Menzili’nde sondan başa doğru söylemesi beklenmektedir. Okunan rakam adedi birer birer artmaktadır ve rakam adedi aynı olan ikişer dize mevcuttur. Hasta bu dizelerin ikisini de bilemediğinde bir sonraki basamağa geçilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur.

9.Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (Neurological Evaluation Scale - NES)

Buchanan ve Heinrichs tarafından 1989’da geliştirilmiştir (102). Ölçek, “duyusal entegrasyon” (grafestezi, stereognozi, işitsel-görsel bütünleştirme, söndürme, sağ-sol

kariştırma), “motor koordinasyon” (burun topuk yürüyüşü, hızlı değişen hareketler [disdiadokokinezi], parmak-başparmak oppozisyonu, parmak burun testi), “karmaşık motor hareketlerin sıralanması” (yumruk halka testi, yumruk kenar avuç içi testi, ozeretski testi, ritim vuruş testi B) ve “diğer belirtiler” (romberg testi, kol ve ellerdeki hareketler, tremor, 5 dakikalık bellek, 10 dakikalık bellek, ritim vuruş testi A, ayna hareketi, sinkinezi, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, glabella refleksi, snout refleksi, yakalama refleksi ve emme refleksi) olmak üzere dört farklı işlevsel alandaki bozukluğu değerlendirmektedir (102). 26 maddelik bir ölçektir. Snout ve emme refleksi dışındaki her madde 0-2 arasında puanlanır (0= bozukluk yok, 1= hafif bozukluk, 2= belirgin bozukluk). Snout ve emme refleksi 0 ya da 2 olarak puanlanır. Kol ve ellerdeki hareketler, tremor, stereognozi, grafestezi, yumruk halka testi, yumruk kenar avuç içi testi, hızlı değişen hareketler, parmak-başparmak oppozisyonu, ayna hareketi, sinkinezi, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, parmak burun testi ve yakalama refleksi vücudun her iki yarısı için ayrı ayrı puanlanmaktadır. Bu ölçeğin optimal şartlarda uygulanabilmesi için her katılımcı aynı odada, aynı klinisyen tarafından, aynı gereçler kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçeğin süresi 30-40 dakika olarak belirlenmiştir. Bu lek biyolojik parametreleri ölçtüğünden dolayı kültürler arasında farklılık göstermemektedir. Bu sebeple Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasına gereksinim duyulmamaktadır.

10.Motor Bozukluklar Test Bataryası

a.Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme leği (Simpson-Angus Scale - SAS)

Simpson ve Angus tarafından 1970 yılında geliştirilmiştir (133). 10 maddeli bir ölçektir. Klinikte antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal belirtileri değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçektir. Rijidite, tremor, glabella refleksi ve salivasyon gibi belirtileri sorgular. 0 ile 4 arasında puanlanır.

b.Barnes Akatizi Değerlendirme leği (Barnes Akathisia Rating Scale)

Akatizi, esas olarak antipsikotik ilaçlarla birlikte görülen bir motor huzursuzluk sendromudur. Bu lek, Barnes tarafından 1989’da geliştirilmiştir (134). Antipsikotik ilaç alan hastalarda akatizinin değerlendirilmesi için kullanılır. Akatizinin genel değerlendirmesi 0:yok ve 5:şiddetli akatizi arasında derecelendirilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik alışması Bayram ve ark. tarafından yapılmıştır (135).

c. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale - AIMS)

1976'da Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilmiş olan ölçek, antipsikotik tedavi alan hastalarda ortaya çıkan diskinezileri değerlendirme amacıyla geliştirilmiştir (136). Klinisyen tarafından derecelendirilen bir ölçektir. 12 maddeden oluşan ölçek orofasial, ekstremit ve trunkal bölge diskinezilerini değerlendirmektedir.

D-Güç Analizi (Power Analizi)

Gruplar arasında geniş etki büyüklüğünün (effect size=0,40) fark kabul edilmesi öngörülerek %95 power, alfa anlamlılık seviyesi 0,05 için örneklem büyüklüğü her grupta 28 kişi olarak hesaplanmıştır.

F tests - ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	= 0.40
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.95
	Number of groups	= 4
Output:	Noncentrality parameter λ	= 17.9200000
	Critical F	= 2.6886915
	Numerator df	= 3
	Denominator df	= 108
	Total sample size	= 112
	Actual power	= 0.9513019

Çalışmamız 30 tedaviye dirençli şizofreni, 30 tedaviye yanıtli şizofreni, 37 sağlıklı kardeş ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 127 katılımcı ile sonlandırılmıştır.

E-İşlemler

Çalışma Kasım 2021 – Kasım 2022 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.10.2021 tarih 559155 sayılı yazı ile Etik Kurul onayı alınmıştır. Tüm katılımcılara çalışmanın amacının

açıklandığı ve haklarının belirtildiği aydınlatılmış onam formu verilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

Kliniğimizde genel poliklinikte veya Psikotik Bozukluklar Araştırma Programı'nda (PAP) ayaktan takipli, bilinen şizofreni tanılı hastalar çalışma için çağırılmıştır. Tanıdan emin olunamayan durumlarda DSM-5'e uygun klinik görüşme aracılığı ile tanı doğrulandıktan sonra işleme kriterlerine uygun bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince toplam 65 hasta ile klinik görüşme yapılmış; 1'i görüşmeye devam etmek istemediği için, 2'si nörolojik değerlendirme ölçeğini uygulamayı engelleyecek major motor bozukluk tespit edildiği için, 1'i geçirilmiş beyin tümörü öyküsü olduğu için, 1'i ise ortopedik sorunlarından dolayı çalışmaya alınmamıştır. Toplamda 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Bir hastanın görüşmesi yaklaşık 80 dakika sürmüştür. İhtiyaç duyulması halinde ara verilmiştir. Hastalar tedaviye yanıtı ve tedaviye dirençli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların tamamı antipsikotik tedavi altındadır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 1 hasta sadece 1. kuşak, 5 hasta hem 1. kuşak hem 2. kuşak, geri kalan 54 hasta ise sadece 2. kuşak antipsikotikler kullanmaktadır. Toplamda 26 hasta klozapin tedavisi almakta, 18 hasta ise uzun etkili bir depo antipsikotik kullanmaktadır. Kullanılan antipsikotik ilaç dozları Leucht ve ark.'nın önerilerine uygun şekilde olanzapin eşdeğer dozuna çevrilmiştir (137).

Çalışmaya alınan 60 şizofreni hastasının sağlıklı biyolojik kardeşi olan bireyler de görüşmeye çağırılmıştır. 6 hasta tek çocuk idi. 5'inin kardeşi şehir / yurt dışında yaşaması sebebiyle gelemedi. 3 hastanın kardeşi randevu verilmesine karşın randevusuna gelmedi. 4 hastanın kardeşi yoğun çalışma hayatı sebebiyle gelemeyeceğini belirtti. 4 hastanın kardeşi çalışmanın kendilerine doğrudan bir fayda sağlamayacağı gerekçesiyle gelmek istemediğini belirtti. 1 hasta ise kardeşlerinin bu çalışmaya katılmak üzere aranmaması talebinde bulunduğu için kardeşleri çağırılmamıştır. Toplamda 37 kardeş çalışmaya alınmıştır. Kardeşlerin görüşmesi yaklaşık 35 dakika sürmüştür.

Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara duyuru yoluyla ulaşılmıştır. Katılımcıların işleme ve dışlama kriterlerinin sorgulanmasının ardından uygun bulunan 30 kişi çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrollerin görüşmesi yaklaşık 35 dakika sürmüştür.

F-İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım koşulunu değerlendirmede histogram grafikleri ve >50 kişi için olan sonuçlar için Kolmogorov-Smirnov, 50 ve altı kişi için olan sonuçlar için Shapiro-Wilk normallik test istatistikleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA testi ile, koşul sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Nonparametrik testte alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlanmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, koşul sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. Gruplarda oranların karşılaştırması Ki-Kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

VI-Bulgular

A-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler

Hasta grubu 42 erkek 18 kadından, kardeş grubu 16 erkek 21 kadından, kontrol grubu ise 21 erkek 9 kadından oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 35,6 (SS=11,3), kardeş grubunun yaş ortalaması 35,1 (SS=11,6), kontrol grubunun yaş ortalaması 35,2 (SS=9,1)'dir ve üç grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,973$). Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında eğitim süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,278$). Hasta, kardeş ve kontrol gruplarının cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, askerlik durumu, tıbbi eş tanı oranlarında ve BMI ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,018$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,023$ $p<0,001$). Sosyodemografik verilere ilişkin karşılaştırmalar Tablo 4a'da gösterilmektedir.

Tablo 4a. Sosyodemografik Verilerin Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

		Hasta Grup (n=60)	Kardeş Grup (n=37)	Kontrol Grup (n=30)	p
Yaş		35,6±11,3	35,1±11,6	35,2±9,1	0,973*
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	18-65 (35)	18-63 (34)	18-55 (36)	
Cinsiyet n (%)	Erkek	42 (70,0)	16 (43,2)	21 (70,0)	0,018 ^Ø
	Kadın	18 (30,0)	21 (56,8)	9 (30,0)	
Eğitim Süresi		12,7±3,6	13,3±3,7	12,0±4,0	0,278 [#]
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	5-18 (13,5)	5-18 (14)	5-18 (12)	
Medeni durum n (%)	Bekar	52 (86,7)	24 (64,9)	10 (33,3)	<0,001 ^Ø
	Evli	5 (8,3)	13 (35,1)	20 (66,7)	
	Boşanmış	3 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Çalışma durumu n (%)	Çalışıyor	20 (33,3)	29 (78,4)	23 (76,7)	<0,001 ^Ø
	Çalışmıyor	28 (46,7)	3 (8,1)	4 (13,3)	
	Ev hanımı	5 (8,3)	2 (5,4)	2 (6,7)	
	Emekli	4 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Öğrenci	3 (5,0)	3 (8,1)	1 (3,3)	

Askerlik durumu n (%)	Yapmış	12 (28,6)	14 (87,5)	18 (90,0)	<0,001 ^Ø
	Yapamamış-Muaf	24 (57,1)	0 (0,0)	1 (5,0)	
	Yaşı gelmemiş	6 (14,3)	2 (12,5)	1 (5,0)	
Gelir durumu n (%)	İyi	4 (6,7)	6 (16,2)	8 (26,7)	0,091 ^Ø
	Orta	39 (65,0)	25 (67,6)	16 (53,3)	
	Düşük	17 (28,3)	6 (16,2)	6 (20,0)	
BMI		29,3±6,1	25,1±4,8	25,2±3,8	<0,001 [#]
Ort.±SS Min-Maks (Medyan)		16,1-44,1 (29,1)	18,5-38,7 (24,7)	18,2-38,1 (24,7)	
Sigara Adet		24,3±15,1	16,9±9,5	15,0±6,1	0,202 [#]
Ort.±SS Min-Maks (Medyan)		5-60 (20)	4-30 (20)	5-20 (20)	
Sigara kullanımı n (%)	İçmiyor	35 (58,3)	28 (75,7)	22 (73,3)	0,187 ^Ø
	İçiyor	18 (30,0)	7 (18,9)	8 (26,7)	
	Bırakmış	7 (11,7)	2 (5,4)	0 (0,0)	
Psikiyatrik eş tanı n (%)		7 (11,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	0,074 ^Ø
Tıbbi eş tanı n (%)		11 (18,3)	5 (13,5)	0 (0,0)	0,023 ^Ø

^ØKi Kare Testi *Oneway ANOVA [#]Kruskal Wallis SS=standart sapma n=sayı BMI=Beden Kitle İndeksi

Kardeş grubunun kadın cinsiyet oranı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,009). Hasta grubunda bekar olma oranı kardeş ve sağlıklı kontrol grubuna göre, kardeş grubunda bekar olma oranı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p=0,002 p<0,001 p=0,010). Hasta grubunda askerlik durumu “yapamamış-muaf” olma oranı ve BMI ortalaması kardeş ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (hepsi için p<0,001) (Tablo 4b).

Tablo 4b. Sosyodemografik Verilerin İkili Gruplarda Karşılaştırılması

	Hasta vs. Kardeş	Hasta vs. Kontrol	Kardeş vs. Kontrol
	p	p	p
Cinsiyet ^Ø	0,009	1,000	0,029
Medeni durum ^Ø	0,002	<0,001	0,010
Çalışma durumu ^Ø	<0,001	0,001	0,825
Askerlik durumu ^Ø	<0,001	<0,001	0,769

Tıbbi eş tanı ^ø	0,534	0,090	0,060
BMI [¥]	<0,001	0,001	0,677

^øKi Kare Testi [¥]Mann Whitney U Testi - Bonferroni Düzeltmesi p<0,017

B-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Klinik Değişkenler ve Nörolojik Silik Belirtiler

GAF puanı ortalamaları hasta grubunda 60,3 (SS=12,7), kardeş grubunda 80,8 (SS=6,4) ve kontrol grubunda 82,6 (SS=5,5) şeklindedir. NES Toplam puanı ortalamaları hasta grubunda 11,88 (SS=6,48), kardeş grubunda 6,97 (SS=5,61) ve kontrol grubunda 2,5 (SS=1,94) olarak bulunmuştur. Hasta, kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının GAF puanı, NES Toplam puanı ve tüm alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tüm karşılaştırmalar p<0,001) (Tablo 5a).

Tablo 5a. GAF ve NES Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

	Hasta (n=60)	Kardeş (n=37)	Kontrol (n=30)	
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	p [#]
GAF Puanı	60,3±12,7 35-85 (60)	80,8±6,4 58-95 (80)	82,6±5,5 70-90 (82)	<0,001
NES Toplam	11,88±6,48 1-24 (12,5)	6,97±5,61 0-21 (6)	2,50±1,94 0-7 (2,5)	<0,001
Duyusal Entegrasyon	2,90±2,38 0-8 (3)	1,84±1,82 0-6 (1)	0,73±0,78 0-2 (1)	<0,001
Motor Koordinasyon	0,73±0,78 0-2 (1)	0,27±0,61 0-2 (0)	0,03±0,18 0-1 (0)	<0,001
Karmaşık Motor Har. Sıralanması	3,13±2,38 0-8 (2,5)	2,03±2,10 0-7 (1)	0,60±0,86 0-3 (0)	<0,001
Diğer Belirtiler	5,12±2,92 0-11 (5,5)	2,84±2,53 0-9 (3)	1,13±1,55 0-6 (0,5)	<0,001

[#]Kruskal Wallis SS=standart sapma n=sayı

Hastalarda GAF puanı ortalaması kardeş ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (her ikisi için p<0,001). Hasta grupta kardeşlere göre NES Toplam,

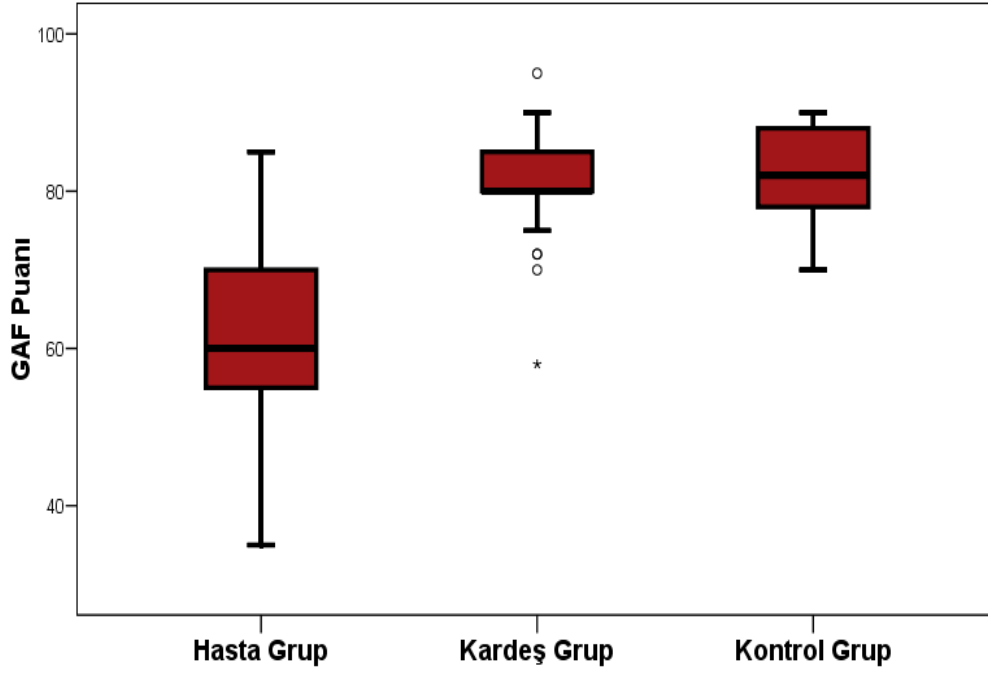
NES Motor Koordinasyon, NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması ve NES Diğer Belirtiler puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırasıyla; $p<0,001$ $p=0,001$ $p=0,015$ $p<0,001$). Hasta ve kardeş grubunda NES Duyusal Entegrasyon puanında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,032$). Kardeşlerde sağlıklı kontrol grubuna göre NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon, NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması ve NES Diğer Belirtiler puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (sırasıyla; $p<0,001$ $p=0,013$ $p=0,001$ $p=0,003$). Kardeşler ve sağlıklı kontroller arasında NES Motor Koordinasyon puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,049$). Hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre NES Toplam ve tüm alt ölçekler istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (hepsi için $p<0,001$) (Tablo 5b).

Tablo 5b. GAF ve NES Puanlarının İkili Gruplarda Karşılaştırılması

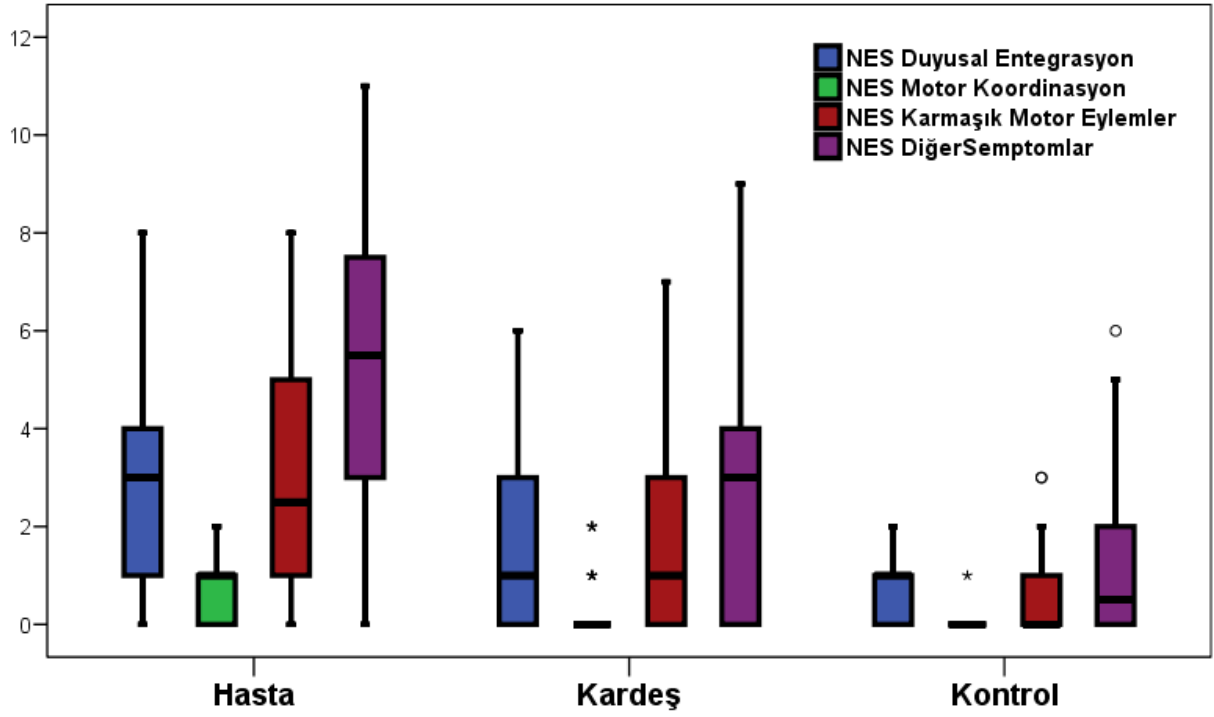
	Hasta vs. Kardeş	Hasta vs. Kontrol	Kardeş vs. Kontrol
	$p^{\text{§}}$	$p^{\text{§}}$	$p^{\text{§}}$
GAF Puanı	<0,001	<0,001	0,367
NES Toplam	<0,001	<0,001	<0,001
Duyusal Entegrasyon	0,032	<0,001	0,013
Motor Koordinasyon	0,001	<0,001	0,049
Karmaşık Motor Har. Sıralanması	0,015	<0,001	0,001
Diğer Belirtiler	<0,001	<0,001	0,003

[§]Mann Whitney U Testi - Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$

Şekil 2. GAF Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Kutu Grafiği



Şekil 3. NES Alt Ölçek Puanlarının Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Kutu Grafiği



C-Tedaviye Dirençli (TRS) ve Tedaviye Yanıtlı (Non-TRS) Hastalarda Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler

İki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (sırasıyla; $p=0,892$ $p=1$ $p=0,227$ $p=0,491$ $p=0,988$). TRS hastaların yatış oranı ve olanzapin eşdeğer dozu ortalaması non-TRS hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, geçen ay işlevsel olma oranı düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p<0,001$ $p=0,003$ $p=0,038$) (Tablo 6). TRS ve non-TRS hastalarda diğer sosyodemografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

TRS hastaların BPRS Toplam, BPRS Pozitif, BNSS Toplam, BNSS Künt Affekt, CGI-s puanı non-TRS hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, GAF puanı ve Geri Sayı Menzili Testi puanı düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p<0,001$ $p=0,002$ $p=0,035$ $p=0,032$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,026$) (Tablo 7). TRS ve non-TRS hastalarda çocukluktaki premorbid uyum açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,330$). Hastalarda diğer ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 6. TRS ve Non-TRS Hastalarda Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		Hasta Grup		
		Non-TRS (n=30)	TRS (n=30)	
		Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	p
Yaş		35,8±13,4 18-65 (33)	35,4±8,8 19-53 (35)	0,892*
Cinsiyet n (%)	Erkek	21 (70,0)	21 (70,0)	1,000 ⁰
	Kadın	9 (30,0)	9 (30,0)	
Eğitim Süresi		13,3±3,1 5-18 (14)	12,1±3,9 5-18 (12)	0,227
Medeni Durum n (%)	Bekar	27 (90,0)	25 (83,3)	0,744 ⁰
	Evli	2 (6,7)	3 (10,0)	
	Boşanmış	1 (3,3)	2 (6,7)	

Çalışma Durumu n (%)	Çalışıyor	11 (36,7)	9 (30,0)	0,259 ^Ø
	Çalışmıyor	11 (36,7)	17 (56,7)	
	Ev hanımı	2 (6,7)	3 (10,0)	
	Emekli	3 (10,0)	1 (3,3)	
	Öğrenci	3 (10,0)	0 (0,0)	
Gelir durumu n (%)	İyi	2 (6,7)	2 (6,7)	0,330
	Orta	22 (73,3)	17 (56,7)	
	Düşük	6 (20,0)	11 (36,7)	
Askerlik Durumu n (%)	Yapmış	6 (28,6)	6 (28,6)	1,000 ^Ø
	Yapamamış-Muaf	12 (57,1)	12 (57,1)	
	Yaşı gelmemiş	3 (14,3)	3 (14,3)	

^ØKi Kare Testi *Student t Test [#]Mann Whitney U Test SS=standart sapma n=sayı

Tablo 6 devamı. TRS ve Non-TRS Hastalarda Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Hasta Grup		P
	Non-TRS (n=30)	TRS (n=30)	
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	
Hastalık Süresi	143,6±99,3 12-360 (120)	165,2±111,1 24-432 (150)	0,491 [#]
Hastalık Başlangıç Yaşı	23,8±10,1 14-59 (21,5)	21,6±4,6 14-35 (20)	0,988 [#]
İntihar Girişimi n (%)	4 (13,3)	10 (33,3)	0,067 ^Ø
İntihar Girişimi Sayı	2,0±0,8 1-3 (2)	2,7±1,6 1-6 (2)	0,505 [#]
Yatış Öyküsü n (%)	14 (46,7)	29 (96,7)	<0,001 ^Ø
Sigara Kullanımı n (%)	İçmiyor	15 (50,0)	0,264 ^Ø
	İçiyor	12 (40,0)	
	Bırakmış	3 (10,0)	

Sigara Adet	17,2±9,2 5-30 (20)	27,9±16,4 5-60 (20)	0,185 [#]
BMI	30,4±5,1 20,3-40,7 (29,8)	28,3±6,8 16,1-44,1 (26,8)	0,169*
Psikiyatrik Eş Tanı n (%)	3 (10,0)	4 (13,3)	1,000 ^Ø
Tıbbi Eş Tanı n (%)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,739 ^Ø
Soygeçmiş Psikoz n (%)	8 (26,7)	4 (13,3)	0,197 ^Ø
Geçen Ay İşlevsel Olma n (%)	18 (60,0)	10 (33,3)	0,038 ^Ø
Olanzapin Eşdeğer Dozu	14,43±11,29 2,5-62,5 (13,33)	21,43±11,35 5-60 (20)	0,003 [#]

^ØKi Kare Testi *Student t Test [#]Mann Whitney U Test SS=standart sapma n=sayı

Tablo 7. TRS ve Non-TRS Hastalarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grup		p[#]
	Non-TRS (n=30)	TRS (n=30)	
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	
BPRS Toplam	32,53±6,81 24-45 (30,5)	43,53±13,07 26-67 (39,5)	<0,001
BPRS Pozitif	5,13±2,09 4-11 (4)	8,87±5,06 4-18 (7)	0,002
BNSS Toplam	21,37±15,97 1-52 (20)	30,67±17,33 3-72 (32)	0,035*
BNSS Anhedoni	4,43±4,94 0-15 (2,5)	6,63±5,94 0-17 (5)	0,195
BNSS Normal Sıkıntı Eksikliği	1,17±1,62 0-5 (0)	1,30±1,78 0-5 (0)	0,870
BNSS Asosyallik	4,60±3,70 0-12 (4)	6,20±3,95 0-12 (6,5)	0,125

BNSS Avolüsyon	2,90±3,34 0-12 (2)	3,53±3,94 0-11 (2)	0,581
BNSS Künt Affekt	4,37±4,05 0-11 (3,5)	7,30±5,47 0-18 (8,5)	0,032
BNSS Aloji	3,90±3,79 0-12 (3,5)	5,70±4,38 0-12 (6)	0,095
SNS Toplam	12,90±8,49 1-35 (11)	15,27±8,22 1-31 (15)	0,222
GAF Puanı	67,43±9,00 48-80 (70)	53,17±11,90 35-85 (55)	<0,001*
CGI S Puanı	2,43±1,19 1-5 (2)	4,17±1,39 1-6 (4)	<0,001
PAS Çocukluk Toplam	6,30±6,47 0-20 (3)	7,60±5,93 0-19 (7)	0,330
PAS Sosyal	3,57±3,64 0-11 (2)	3,70±4,09 0-11 (2)	0,976
PAS Akademik	2,73±3,33 0-11 (1)	3,90±4,04 0-12 (2,5)	0,269
İz Sürme A Süre	46,27±26,45 20-161 (43)	48,69±30,79 20-180 (47)	0,785
İz Sürme B Süre	89,36±39,68 42-224 (81)	90,53±37,45 49-180 (81)	0,868
İz Sürme B-A	50,92±34,19 16-181 (39)	56,59±30,97 10-128 (50)	0,473
İleri Sayı Menzili	6,57±1,33 4-9 (6)	5,93±1,46 4-9 (6)	0,062
Geri Sayı Menzili	4,10±1,40 2-8 (4)	3,33±1,09 2-6 (3)	0,026
Rakam Sembol Kodlama Testi	36,63±10,53 18-56 (34,5)	36,20±15,18 11-64 (34)	0,898*
SAS Toplam	1,17±1,68 0-7 (0)	2,20±2,48 0-8 (1)	0,083 [#]
Barnes Akatizi Toplam	0,17±0,38	0,10±0,31	0,451 [#]

	0-1 (0)	0-1 (0)	
	0,17±0,59	0,07±0,37	
AIMS Toplam	0-3 (0)	0-2 (0)	0,313 [#]

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test SS=standart sapma n=sayı

D-TRS ve Non-TRS Hastalarda Nörolojik Silik Belirtiler

TRS hasta, non-TRS hasta, kardeş ve sağlıklı kontrol gruplarının NES Toplam puanı ve tüm alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tüm karşılaştırmalar $p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. TRS, Non-TRS, Kardeş ve Kontrol Gruplarında NES Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grup				p [*]
	Non-TRS (n=30)	TRS (n=30)	Kardeş (n=37)	Kontrol (n=30)	
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Min-Maks	Min-Maks	Min-Maks	Min-Maks	
	(Medyan)	(Medyan)	(Medyan)	(Medyan)	
NES Toplam	9,10±6,33 1-22 (7)	14,67±5,41 3-24 (14)	1,84±1,82 0-6 (1)	0,73±0,78 0-2 (1)	<0,001
Duyusal Entegrasyon	1,90±1,86 0-6 (1,5)	3,90±2,45 0-8 (3)	0,27±0,61 0-2 (0)	0,03±0,18 0-1 (0)	<0,001
Motor Koordinasyon	0,63±0,67 0-2 (1)	0,83±0,87 0-2 (1)	2,03±2,10 0-7 (1)	0,60±0,86 0-3 (0)	<0,001
Karmaşık Motor Har. Sıralanması	2,87±2,64 0-8 (2)	3,40±2,11 1-7 (3)	2,84±2,53 0-9 (3)	1,13±1,55 0-6 (0,5)	<0,001
Diğer Belirtiler	3,70±2,60 0-8 (3)	6,53±2,54 0-11 (7)	1,84±1,82 0-6 (1)	0,73±0,78 0-2 (1)	<0,001

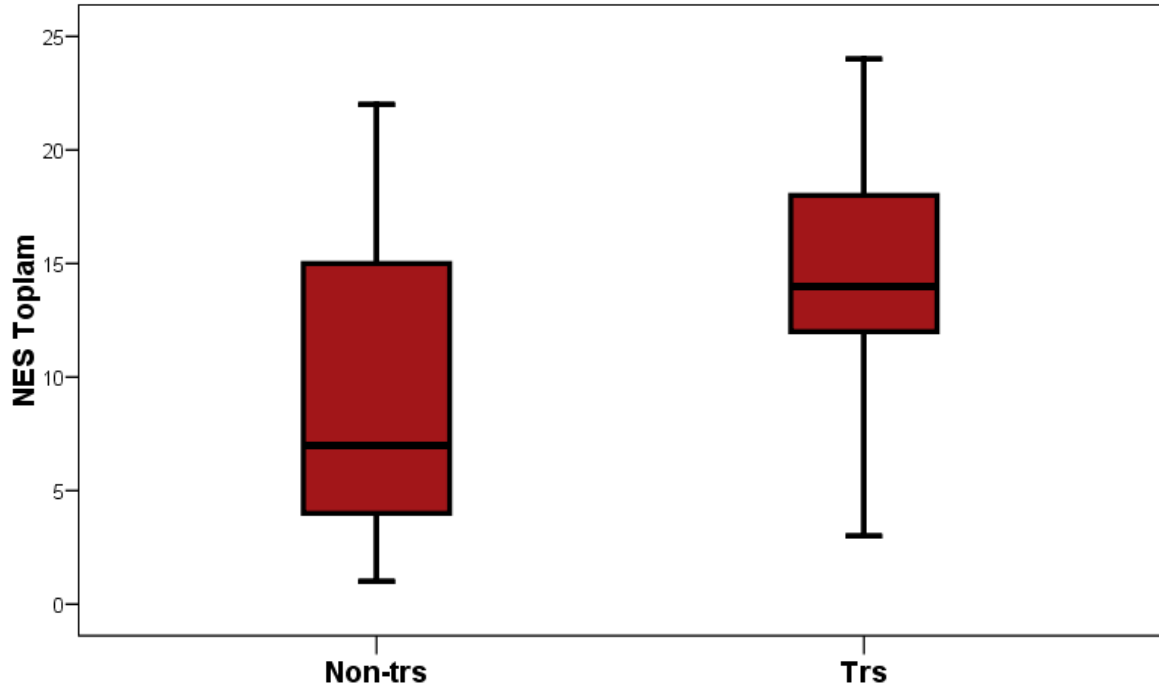
*Kruskal Wallis Test SS=standart sapma n=sayı

Hasta grupta TRS hastaların NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler puan ortalamaları non-TRS hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,002$ $p=0,001$ $p<0,001$) (Tablo 9).

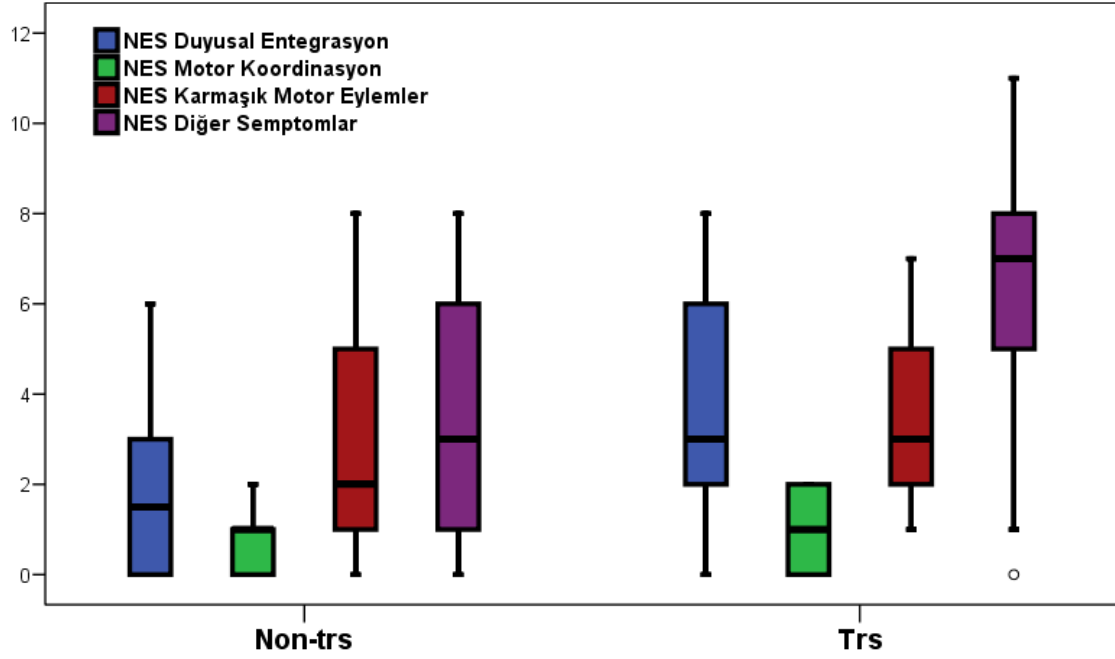
Tablo 9. TRS ve Non-TRS Hastalarda NES Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grup		p [#]
	Non-TRS (n=30)	TRS (n=30)	
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	
NES Toplam	9,10±6,33 1-22 (7)	14,67±5,41 3-24 (14)	0,002
Duyusal Entegrasyon	1,90±1,86 0-6 (1,5)	3,90±2,45 0-8 (3)	0,001
Motor Koordinasyon	0,63±0,67 0-2 (1)	0,83±0,87 0-2 (1)	0,442
Karmaşık Motor Har. Sıralanması	2,87±2,64 0-8 (2)	3,40±2,11 1-7 (3)	0,232
Diğer Belirtiler	3,70±2,60 0-8 (3)	6,53±2,54 0-11 (7)	<0,001

[#]Mann Whitney U Test SS=standart sapma n=sayı

Şekil 4. NES Toplam Puanlarının TRS ve Non-TRS Hastalarda Kutu Grafiği

Şekil 5. NES Alt Ölçek Puanlarının TRS ve Non-TRS Hastalarda Kutu Grafiği



Kardeş grubunda TRS kardeş ve non-TRS kardeşlerin NES Toplam ve alt ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,795$ $p=0,731$ $p=0,081$ $p=0,743$ $p=0,914$) (Tablo 10).

Tablo 10. TRS Kardeş ve Non-TRS Kardeş Grubunda NES Puanlarının Karşılaştırılması

	Kardeş Grup		p [#]
	Non-TRS Kardeş (n=17)	TRS kardeş (n=20)	
	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)	
NES Toplam	6,47±4,91 1-16 (6)	7,40±6,24 0-21 (6)	0,795
Duyusal Entegrasyon	1,76±1,95 0-6 (1)	1,90±1,74 0-5 (1)	0,731
Motor Koordinasyon	0,12±0,49 0-2 (0)	0,40±0,68 0-2 (0)	0,081
Karmaşık Motor Har. Sıralanması	1,88±2,09	2,15±2,16	0,743

	0-7 (1)	0-7 (1)	
Diğer Belirtiler	2,71±2,08	2,95±2,91	0,914
	0-7 (3)	0-9 (2)	

#Mann Whitney U Test SS=standart sapma n=sayı

TRS'de non-TRS'ye göre anlamlı yüksek bulunan değişkenler için oluşturulan modelde (model: BPRS Pozitif, BNSS Künt Affekt, Geri Sayı Menzili, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler) tüm faktörler bir arada değerlendirildiğinde NES Diğer Belirtiler istatistiksel olarak anlamlı faktör olarak saptanmıştır ($p=0,021$). Backward metotla tek başına en anlamlı faktörler incelendiğinde BPRS Pozitif ve NES Diğer Belirtiler istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,011$ $p=0,002$) (Tablo 11).

Tablo 11. TRS ile ilişkili Faktörler için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

		p	OR	95% C.I.
Enter Metodu	BPRS Pozitif	0,052	1,253	0,998-1,572
	BNSS Künt Affekt	0,567	1,041	0,907-1,195
	Geri Sayı Menzili	0,979	1,009	0,527-1,931
	NES Duyusal Entegrasyon	0,458	1,150	0,794-1,666
	NES Diğer Belirtiler	0,021	1,405	1,053-1,875
Backward Metodu	BPRS Pozitif	0,011	1,316	1,066-1,625
	NES Diğer Belirtiler	0,002	1,479	1,151-1,901

Enter Metodu; Hosmer and Lemeshow Test Chi-square=2,791 $p=0,947$ Cox & Snell R Square=0,353

Backward Metodu; Hosmer and Lemeshow Test Chi-square=3,406 $p=0,845$ Cox & Snell R Square=0,342

E-Nörolojik Silik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Hasta grupta NES puanlarının cinsiyet ile ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,89$). Soygeçmişte psikoz öyküsü olanların olmayanlara göre ve geçen ay işlevsel olmayanların olanlara göre NES Toplam ve NES Diğer Belirtiler puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (NES Toplam $p=0,041$ $p=0,029$ NES Diğer Belirtiler $p=0,047$ $p=0,032$) (Tablo 12a). NES Toplam ve alt ölçeklerinin diğer sosyodemografik ve klinik değişkenlerle ilişkisi Tablo 12a'da gösterilmiştir.

Tablo 12a. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Hasta Grup n=60		NES Toplam	NES Duyusal Entegrasyon	NES Motor Koordinasyon	NES Karmaşık Motor Har. Sıralanması	NES Diğer Belirtiler
Cinsiyet	Erkek	11,62±6,62 1-24 (13)	2,81±2,46 0-8 (2,5)	0,76±0,82 0-2 (1)	2,93±2,37 0-8 (2,5)	5,12±3,17 0-11 (6)
	Kadın	12,50±6,27 4-23 (11,5)	3,11±2,25 0-7 (3)	0,67±0,69 0-2 (1)	3,61±2,40 1-8 (2,5)	5,11±2,32 1-9 (5)
	p [#]	0,680	0,590	0,780	0,279	0,890
Medeni durum	Bekar	11,81±6,47 1-24 (12,5)	2,83±2,39 0-8 (3)	0,73±0,77 0-2 (1)	3,12±2,38 0-8 (3)	5,13±3,00 0-11 (6)
	Evli	10,80±7,19 5-22 (7)	3,20±2,86 0-7 (3)	1,00±1,00 0-2 (1)	2,60±1,95 1-6 (2)	4,00±2,24 1-7 (4)
	Boşanmış ^β	15,00±7,00 8-22 (15)	3,67±2,08 2-6 (3)	0,33±0,58 0-1 (0)	4,33±3,51 1-8 (4)	6,67±2,52 4-9 (7)
	p [*]	0,756	0,786	0,523	0,700	0,371
Çalışma Durumu	Çalışıyor	10,65±6,56 1-24 (10)	2,65±2,37 0-8 (2)	0,85±0,88 0-2 (1)	2,60±2,48 0-7 (2)	4,55±2,93 0-9 (5)
	Çalışmıyor	13,46±6,26 1-23 (15)	3,29±2,52 0-8 (3)	0,71±0,81 0-2 (0,5)	3,57±2,23 0-8 (4)	5,89±2,95 0-11 (7)
	Ev hanımı	8,40±6,66 4-20 (5)	1,80±1,64 0-3 (3)	0,40±0,55 0-1 (0)	2,60±3,05 1-8 (1)	3,60±2,88 1-8 (4)
	Emekli	14,50±6,14 7-22 (14,5)	3,25±2,06 1-6 (3)	1,00±0,00 1-1 (1)	4,00±2,83 2-8 (3)	6,25±2,22 3-8 (7)
Öğrenci ^β	Öğrenci ^β	7,67±5,69 3-14 (6)	2,33±3,21 0-6 (1)	0,33±0,58 0-1 (0)	2,33±1,53 1-4 (2)	2,67±0,58 2-3 (3)
	p [*]	0,201	0,537	0,568	0,310	0,231
Askerlik durumu	Yapmış	14,75±6,21 1-23 (15,5)	3,25±2,09 0-7 (3)	1,08±0,90 0-2 (1)	4,08±2,54 0-8 (4,5)	6,33±2,74 1-10 (7,5)
	Yapamamış	9,92±6,35 1-24 (9)	2,38±2,30 0-8 (2)	0,67±0,76 0-2 (0,5)	2,54±2,30 0-7 (2)	4,33±3,25 0-11 (4,5)
	-Muaf	12,17±7,14 3-20 (14)	3,67±3,67 0-8 (3)	0,50±0,84 0-2 (0)	2,17±1,72 0-5 (2)	5,83±3,19 2-9 (6)
	p [*]	0,106	0,437	0,270	0,157	0,125

Gelir durumu	İyi	9,50±6,45 5-19 (7)	1,25±1,50 0-3 (1)	0,50±1,00 0-2 (0)	2,25±3,20 0-7 (1)	5,50±1,91 4-8 (5)
	Orta	11,56±6,69 1-23 (12)	3,08±2,44 0-8 (3)	0,74±0,75 0-2 (1)	3,03±2,43 0-8 (2)	4,72±2,87 0-10 (5)
	Düşük	13,18±6,09 2-24 (14)	2,88±2,37 0-8 (2)	0,76±0,83 0-2 (1)	3,59±2,12 0-7 (4)	5,94±3,17 1-11 (7)
	p*	0,576	0,307	0,743	0,344	0,337
Sigara Kullanımı	İçmiyor	12,54±6,56 1-23 (14)	3,00±2,43 0-8 (3)	0,74±0,74 0-2 (1)	3,43±2,60 0-8 (2)	5,37±2,61 1-9 (6)
	İçiyor	10,94±6,26 3-24 (9,5)	3,17±2,55 0-8 (3)	0,89±0,90 0-2 (1)	2,56±2,01 0-7 (2)	4,33±3,05 0-10 (4)
	Bırakmış	11,00±7,14 1-18 (15)	1,71±1,50 0-4 (2)	0,29±0,49 0-1 (0)	3,14±2,12 0-6 (3)	5,86±4,02 0-11 (7)
	p#	0,659	0,402	0,251	0,540	0,385
Akraba evliliği	Hayır	11,28±6,11 1-23 (12)	2,60±2,15 0-8 (2,5)	0,72±0,78 0-2 (1)	2,96±2,29 0-8 (2)	5,00±2,87 0-11 (5)
	Evet	14,90±7,71 2-24 (16)	4,40±3,03 0-8 (5)	0,80±0,79 0-2 (1)	4,00±2,75 0-8 (4)	5,70±3,27 1-9 (8)
	p#	0,121	0,076	0,731	0,254	0,343
İntihar girişimi	Yok	11,22±6,65 1-24 (12)	2,76±2,40 0-8 (3)	0,67±0,73 0-2 (1)	2,98±2,21 0-8 (3)	4,80±3,13 0-11 (5)
	Var	14,07±5,53 6-23 (14)	3,36±2,37 0-8 (3)	0,93±0,92 0-2 (1)	3,64±2,92 0-8 (2)	6,14±1,83 3-9 (6)
	p#	0,164	0,391	0,364	0,560	0,173
Yatış öyküsü	Yok	9,94±6,94 1-22 (9)	2,18±2,10 0-6 (2)	0,59±0,71 0-2 (0)	3,24±2,80 0-8 (2)	3,94±2,61 0-8 (4)
	Var	12,65±6,20 1-24 (13)	3,19±2,45 0-8 (3)	0,79±0,80 0-2 (1)	3,09±2,23 0-8 (3)	5,58±2,94 0-11 (6)
	p#	0,165	0,140	0,394	0,947	0,050
Soy geçmişte psikoz	Evet	12,71±6,35 1-24 (14)	3,17±2,44 0-8 (3)	0,75±0,81 0-2 (1)	3,29±2,39 0-8 (3)	5,50±2,84 0-11 (6)
	Hayır	8,58±6,14 1-20 (9)	1,83±1,85 0-5 (2)	0,67±0,65 0-2 (1)	2,50±2,35 0-8 (2)	3,58±2,84 0-8 (2,5)
	p#	0,041	0,106	0,873	0,267	0,047
Geçen ay işlevsel olma	Evet	9,79±5,66 1-20 (7,5)	2,46±2,15 0-8 (2)	0,57±0,74 0-2 (0)	2,50±2,20 0-8 (2)	4,25±2,76 0-9 (4)
	Hayır	13,72±6,67 1-24 (14,5)	3,28±2,54 0-8 (3)	0,88±0,79 0-2 (1)	3,69±2,43 0-8 (4)	5,88±2,89 0-11 (7)
	p#	0,029	0,187	0,124	0,053	0,032

^βAnalize dahil edilmedi *Kruskal Wallis Testi #Mann Whitney U Test

Hastalarda NES puanları ile yaş, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,285$ $p=0,145$ $p=0,863$) (Tablo 12b).

Hasta grupta NES Toplam puanı eğitim süresi ve GAF puanı ile negatif yönde; BPRS Toplam, CGI-s puanı, PAS Çocukluk Toplam, PAS Akademik ve SAS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,005$ $p=0,002$ $p=0,016$) (Tablo 12b).

NES Duyusal Entegrasyon puanı eğitim süresi ve GAF puanı ile negatif yönde; BPRS Pozitif, BPRS Toplam, CGI-s puanı, PAS Çocukluk Toplam, PAS Akademik ve SAS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,002$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,002$ $p=0,001$ $p=0,048$) (Tablo 12b).

NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması puanı eğitim süresi ve GAF puanı ile negatif yönde; BPRS Toplam, CGI-s puanı ve PAS Akademik puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,006$ $p=0,002$ $p=0,005$ $p=0,002$ $p=0,015$) (Tablo 12b).

NES Diğer Belirtiler puanı eğitim süresi ve GAF puanı ile negatif yönde; BPRS Toplam, CGI-s puanı ve PAS Çocukluk Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,003$ $p<0,001$ $p=0,001$ $p=0,001$ $p=0,043$) (Tablo 12b).

Tablo 12b. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Hasta Grup N=60	NES									
	NES Toplam		NES Duyusal Entegrasyon		NES Motor Koordinasyon		Karmaşık Motor Har. Sıralanması		NES Diğer Belirtiler	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,128	0,330	-0,078	0,554	-0,004	0,975	0,208	0,111	0,140	0,285
Eğitim Süresi	-0,512	<0,001	-0,522	<0,001	-0,148	0,261	-0,352	0,006	-0,373	0,003

Hastalık Süresi	0,198	0,130	0,018	0,894	-0,006	0,962	0,210	0,107	0,191	0,145
Hast. Başlangıç Yaşı	-0,041	0,758	-0,113	0,392	0,125	0,341	0,053	0,687	-0,023	0,863
Sigara Adet	-0,042	0,748	0,130	0,320	0,155	0,237	-0,092	0,487	-0,131	0,320
BMI	0,020	0,877	0,073	0,581	0,204	0,118	0,128	0,328	-0,182	0,164
Klozapin Süre	0,290	0,151	-0,033	0,873	-0,029	0,890	0,376	0,058	0,300	0,136
Olanzapin eşdeğer dozu	0,161	0,219	0,240	0,064	0,117	0,375	0,061	0,644	0,121	0,356
BPRS Pozitif	0,237	0,069	0,384	0,002	-0,029	0,827	0,119	0,367	0,127	0,334
BPRS Toplam	0,524	<0,001	0,578	<0,001	0,194	0,138	0,357	0,005	0,416	0,001
GAF Puanı	-0,556	<0,001	-0,607	<0,001	-0,144	0,273	-0,395	0,002	-0,438	<0,001
CGI S Puanı	0,534	<0,001	0,598	<0,001	0,149	0,256	0,387	0,002	0,403	0,001
PAS Çocukluk Toplam	0,355	0,005	0,384	0,002	0,092	0,485	0,223	0,087	0,262	0,043
PAS Sosyal	0,152	0,248	0,148	0,258	-0,034	0,796	0,053	0,686	0,170	0,195
PAS Akademik	0,383	0,002	0,420	0,001	0,230	0,077	0,313	0,015	0,201	0,124

SAS										
Toplam	0,309	0,016	0,257	0,048	0,087	0,510	0,222	0,088	0,251	0,053
Barnes										
Akatizi	-0,238	0,067	-0,069	0,602	-0,049	0,710	-0,246	0,058	-0,212	0,103
Toplam										
AIMS										
Toplam	0,035	0,791	<0,001	1,000	0,008	0,953	0,073	0,582	0,013	0,924

*Spearman Korelasyon Analizi r=korelasyon katsayısı

Hastalık başlangıç yaşının NES Toplam puanı ile ilişkisine TRS ve non-TRS hastalarda ayrı ayrı bakıldığında; non-TRS hastalarda NES Toplam puanı ile bir ilişki bulunmazken ($p=0,238$), TRS hastalarda negatif yönde ilişkili bulunmuştur ($p=0,006$) (Tablo 12c ve 12d).

Tablo 12c. Non-TRS Hastalarda NES Puanlarının Hastalık Başlangıç Yaşıyla İlişkisi

Hasta Non- TRS Grup N=30	NES Toplam		NES Duyusal Entegrasyon		NES Motor Koordinasyon		NES Karmaşık Motor Har. Sıralanması		NES Diğer Belirtiler		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
Hast Başlangıç Yaşı	0,222	0,238	-	0,028	0,885	0,180	0,342	0,244	0,193	0,224	0,234

*Spearman Korelasyon Analizi r=korelasyon katsayısı

Tablo 12d. TRS Hastalarda NES Puanlarının Hastalık Başlangıç Yaşıyla İlişkisi

Hasta TRS Grup N=30	NES Toplam		NES Duyusal Entegrasyon		NES Motor Koordinasyo n		NES Karmaşık Motor Har. Sıralanması		NES Diğer Belirtiler	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hast Başlangıç Yaşı	- 0,494	0,006	- 0,234	0,214	0,099	0,601	- 0,356	0,054	- 0,511	0,004

*Spearman Korelasyon Analizi r=korelasyon katsayısı

F-Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi

Hasta grupta NES Toplam puanı BNSS Toplam, BNSS Anhedoni, BNSS Asosyallık, BNSS Aloji ve SNS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,016$ $p=0,017$ $p=0,039$ $p=0,030$ $p=0,005$) (Tablo 13).

NES Duyusal Entegrasyon puanı BNSS Toplam, BNSS Anhedoni, BNSS Asosyallık, BNSS Künt Affekt, BNSS Aloji ve SNS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$ $p=0,002$ $p<0,001$ $p=0,040$ $p=0,005$ $p=0,001$) (Tablo 13).

NES Motor Koordinasyon puanı BNSS Normal Sıkıntı Eksikliği puanı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır ($p=0,027$) (Tablo 13).

NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması puanı SNS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır ($p=0,041$) (Tablo 13).

NES Diğer Belirtiler puanı BNSS Toplam, BNSS Anhedoni, BNSS Künt Affekt, BNSS Aloji ve SNS Toplam puanı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,029$ $p=0,010$ $p=0,034$ $p=0,026$ $p=0,042$) (Tablo 13).

Tablo 13. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Negatif Belirti Ölçekleriyle İlişkisi

Hasta Grup N=60	NES									
	NES Toplam		NES Duyusal Entegrasyon		NES Motor Koordinasyon		Karmaşık Motor Har. Sıralanması		NES Diğer Belirtiler	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BNSS Toplam	0,311	0,016	0,480	<0,001	0,032	0,808	0,145	0,269	0,281	0,029
BNSS Anhedoni	0,307	0,017	0,395	0,002	0,114	0,385	0,144	0,271	0,329	0,010
BNSS Normal Sıkıntı Eksikliği	-0,032	0,805	0,053	0,689	-0,285	0,027	-0,104	0,431	0,016	0,904
BNSS Asosyallik	0,267	0,039	0,459	<0,001	-0,089	0,498	0,192	0,142	0,201	0,124
BNSS Avolüsyon	0,079	0,550	0,244	0,060	0,040	0,761	0,033	0,801	0,002	0,986
BNSS Künt Affekt	0,226	0,082	0,266	0,040	-0,008	0,953	0,083	0,528	0,274	0,034
BNSS Aloji	0,281	0,030	0,360	0,005	0,012	0,930	0,105	0,423	0,286	0,026
SNS Toplam	0,356	0,005	0,422	0,001	0,065	0,620	0,264	0,041	0,263	0,042

*Spearman Korelasyon Analizi r=korelasyon katsayısı

G-Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi

Hasta grupta NES Toplam puanı İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı ile negatif yönde; İz Sürme A Süre, İz Sürme B Süre ve İz sürme B-A ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,006$ $p=0,019$) (Tablo 14).

NES Duyusal Entegrasyon puanı İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı ile negatif yönde; İz Sürme A Süre ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$) (Tablo 14).

NES Motor Koordinasyon puanı Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı ile negatif yönde; İz Sürme A Süre ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,028$ $p=0,002$ $p=0,001$) (Tablo 14).

NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması puanı İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı ile negatif yönde; İz Sürme A Süre ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,004$ $p<0,001$ $p=0,001$ $p<0,001$) (Tablo 14).

NES Diğer Belirtiler puanı İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı ile negatif yönde; İz Sürme A Süre, İz Sürme B Süre ve İz sürme B-A ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,039$ $p<0,001$ $p=0,004$ $p=0,001$ $p=0,037$ $p=0,041$) (Tablo 14).

Tablo 14. NES Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Bilişsel Belirti Testleriyle İlişkisi

Hasta Grup N=60	NES Toplam		NES Duyusal Entegrasyon		NES Motor Koordinasyon		NES		NES Diğer Belirtiler	
							Karmaşık Motor Har. Sıralanması			
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İz Sürme A Süre	0,633	<0,001	0,538	<0,001	0,421	0,001	0,517	<0,001	0,408	0,001
İz Sürme B Süre	0,417	0,006	0,200	0,203	0,239	0,127	0,277	0,075	0,323	0,037
İz sürme B- A	0,359	0,019	0,135	0,393	0,155	0,327	0,229	0,145	0,317	0,041
İleri Sayı Menzili	-0,425	0,001	-0,461	<0,001	-0,101	0,444	-0,368	0,004	-0,267	0,039
Geri Sayı Menzili	-0,602	<0,001	-0,492	<0,001	-0,284	0,028	-0,497	<0,001	-0,472	<0,001
Rakam Sembol Kodlama Testi	-0,546	<0,001	-0,466	<0,001	-0,391	0,002	-0,408	0,001	-0,365	0,004

*Spearman Korelasyon Analizi r=korelasyon katsayısı

VII-Tartışma

Çalışmamızda, antipsikotik tedaviye dirençli ve yanıtli şizofreni hastaları, bu hastaların sağlıklı kardeşleri ve sağlıklı kontroller arasında NSB'yi karşılaştırmak, NSB'nin sosyodemografik ve klinik değişkenlerle, premorbid uyumla, işlevsellikle, negatif ve bilişsel belirtilerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

A-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler

Hasta grubu 42 erkek 18 kadından oluşmaktadır. Şizofreni hastalarında erkek/kadın oranı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 1,4/1 olarak bulunmuştur (3). Hasta, kardeş ve kontrol gruplarında yaş ortalaması ve eğitim süresi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır, bu durum üç grup arasında NSB'nin karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Üç grup arasında cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu ve tıbbi eş tanı açısından anlamlı fark saptanmıştır. Medeni duruma bakıldığında hastaların bekar olma oranı %86,7 ile en yüksektir. Normal bireyler ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının evlilik oranlarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (138, 139). Kardeş grubunda da bekar olma oranının kontrollerden yüksek olması şaşırtıcıdır. Çalışma durumu açısından şizofreni hastalarının diğer iki gruba kıyasla çalışmıyor olma oranı belirgin yüksektir ve hastaların yarıya yakını (%46,7) oluşturmaktadır. Bağımsız yaşama ve sosyal etkileşim gibi unsurlarla ilişkili olan meslek sahibi olmanın şizofreni hastalarında düşük olması, beklenen bir bulgudur. Literatürde %10-20 arası istihdam oranları bildirilmiştir (140). Tıbbi eş tanı oranı üç grup kıyaslamasında anlamlı farklı görülse de gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat klinik olarak anlamlı farklılık mevcuttur ve hastalarda tıbbi eş tanı saptanma oranı daha yüksek bulunmuştur. Hastalarda BMI ortalaması 29,3 bulunmuştur ve diğer iki gruba kıyasla anlamlı yüksektir. Bununla birlikte kardeş ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 183 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada ortalama BMI 29,02 bulunmuştur ve bizim örneklemimizle neredeyse aynıdır (141). Şizofreni hastalarında normal popülasyona göre BMI oranları daha yüksek bulunmakta, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara yatkınlık olmaktadır (142). Genel işlevselliği değerlendiren GAF puanları hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulunmuş, kardeş ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur (143).

B-Hasta, Kardeş ve Kontrol Gruplarında Nörolojik Silik Belirtiler

Temel hipotezlerimizden biri ile uyumlu olarak hasta, kardeş ve kontrol gruplarının üçlü karşılaştırmasında, NES Toplam ve alt ölçek puanlarının hepsinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Hasta grubu TRS ve non-TRS olarak ayrıldığında, TRS hasta, non-TRS hasta, kardeş ve kontrollerin dördü karşılaştırmasında anlamlı farklılık aynı şekilde devam etmektedir. Şizofreni hastalarında sağlıklı kardeşlerinden, sağlıklı kardeşlerde ise 1. ve 2. derece akrabalarında psikotik bozukluk öyküsü olmayan sağlıklı kontrollerden daha fazla NSB varlığı gösterilmiştir. Sağlıklı kardeşlerde, diğer iki grubun arasında bir düzeyde NSB görülmektedir. Alt ölçeklere bakıldığında hastalarda kardeşlere göre bonferroni düzeltmesi sonrası NES Duyusal Entegrasyon hariç bütün alt ölçek puanlarında anlamlı yükseklik bulunmuştur. Kardeşlerde ise kontrol grubuna göre bonferroni düzeltmesi sonrası NES Motor Koordinasyon hariç tüm alt ölçek puanlarında anlamlı yükseklik bulunmuştur. NES Motor Koordinasyon puanları açısından kardeş ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktur. Bu bilgilere bakılarak motor koordinasyon kusurlarının endofenotip adayı olmaya daha uzak olduğu yorumu yapılabilir.

C-TRS ve Non-TRS Hastalarda Sosyodemografik Veriler ve Klinik Değişkenler

TRS ve non-TRS hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum klinik ölçeklerin iki grupta karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Literatürde antipsikotiklere direncin, muhtemelen ortak nörobiyolojik mekanizmaların sonuçları olarak, psikotik semptomların erken başlangıcı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (144). Çalışmamızda ortalama hastalık başlangıç yaşı TRS’de 21,6 iken non-TRS’de 23,8 olarak bulunmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yakalanamamıştır. Yatış oranı ve olanzapin eşdeğer dozu TRS hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında tedaviye dirençli hastaların genel şizofreni hastalarına kıyasla yatış sayısı ve maliyetlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (145). Mevcut kılavuzlar ve algoritmalar, antipsikotik tedaviye yanıtızlık durumunda doz artırımını önermektedir (146), bu sebeple ortalama eşdeğer dozların TRS hastalarda yüksek bulunması beklenen bir durumdur. TRS hastalarda BPRS Toplam ve CGI-s puanları non-TRS hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek, GAF puanları düşük bulunmuştur. Genel psikopatolojinin şiddetini ve işlevsellik üzerindeki etkisini değerlendiren bu ölçeklerde fark bulunması tedaviye direncin kriterleri göz önüne alındığında beklenen bir bulgudur. Çocuklukta premorbid uyum açısından TRS ve non-TRS hastalar arasında anlamlı

farklılık bulunmamaktadır. Zayıf premorbid uyumun daha kötü tedavi yanıtını öngördüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (71, 147). Bu anlamda bulgumuz literatür ile ters düşmektedir. Premorbid uyumu değerlendirmede hafıza faktörünün rol oynaması, hasta veya yakınının bildirimlerine dayanması gibi faktörler bu durumda rol oynamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda sadece çocukluk dönemi değerlendirilmiştir. Hastalığın ortaya çıkmasına yakın olan dönemlerde premorbid uyumdaki farklılıklar belirginleşiyor olabilir. Negatif belirtileri değerlendiren BNSS ve SNS ölçeklerinden BNSS Toplam puanlarında TRS ve non-TRS hastalarda anlamlı farklılık mevcutken bir öz-değerlendirme ölçeği olan SNS Toplam puanlarında bu fark saptanmamıştır. Genellikle bozulmuş içgörü veya hastalığın farkında olmama ile ilişkilendirilen öz-değerlendirme eksiklikleri, şizofreni hastalarında sık görülmektedir (148). BNSS ve SNS ölçekleri arasındaki uyumsuzluk bu durumdan kaynaklı olabilir. BNSS alt ölçek puanlarına bakıldığında iki hasta grubu arasında sadece künt affekt açısından anlamlı fark saptanmıştır ve TRS’de daha yüksektir. Lindenmayer’in gözden geçirme çalışmasında künt affekt ve şiddetli negatif belirtiler zayıf tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur ve bulgularımızla örtüşmektedir (149). İki hasta grubu arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark olmadığı da düşünülürse künt affektin tedavi direnci ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülebilir. TRS hastalarda non-TRS hastalara göre bilişsel testlerden sadece Geri Sayı Menzili Testi puanında anlamlı farklılık mevcuttur ve TRS hastalarda daha düşük bulunmuştur. Geri Sayı Menzili Testi klinikte sözel çalışma belleği kapasitesini değerlendirmede sık kullanılan bir testtir (150). Çalışma belleği bozukluklarının şizofrenide endofenotipik bir belirteç adayı olduğu düşünülmektedir (151). 43 tedaviye dirençli ve 43 tedaviye yanıtı şizofreni hastasında bilişsel işlevlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, işlem hızı, dikkat, çalışma belleği, sözel öğrenme, muhakeme ve problem çözme gibi alanlar değerlendirilmiş ve sadece çalışma belleğinde tedaviye dirençli hastalarda daha bozuk olacak şekilde farklılık saptanmıştır (152). Bulgularımız literatürü desteklemektedir. İz Sürme Testi B de çalışma belleğini değerlendirmektedir fakat bu testi tamamlayamayan hastalar performansları kötü olduğu halde değerlendirmeye katılamadığı için anlamlı farklılık ortaya çıkmamış olabilir. TRS ve non-TRS hastalarda motor belirtilerin değerlendirildiği ölçekler (SAS, Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği ve AIMS) arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Antipsikotik ilaç eşdeğer dozları TRS hastalarda daha yüksek olmasına rağmen bu ölçek puanlarında farklılık olmaması hastaların çoğunun ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar kullanmasından kaynaklı gibi görünmektedir.

D-TRS ve Non-TRS Hastalarda Nörolojik Silik Belirtiler

TRS ve non-TRS hastalar karşılaştırıldığında NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler alt ölçeği puanlarında anlamlı fark olduğu ve TRS’de daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu daha önceki literatürü destekler ve güçlendirir niteliktedir (14, 153). TRS, şizofrenideki beyin devreleri anormalliğinin daha şiddetli olduğu bir formu temsil edebilir, bu da yüksek NSB seviyeleri ile arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. TRS hastaların kardeşleri ile non-TRS hastaların kardeşlerini kendi aralarında NSB açısından karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. TRS hastalarda non-TRS hastalara kıyasla anlamlı yüksek olan değişkenler için yapılan lojistik regresyon analizinde, NES Diğer Belirtiler alt ölçeği puanlarındaki artışın TRS ihtimalini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. “Diğer belirtiler”, kısa süreli bellek, frontal serbest bırakma işaretleri (primitif refleksler) ve göz hareketi anormalliklerinin değerlendirilmesini içerir (102). Buradan anlaşılmaktadır ki hastalarda NSB muayenesi, tedavi yanıtı veya dirençle ilgili ipucu verebilir.

E-Nörolojik Silik Belirtilerin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi

Hastalarda NSB ile sosyodemografik ve klinik değişkenlerin ilişkisine bakıldığında, NSB ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada erkek şizofreni hastalarının kadınlara göre daha yüksek NES Toplam puanlarına sahip olduğu bulunmuştur (154). Cinsiyet ile ilişkisiz olduğunu saptayan bir çalışma da mevcuttur (155). Bir meta-analizde birincil çalışmalarda cinsiyet değişkeninin yetersiz bildirilmesi nedeniyle NSB ile ilişkisinin ele alınmadığı bildirilmiştir (156). Bulgumuz bu bağlamda literatüre katkı sağlamaktadır. Hastalarda NSB ile yaş ve hastalık süresi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durum NSB’nin hastalığın kronisitesinden etkilenmediğini göstermektedir. Aynı zamanda hastalık öncesi evrelerde de NSB varlığını gösteren önceki çalışmalarla (157) birlikte değerlendirildiğinde NSB’nin nörodejeneratif bir süreci değil, nörogelişimsel bir süreci yansıttığı daha iyi anlaşılabilir. Herold ve ark. yaptıkları çalışmada NSB’nin hastalık süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (158). Bu çelişkili sonuçlar sebebiyle gelecek çalışmalarda bu ilişki tekrar ele alınmalıdır. Yapılan bir çalışmada yaş ile NSB arasında negatif korelasyon saptanmıştır (159). Fakat yaş ile NSB arasında ilişki bulmayan çalışmalar çoğunluktadır (160-162). Hastalık başlangıç yaşı ile NSB arasındaki ilişkiye bakıldığında TRS ve non-TRS hastalarda farklılık mevcuttur. TRS hastalarda hastalık başlangıç yaşı ile NES Toplam puanı arasında ters yönde anlamlı ilişki mevcutken non-TRS’de bu ilişkiye rastlanmamıştır. Bununla birlikte her iki grup arasında hastalık başlangıç yaşı açısından anlamlı

fark bulunmamaktadır. Erken başlangıç yaşının şizofrenide daha büyük bir genetik yüke işaret edebileceğini, NSB'nin erken başlangıçlı (başlangıç yaşı < 20) şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmede, yetişkin başlangıçlılara (başlangıç yaşı $\geq$ 20) kıyasla daha üstün olduğunu bulan çalışma mevcuttur (163). Soygeçmişinde psikoz öyküsü olanlarda olmayanlara kıyasla NES Toplam ve NES Diğer Belirtiler puanları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, NSB'nin genetik yükü ile ilişkisine işaret eden önemli bir bulgudur. Çalışmamızda sigara kullanma durumu ve sigara miktarı ile NSB arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Sigaranın negatif belirtiler, ekstrapiramidal belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (164). Fakat sigara ve NSB arasında bir ilişkinin varlığı bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar bildirilmemiştir. Hastalarda olanzapin eşdeğer dozu ile NES Toplam ve NES Motor Koordinasyon, NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması dahil olmak üzere hiçbir alt ölçek puanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu da NSB'nin ilaç dozundan etkilenmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda BMI ile NSB arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla bu ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

NSB'nin klinik ölçeklerle ilişkisine bakıldığında, BPRS Toplam ve CGI-s puanının NES Toplam puanıyla ve NES Motor Koordinasyon hariç bütün alt ölçek puanlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgu NSB'nin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve literatürle uyumludur (165, 166). Bununla birlikte hastaların en az üç aydır stabil hastalık seyrine sahip oldukları göz önüne alındığında bu bulgunun hastalığın alevlenme döneminde NSB artışı olarak yorumlanmaması gerektiğine dikkat edilmelidir. BPRS'nin alt ölçeği olan BPRS Pozitif puanının ise NES Toplam puanı ile korelasyon göstermediği, sadece NES Duyusal Entegrasyon puanı ile zayıf korelasyon gösterdiği dikkat çekmektedir. Chan ve ark. yaptıkları meta-analizde NSB'nin en zayıf korelasyonu pozitif belirti kümesi ile gösterdiğini bulmuşlardır ve bizim bulgumuz ile uyumludur (156). Çalışmamızda GAF puanının NES Toplam puanıyla ve NES Motor Koordinasyon hariç diğer alt ölçek puanlarıyla arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu hipotezimizle ve literatürle uyumludur (165). Premorbid uyum ile NSB'nin ilişkisi incelendiğinde, çocukluk dönemindeki PAS Toplam puanı ile NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler puanlarının ilişkili olduğu saptanmıştır. En yüksek korelasyon NES Duyusal Entegrasyon'dur. Çocukluk dönemindeki premorbid uyum sosyal ve akademik olarak iki temel boyutta ele alındığında, sosyal uyum NSB ile ilişkili bulunmazken, PAS Akademik puanları NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması puanları ile ilişkili

bulunmuştur. 11 yaşa kadar olan çocukluk dönemindeki akademik performans, nörogelişimsel patolojiler açısından uyarıcı bir rol oynayabilir. NSB aynı zamanda hastaların eğitim süresi ile ters yönde anlamlı ilişkilidir. Gupta ve ark. 131 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda zayıf premorbid uyumun daha erken hastalık başlangıç yaşı, düşük eğitim performansı, belirgin negatif belirtiler, kronisite ve daha fazla silik belirtinin önemli bir prediktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir (109). NES Toplam puanı ile motor belirtilerin değerlendirildiği ölçeklerin puanlarının ilişkisine bakıldığında, nöroleptiklere bağlı hareket bozukluklarını değerlendiren SAS Toplam puanı ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır. Bu bulgunun, her iki ölçeğin glabellar refleks, tremor gibi ortak maddeler bulundurmasından kaynaklı olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir.

F-Nörolojik Silik Belirtilerin Negatif Belirtiler ile İlişkisi

Negatif belirtilerle NSB'nin ilişkisi incelendiğinde, BNSS Toplam puanının NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler puanı ile arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. En güçlü korelasyon NES Duyusal Entegrasyon ile bulunmuştur. SNS de benzer şekilde NSB ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Literatürde negatif belirtilerle NSB arasında ilişki bulmayan çalışmalar (15, 16) olmakla birlikte anlamlı ilişki bulan çalışmalar (9-11) çoğunluktadır ve bulgularımız bu çalışmalarla ve hipotezimizle uyumludur. Alt ölçeklerin birbiri ile ilişkisine bakıldığında en yüksek korelasyonun NES Duyusal Entegrasyon ve BNSS Asosyalite puanları arasında olduğu dikkati çekmektedir. Duyusal entegrasyonun asosyalite ile ilişkili olması çevreden gelen duyusal girdileri anlama ve yorumlama kapasitesinde yetersizlik olan bireyin dış dünya ile etkileşimini azaltma yoluyla kompansatuvar bir başa çıkma mekanizması olarak yorumlanabilir. Bu konuda gelecek araştırmalara ihtiyaç vardır.

G-Nörolojik Silik Belirtilerin Bilişsel Belirtiler ile İlişkisi

Hastalardaki NSB'nin bilişsel performanslarla ilişkisi incelendiğinde, NES Toplam puanının bütün bilişsel testlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Hipotezimizle uyumlu şekilde düşük bilişsel performans daha fazla NSB ile ilişkili görünmektedir. Bu bulgu daha önceki çalışmaları desteklemektedir (167, 168). İz Sürme Testi A süresi, NES Toplam ve tüm alt ölçek puanlarıyla ilişkili iken; İz Sürme Testi B süresi ve İz Sürme B-A, NES Toplam ve NES Diğer Belirtiler puanıyla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada yürütücü işlevlerin NES Karmaşık Motor Hareketlerin Sıralanması alt ölçeği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda çalışma belleği ve set değiştirme yeteneği gibi yürütücü işlevleri

değerlendiren İz Sürme Testi B'yi 60 hastanın sadece 42'si tamamlayabilmiştir. Kalan 18 hasta yürütücü işlev performansları kötü olmasına karşın değerlendirmeye alınamamıştır. Bu sebeple bu teste ilişkin bulgular gerçek sonuçları yansıtmakta yetersiz kalabilir. İleri Sayı Menzili, Geri Sayı Menzili ve Rakam Sembol Kodlama Testi puanı da NES Toplam ve çoğu alt ölçek puanıyla negatif yönde anlamlı ilişkili bulunmuştur. Şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada, duyuşsal entegrasyonun nöropsikolojik test performansının en sık yordayıcısı olduğu bulunmuştur (112). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan yola çıkarak yüksek NSB seviyelerinin spesifik bir bilişsel alandaki bozulmadan ziyade, görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızı, dikkat, bilgi işleme hızı, çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerdeki genel bir bozulmayı temsil ettiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda NES alt ölçeklerinden Duyuşsal Entegrasyon ve Diğer Belirtiler, özellikle tedaviye direnç, negatif belirtiler ve çocukluk çağı premorbid uyum ile yakın ilişkili görünmektedir. Literatürde şizofrenide duyuşsal entegrasyon kusurları ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada serebellar hipoaktivasyonun şizofrenide bozulmuş duyuşsal entegrasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (169). Duyuşsal entegrasyon kusurları ve duyuşsal işleme bozuklukları özellikle çocukluk çağı otizm ve DEHB (170) olan bireylerde çalışılmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda duyuşsal işleme bozukluklarının bilişsel işlev bozukluklarını öngördüğü gösterilmiştir (171). Blakeney ve ark.'nın yayımladığı bir çalışmada kronik şizofreni hastalarında duyuşsal entegrasyonu artırıcı müdahalelerin genel işlevselliği iyileştirdiği öne sürülmüştür (172). Gelecekte duyuşsal entegrasyon kusuru ve “diğer belirtiler”in şizofrenide daha ağır bir psikopatolojiyi yansıtır yansıtmadığı ve tedavide kullanılabilecek müdahaleler arasına nasıl yerleştirilebileceğinin araştırılması adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Örneklem sayımızın azlığı bir kısıtlılık olabilir. Özellikle kardeşlerin katılımı konusunda belirli zorluklarla karşılaşmıştır. Çalışmamız kesitsel bir değerlendirme olduğundan dolayı NSB'nin hastalık seyrinden nasıl etkilendiği ile ilgili bir yorum yapılamamıştır. Hastalık öncesi dönemde, ilk epizodda ve alevlenme dönemlerinde bu belirtilerin seyrini incelemek için uzunlamasına çalışmalar gereklidir. Çalışmamızda pozitif belirtileri değerlendiren ayrı bir ölçek bulunmamaktadır. Gelecek araştırmalarda pozitif belirtilerin yapılandırılmış bir pozitif belirti ölçeği kullanılarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Aynı zamanda bilişsel işlevleri yeterince detaylı ortaya koyacak çeşitlilikte bilişsel test kullanılmaması bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı kardeşler ve sağlıklı kontrollerde premorbid uyum ve bilişsel işlevler

değerlendirilmemiştir. Gelecek araştırmalarda bunların da değerlendirilmesi, NSB ile ilişkilerinin sağlıklı bireylerde de ortaya koyulması açısından literatüre katkı sağlayacaktır. Kardeş ve sağlıklı kontrollerde Riskli Ruhsal Durumların Kapsamlı Değerlendirilmesi (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States, CAARMS) gibi bir ölçekle psikoz için risk durumlarının değerlendirilmesi de NSB'yi karşılaştırmada daha detaylı bir zemin hazırlayabilir.



VIII-Sonuç

Şizofreni hastalarında sağlıklı kardeşlerinden, sağlıklı kardeşlerde ise 1. ve 2. derece akrabalarında psikotik bozukluk öyküsü olmayan sağlıklı kontrollerden daha fazla NSB varlığı gösterilmiştir. Sağlıklı kardeşlerde, diğer iki grubun arasında bir düzeyde NSB görülmektedir. Kardeşler ve sağlıklı kontroller arasında NES Motor Koordinasyon puanları açısından anlamlı fark bulunmamıştır, bu durum Motor Koordinasyon alt ölçeğinin endofenotip adayı olmaya daha uzak olduğunu düşündürmektedir. TRS ve non-TRS hastalar karşılaştırıldığında NES Toplam, NES Duyusal Entegrasyon ve NES Diğer Belirtiler alt ölçeği puanlarında anlamlı fark olduğu ve TRS’de daha yüksek olduğu saptanmıştır. TRS, şizofrenideki beyin devreleri anormalliğinin daha şiddetli olduğu bir formu temsil edebilir, bu da yüksek NSB seviyeleri ile arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Hastalarda NSB ile yaş ve hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum NSB’nin hastalığın kronisitesinden etkilenmediğini göstermektedir. NSB fazlalığı, TRS hastalarda daha erken hastalık başlangıç yaşı ile anlamlı ilişkili iken, non-TRS’de bu ilişki bulunmamıştır. Yüksek NSB seviyeleri, yüksek hastalık şiddeti, daha fazla genel psikopatoloji, daha zayıf premorbid uyum, daha kötü işlevsellik, daha fazla negatif belirti ve daha kötü bilişsel performans ile ilişkili bulunmuştur. NES alt ölçeklerinden Duyusal Entegrasyon ve Diğer Belirtiler, özellikle tedaviye direnç, negatif belirtiler ve çocukluk çağı premorbid uyum ile yakın ilişkili görünmektedir. NES Toplam puanlarının, BNSS Toplam, SNS Toplam puanları ve bilişsel testlerin hepsiyle ilişkiliyken BPRS Pozitif puanlarıyla ilişkisiz olması, NSB’nin pozitif belirtilerden ziyade negatif ve bilişsel belirtiler ile ortak nörobiyolojik mekanizmaları yansıttığını düşündürmektedir.

IX-Kaynaklar

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
2. Murray CJ, Lopez AD, Organization WH. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary: World Health Organization; 1996.
3. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
4. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13.
5. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):434-49.
6. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull*. 2005;31(4):962-77.
7. Peralta V, Cuesta MJ. Motor Abnormalities: From Neurodevelopmental to Neurodegenerative Through "Functional" (Neuro)Psychiatric Disorders. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):956-71.
8. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2011;11:139.
9. Mittal VA, Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Carol EE, et al. Neurological soft signs predict abnormal cerebellar-thalamic tract development and negative symptoms in adolescents at high risk for psychosis: a longitudinal perspective. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1204-15.
10. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):110-7.
11. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT, Jr. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990;147(3):290-4.
12. Murray GK, Jones PB, Kuh D, Richards M. Infant developmental milestones and subsequent cognitive function. *Ann Neurol*. 2007;62(2):128-36.

13. Chan RC, Wang Y, Wang L, Chen EY, Manschreck TC, Li ZJ, et al. Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design. *PLoS One*. 2009;4(12):e8469.
14. de Bartolomeis A, Prinzivalli E, Callovini G, D'Ambrosio L, Altavilla B, Avagliano C, et al. Treatment resistant schizophrenia and neurological soft signs may converge on the same pathology: Evidence from explanatory analysis on clinical, psychopathological, and cognitive variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:356-66.
15. Shibre T, Kebede D, Alem A, Kebreab S, Melaku Z, Deyassa N, et al. Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naïve cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry*. 2002;56(6):425-31.
16. Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J, et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003;121(1):21-30.
17. Devoe DJ, Braun A, Seredynski T, Addington J. Negative Symptoms and Functioning in Youth at Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2020;28(6):341-55.
18. American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®), 2013.
19. Gogtay N, Vyas NS, Testa R, Wood SJ, Pantelis C. Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophr Bull*. 2011;37(3):504-13.
20. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):172-8.
21. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150(6):1115-21.
22. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
23. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res*. 1999;33(6):543-8.
24. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(4):361-7.
25. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull*. 2005;31(4):795-9.
26. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):319-27.

27. Guerrin CGJ, Doorduyn J, Sommer IE, de Vries EFJ. The dual hit hypothesis of schizophrenia: Evidence from animal models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:1150-68.
28. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502-8.
29. Gejman PV, Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):35-66.
30. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):162-8.
31. Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):509-16.
32. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res*. 1999;33(6):513-21.
33. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011;198(3):173-5.
34. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5).
35. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(4):185-95.
36. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):528-48.
37. Hariri AGU, Özer GU, Ceylan ME, Ceylan N, Yazan B, Önal O. Şizofreni etyolojisinde nörogelişimsel hipotez. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999;9(2):99-103.
38. Lakhan SE, Vieira KF. Schizophrenia pathophysiology: are we any closer to a complete model? *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:12.
39. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(4):399-406.
40. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):323-38.

41. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(2):263-74.
42. Kiran C, Chaudhury S. Understanding delusions. *Ind Psychiatry J.* 2009;18(1):3-18.
43. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia bulletin.* 2006;32(2):214-9.
44. Kilian S, Asmal L, Goosen A, Chiliza B, Phahladira L, Emsley R. Instruments measuring blunted affect in schizophrenia: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127740.
45. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2017;16(1):14-24.
46. Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(1):161-8.
47. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):238-45.
48. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):253-60.
49. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull.* 2010;36(5):919-34.
50. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):748-51.
51. Strauss GP, Keller WR, Buchanan RW, Gold JM, Fischer BA, McMahon RP, et al. Next-generation negative symptom assessment for clinical trials: validation of the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):88-92.
52. Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 1988;145(5):578-83.
53. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(3):351-6.
54. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British medical journal.* 1980;280(6207):66.
55. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(7):789-94.

56. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(4):531-6.
57. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 1998;24(3):425-35.
58. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
59. Liddle PF. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;400:11-6.
60. Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):26-35.
61. Lavoie MA, Plana I, Bédard Lacroix J, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013;209(2):129-35.
62. Frydecka D, Beszlej JA, Gościmski P, Kiejna A, Misiak B. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2016;235:133-8.
63. Kaneko Y, Keshavan M. Cognitive remediation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(3):125-35.
64. Medalia A, Saperstein AM. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(2):151-7.
65. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(1):7-17.
66. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer J-P, Agid O, Marder SR, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *npj Schizophrenia*. 2020;6(1):1.
67. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
68. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2).

69. Wang G, Zheng W, Li XB, Wang SB, Cai DB, Yang XH, et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2018;105:23-32.
70. 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.* 2017;62(11):772-7.
71. Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive Factors of Treatment Resistance in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:67.
72. Kinon BJ. The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Front Psychiatry.* 2018;9:757.
73. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry.* 2014;205(1):1-3.
74. Zugman A, Gadelha A, Assunção I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, et al. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;148(1-3):81-6.
75. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(5):451-63.
76. Goldman D, Ducci F. Deconstruction of vulnerability to complex diseases: enhanced effect sizes and power of intermediate phenotypes. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:124-30.
77. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman, II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):21-32.
78. Braff DL. The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophr Res.* 2015;163(1-3):1-8.
79. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-45.
80. Linscott RJ, van Os J. Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:391-419.
81. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* 2009;109(1-3):24-37.
82. Adams SA, Nasrallah HA. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;195:3-12.

83. Chen Y, Bidwell LC, Norton D. Trait vs. State Markers for Schizophrenia: Identification and Characterization through Visual Processes. *Curr Psychiatry Rev.* 2006;2(4):431-8.
84. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:87-105.
85. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(2):77-92.
86. Morrens M, Docx L, Walther S. Beyond boundaries: in search of an integrative view on motor symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2014;5:145.
87. Peralta V, Cuesta MJ. Neuromotor abnormalities in neuroleptic-naïve psychotic patients: antecedents, clinical correlates, and prediction of treatment response. *Compr Psychiatry.* 2011;52(2):139-45.
88. Whitty PF, Owoeye O, Waddington JL. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):415-24.
89. Peralta V, Cuesta MJ. The effect of antipsychotic medication on neuromotor abnormalities in neuroleptic-naïve nonaffective psychotic patients: a naturalistic study with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(2).
90. Cuesta MJ, Campos MS, García-Jalón E, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Treatment response of neurological soft signs in drug-naïve patients with a first psychotic episode. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):144-50.
91. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment: Cambridge University Press; 2006.
92. Pieters LE, Nadesalingam N, Walther S, van Harten PN. A systematic review of the prognostic value of motor abnormalities on clinical outcome in psychosis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:691-705.
93. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med.* 2009;39(7):1065-76.
94. Manschreck TC, Keuthen NJ, Schneyer ML, Celada MT, Laughery J, Collins P. Abnormal involuntary movements and chronic schizophrenic disorders. *Biol Psychiatry.* 1990;27(2):150-8.
95. Garvey MA, Cuthbert BN. Developing a Motor Systems Domain for the NIMH RDoC Program. *Schizophr Bull.* 2017;43(5):935-6.

96. Panagiotidis P, Kaprinis G, Iacovides A, Fountoulakis K. [Neurological soft signs in schizophrenia: correlations with age, sex, educational status and psychopathology]. *Psychiatriki*. 2013;24(4):272-87.
97. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991;6(1):25-30.
98. Patankar VC, Sangle JP, Shah HR, Dave M, Kamath RM. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry*. 2012;54(2):159-65.
99. Jaafari N, Fernández de la Cruz L, Grau M, Knowles E, Radua J, Wooderson S, et al. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: two empirical studies and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(5):1069-79.
100. Bora E, Akgül Ö, Ceylan D, Özerdem A. Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(11):1185-93.
101. Halayem S, Bouden A, Amado I, Krebs MO, Tabbane K, Halayem M. [Adaptation of a soft-signs scale to children with autism spectrum disorders]. *Tunis Med*. 2009;87(10):651-5.
102. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;27(3):335-50.
103. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 1995;56(2):183-204.
104. Sanders RD, Keshavan MS, Schooler NR. Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naïve patients with first-break schizophrenia: preliminary results. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1231-3.
105. King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1991;158:770-5.
106. Bachmann S, Schröder J. Neurological Soft Signs in Schizophrenia: An Update on the State- versus Trait-Perspective. *Front Psychiatry*. 2017;8:272.
107. Herold CJ, Duval CZ, Schröder J. Neurological soft signs and cognition in the late course of chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(8):1465-73.
108. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:185.

109. Gupta S, Rajaprabhakaran R, Arndt S, Flaum M, Andreasen NC. Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995;16(3):189-97.
110. Tiryaki A, Yazici MK, Anil AE, Kabakçi E, Karaağaoğlu E, Göğüş A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253(5):221-7.
111. Mittal VA, Bernard JA, Northoff G. What Can Different Motor Circuits Tell Us About Psychosis? An RDoC Perspective. *Schizophr Bull.* 2017;43(5):949-55.
112. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1349-57.
113. Smith RC, Kadewari RP, Rosenberger JR, Bhattacharyya A. Nonresponding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests. *Schizophr Bull.* 1999;25(4):813-25.
114. Iasevoli F, Avagliano C, Altavilla B, Barone A, D'Ambrosio L, Matrone M, et al. Disease Severity in Treatment Resistant Schizophrenia Patients Is Mainly Affected by Negative Symptoms, Which Mediate the Effects of Cognitive Dysfunctions and Neurological Soft Signs. *Front Psychiatry.* 2018;9:553.
115. Jahn T, Hubmann W, Karr M, Mohr F, Schlenker R, Heidenreich T, et al. Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Res.* 2006;142(2-3):191-9.
116. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinziwalli E, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:34-48.
117. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports.* 1962;10(3):799-812.
118. Dazzi F, Shafer A, Lauriola M. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded (BPRS-E) structure and arguments for a new version. *J Psychiatr Res.* 2016;81:140-51.
119. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300-5.

120. Polat Nazli I, Ergul C, Aydemir O, Chandhoke S, Ucok A, Gonul AS. Validation of Turkish version of brief negative symptom scale. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2016;20(4):265-71.
121. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):571-8.
122. Polat I, Ince Guliyev E, Elmas S, Karakaş S, Aydemir Ö, Üçok A. Validation of the Turkish version of the self-evaluation of negative symptoms scale (SNS). *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2022;26(3):221-7.
123. Guy W. Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology.* 1976:217-22.
124. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1982;8(3):470-84.
125. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, et al. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry.* 2004;185:108-15.
126. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):505-24.
127. Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, Rodriguez-Sanchez JM, Rios-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.* 2009;15(3):438-50.
128. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007;22(4):433-47.
129. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. [A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20-49 in Turkey.]. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2015;26:189-96.
130. Mansbach WE, MacDougall EE, Rosenzweig AS. The Brief Cognitive Assessment Tool (BCAT): a new test emphasizing contextual memory, executive functions, attentional capacity, and the prediction of instrumental activities of daily living. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(2):183-94.
131. Joy S, Kaplan E, Fein D. Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol--Coding subtest across the adult lifespan. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19(6):759-67.

132. Kanser RJ, Rapport LJ, Hanks RA, Patrick SD. Utility of WAIS-IV Digit Span indices as measures of performance validity in moderate to severe traumatic brain injury. *Clin Neuropsychol*. 2022;36(7):1950-63.
133. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9.
134. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672-6.
135. Bayram E, Çotur Levent H, Tezcan S, Kuzu M, Akbostancı MC. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Barnes Akathisia Rating Scale. *Turk J Neurol*. 2017;23(2):56-9.
136. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
137. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4.
138. Lane A, Byrne M, Mulvany F, Kinsella A, Waddington JL, Walsh D, et al. Reproductive behaviour in schizophrenia relative to other mental disorders: Evidence for increased fertility in men despite decreased marital rate. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995;91:222-8.
139. Aggarwal S, Grover S, Chakrabarti S. Profile of Marital and Sexual Life of Patients With Schizophrenia and Recurrent Depressive Disorder: A Comparative Study. *Journal of Psychosexual Health*. 2020;2(3-4):233-41.
140. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(5):337-49.
141. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2001;46(6):549-55.
142. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes*. 2017;8(8):390-6.
143. Hosseini SH, Karkhaneh Yousefi M. Quality of Life and GAF in Schizophrenia Correlation Between Quality of Life and Global Functioning in Schizophrenia. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2011;5(2):120-5.
144. Iasevoli F, Razzino E, Altavilla B, Avagliano C, Barone A, Ciccarelli M, et al. Relationships between early age at onset of psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2022;16(4):352-62.

145. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63-76.
146. Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2021;236:142-55.
147. Malla A, Norman R, Schmitz N, Manchanda R, Bécharé-Evans L, Takhar J, et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med*. 2006;36(5):649-58.
148. Gould F, McGuire LS, Durand D, Sabbag S, Larrauri C, Patterson TL, et al. Self-assessment in schizophrenia: Accuracy of evaluation of cognition and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2015;29(5):675-82.
149. Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):373-84.
150. Hilbert S, Nakagawa TT, Puci P, Zech A, Bühner M. The digit span backwards task: Verbal and visual cognitive strategies in working memory assessment. *European Journal of Psychological Assessment*. 2015;31:174-80.
151. Park S, Gooding DC. WORKING MEMORY IMPAIRMENT AS AN ENDOPHENOTYPIC MARKER OF A SCHIZOPHRENIA DIATHESIS. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(3):127-36.
152. Huang J, Zhu Y, Fan F, Chen S, Hong Y, Cui Y, et al. Hippocampus and cognitive domain deficits in treatment-resistant schizophrenia: A comparison with matched treatment-responsive patients and healthy controls(☆,☆☆,★,★★). *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;297:111043.
153. Iasevoli F, Avagliano C, Altavilla B, Barone A, Ciccarelli M, D'Ambrosio L, et al. Evaluation of a few discrete clinical markers may predict categorization of actively symptomatic non-acute schizophrenia patients as treatment resistant or responders: A study by ROC curve analysis and multivariate analyses. *Psychiatry Res*. 2018;269:481-93.
154. Merhej G, Hallit S, Haddad C, Hachem D, Haddad G. Neurological soft signs in Schizophrenia: Gender differences and promising suggestions. *Journal of Psychopathology*. 2017;23:74-8.
155. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Gonda X, Kimiskidis V, Nimatoudis I. Neurological soft signs significantly differentiate schizophrenia patients from healthy controls. *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30(2):97-105.

156. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010;36(6):1089-104.
157. Pitzianti M, Casarelli L, Pontillo M, Vicari S, Armando M, Pasini A. Antipsychotics Do Not Influence Neurological Soft Signs in Children and Adolescents at Ultra-High Risk for Psychosis: A Pilot Study. *J Psychiatr Pract.* 2019;25(3):186-91.
158. Herold CJ, Lässer MM, Seidl UW, Hirjak D, Thomann PA, Schröder J. Neurological Soft Signs and Psychopathology in Chronic Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in Three Age Groups. *Front Psychiatry.* 2018;9:98.
159. Bourgou Gaha S, Halayem Dhouib S, Amado I, Bouden A. [Neurological soft signs in early onset schizophrenia]. *Encephale.* 2015;41(3):209-14.
160. Bartkó G, Zádor G, Horváth S, Herczeg I. Neurological soft signs in chronic schizophrenic patients: clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 1988;24(4):458-60.
161. Lane A, Colgan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C, et al. Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors. *Psychiatry Res.* 1996;64(2):105-14.
162. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Hönicke S, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246(5):240-8.
163. Chen BY, Tsai IN, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, et al. Risk Model Assessment in Early-Onset and Adult-Onset Schizophrenia Using Neurological Soft Signs. *J Clin Med.* 2019;8(9).
164. Barnes M, Lawford BR, Burton SC, Heslop KR, Noble EP, Hausdorf K, et al. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust N Z J Psychiatry.* 2006;40(6-7):575-80.
165. Mechri A, Slama H, Bourdel MC, Chebel S, Mandhouj O, Krebs MO, et al. [Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonaffected siblings]. *Encephale.* 2008;34(5):483-9.
166. Papiol S, Fatjó-Vilas M, Schulze TG. Neurological soft signs in patients with schizophrenia: current knowledge and future perspectives in the post-genomics era. *Translational Developmental Psychiatry.* 2016;4(1):30071.
167. Das M, Kumari V, Soni W, Ettinger U, Binneman B, Hughes C, et al. Neurological soft signs and their relationship to cognitive and clinical efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):241-53.

168. Herold CJ, Duval CZ, Lässer MM, Schröder J. Neurological soft signs (NSS) and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2019;16:17-24.
169. Li Z, Huang J, Hung KSY, Deng Y, Wang Y, Wang Y, et al. Cerebellar hypoactivation is associated with impaired sensory integration in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 2021;130:102-11.
170. Faramarzi S, Rad SA, Abedi A. Effect of sensory integration training on executive functions of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology*. 2016;11(1):1-5.
171. Pastor-Cerezuela G, Fernández-Andrés MI, Sanz-Cervera P, Marín-Suelves D. The impact of sensory processing on executive and cognitive functions in children with autism spectrum disorder in the school context. *Res Dev Disabil*. 2020;96:103540.
172. Blakeney AB, Strickland LR, Wilkinson JH. Exploring sensory integrative dysfunction in process schizophrenia. *Am J Occup Ther*. 1983;37(6):399-406.

X-Ekler

Ek 1. Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Nörogelişimsel bozuklukları olan kişilerde motor disfonksiyon yaygın olarak bulunur. Geçen yüzyılda, birçok çalışma motor disfonksiyonun nöropsikiyatrik bozuklukların önemli bir özelliği olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Şizofreni hastalarında, hastalığın her evresinde saptanabilen nörolojik silik belirtiler, klinisyenlere hastalığın gidişi ile ilgili de bilgi verebilmektedir. Bu belirtiler aynı zamanda hastalanmamış kardeşlerde de fizik muayene ile saptanabilmekte, ailesel özellik gösterebilmektedir.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda şizofreni tanısı ile takip edilen hastalar ve kardeşleri Nörolojik Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilecektir. Katılımcılara Simpson-Angus Ölçeği, Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği, Barnes Akatizi Ölçeği uygulanacaktır. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Kısa Negatif Semptom Ölçeği (BNSS), Negatif Belirtiler Özdeğerlendirme Ölçeği (SNS), Hastalık Öncesi Uyum Ölçeği ve Global Değerlendirme Ölçeği ile semptom profili değerlendirilecektir. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için İz Sürme testi uygulanacaktır. Aynı ölçekler sağlıklı kontrol grubunda yer alacak kişilere de uygulanacaktır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır. İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırıcı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Sayın Prof. Dr. Alp ÜÇÖK yürütücülüğünde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgileri ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Sibel Elmas'ı 02124142000-31885 numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir

düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir. Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmacının;

Adı-Soyadı:

Gönüllünün;

Adı-Soyadı: Adres:

Tarih: Telefon:

Ek 2. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Tarih:..... Çalışma grubu:.....

Hastanın Adı soyadı:.....

Yaşı:..... Cinsiyeti Kadın () Erkek ()

Eğitim durumu: 1. İlkokul 2. Ortaokul 3. Lise 4. Üniversite 5. Okur yazar değil

Eğitim süresi:.....yıl (geçtiği sınıf sayısına göre)

Medeni durumu: Bekar () Evli () Ayrı yaşıyor / boşanmış () Dul () Partneriyle yaşıyor ()

Mesleği:.....

Askerliğini yapmış mı (erkek ise):

Gelir durumu: 1. İyi 2. Orta 3. Düşük

Kardeş sayısı/sıralaması:.....

Akraba evliliği: Evet () Hayır ()

El dominansı:

Hastalığın başlangıç yaşı (psikotik belirtilerle bağlantılı olan ilk başvuru tarihi):.....

Hastalık süresi:.....ay

Önceden intihar girişimi: Yok () Var () 1 kez () Birden çok () girişim sayısı ()

Psikiyatri hastane yatışı: 1. Yok 2. Var. (sayı:..... / son yatış tarihi

Sigara; içmiyor () içiyor () miktar (p/yıl) :..... Bırakmış ()

Alkol/ Madde kullanımı : Yok () Var ()

Alkol miktarı (varsa):

Madde türü/miktarı (varsa):.....

Boy:..... Kilosu:..... Bel çevresi:.....cm Beden Kitle endeksi:.....

Bilinen psikiyatrik eş tanısı: Yok () Var () OKB () Major Depresyon () Alkol Madde K ()

Diğer : ().....

Bilinen tıbbi hastalık eştanısı : Yok () Var ()

Annenin gebeliğinde problem/doğumda komplikasyon var mı: Yok () Var ()

Kafa travması öyküsü var mı: Yok () Var ()

Birinci ve ikinci derece akrabalarında psikotik hastalık var mı:

1.Yok 2. Var (.....)

Birinci ve ikinci derece akrabalarında psikoz dışı psikiyatrik hastalık var mı:

1.Yok 2. Var (.....)

Görüşmeden önceki ay içinde işini yapıyor muymuş ? Evet() hayır ()

(Bu madde değerlendirilirken öğrenci, ücretli çalışma, rol işlevini yerine getiren ev kadını için Evet işaretlenecek)

Güncel tedavisi:.....

.....

.....

Klozapin kullanıyorsa kaç yıldır kullanıyor:

Ek 3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)

24 Maddelik Form

Adı Soyadı:

1'den 14'e kadar olan maddeleri hastanın ifadelerine göre değerlendiriniz. 7, 12 ve 13. Maddelerde ifadelerin yanı sıra gözlenen davranışı da dikkate alınız. 15-24. Maddeleri gözlenen davranış ve konuşmayı dikkate alarak değerlendiriniz. Görüşmede sorgulanan özellik hastada yoksa "1" olarak puanlayınız.

2: çok hafif	3: hafif	4: orta düzeyde	5: orta derecede ağır	6: ağır	7: çok ağır
--------------	----------	-----------------	-----------------------	---------	-------------

Tarih:							
1. Bedensel ilgi							
2. Anksiyete							
3. Depresyon							
4. İntihar eğilimi							
5. Suçluluk							
6. Düşmanlık							
7. Kabarmış duygudurum							
8. Büyüklük duyguları							
9. Şüphencilik							
10. Varsanılar							
11. Olağandışı düşünce içeriği							
12. Bizar davranış							
13. Kendi bakımını ihmal etme							
14. Yönelim bozukluğu							
15. Kavramsal dezorganizasyon							
16. Duygulanımda küntleşme							
17. Duygusal çekilme							
18. Motor yavaşlama							
19. Gerginlik							
20. İşbirliği kurmama							
21. Eksitasyon							
22. Dikkat dağınıklığı							
23. Motor hiperaktivite							
24. Manyerizm ve postür							

Ek 4. Kısa Negatif Belirti Ölçeği (BNSS)

KISA NEGATİF SEMPTOM ÖLÇEĞİ: PUAN ÇİZELGESİ

← NORMAL BOZULMUŞ →

I. ANHEDONİ

1. ETKİNLİKLER SİRASINDA ALINAN KEYFİN YOĞUNLUĞU	0	1	2	3	4	5	6
2. KEYİF ALINAN ETKİNLİKLERİN SIKLIĞI	0	1	2	3	4	5	6
3. GELECEKTE YAPILACAK ETKİNLİKLERDEN ALINMASI BEKLENEN KEYİF YOĞUNLUĞU	0	1	2	3	4	5	6

II. NORMAL SIKINTI HİSSİNİN EKSİKLİĞİ

4. NORMAL SIKINTI HİSSİNİN EKSİKLİĞİ	0	1	2	3	4	5	6
--------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

III. ASOSYALLİK

5. ASOSYALLİK : DAVRANIŞ	0	1	2	3	4	5	6
6. ASOSYALLİK: İÇSEL DENEYİM	0	1	2	3	4	5	6

IV. AVOLÜSYON

7. AVOLÜSYON: DAVRANIŞ	0	1	2	3	4	5	6
8. AVOLÜSYON: İÇSEL DENEYİM	0	1	2	3	4	5	6

V. KÜNT AFFEKT

9. YÜZ İFADESİ	0	1	2	3	4	5	6
10. SESLİ İFADE	0	1	2	3	4	5	6
11. ANLAM İFADE EDEN VÜCUT HAREKETLERİ	0	1	2	3	4	5	6

VI. ALOJİ

12. KONUŞMANIN MİKTARI	0	1	2	3	4	5	6
13. KENDİLİĞİNDEN AYRINTILANDIRMA	0	1	2	3	4	5	6

Ek 5. Negatif Belirtiler Öz-değerlendirme Ölçeği (SNS)

Negatif belirtiler öz değerlendirme ölçeği
(SNS, S. Dollfus et C. Mach, V1_2014)

Her ifade için, (geçen haftayı dikkate alarak) uygun olan kutucuğa bir çarpı koyarak, ne hissettiğinizi en iyi tarif eden seçeneği işaretleyin.

	Öneri	Tamamen katılıyorum	Biraz katılıyorum	Hiç katılmıyorum
1	Kendi köşeme çekilmeyi tercih ederim			
2	Tek başıma daha iyi hissederim, çünkü yanımda biri olduğunda rahatsız oluyorum			
3	Arkadaşlarımla ve ailemle dışarı çıkmak bana hiç cazip gelmiyor			
4	Arkadaşlarımla özellikle haberleşmeye ve buluşmaya çalışmıyorum (mektup, telefon, sms, vs...)			
5	Bana ne mutlu ne mutsuz gözüktüğüm ve çok ender kızdığım söylenir			
6	Hayatta mutlu ve üzücü pek çok şey olur, ama bunlar beni etkilemez			
7	Mutlu veya üzüntülü bir film seyretmek ya da mutlu veya üzüntülü bir hikaye dinlemek bende gülme ya da ağlama isteği uyandırmaz.			
8	İnsanların ne hissettiğini bilmesi çok zor			
9	Diğer insanlar kadar anlatacağım şey yok			
10	Konuşmak için başkalarına göre 10 kat fazla çaba göstermem gerekiyor			
11	Başkaları sıklıkla az konuştuğumu söyler			
12	Yakınlarım ve arkadaşlarımla birşeyleri paylaşmak istiyorum ama ağızımdan kelime çıkmıyor.			
13	Kendime koyduğum hedeflere erişmem zor.			
14	Günlük faaliyetleri düzenli olarak yerine getirmek çok zor.			
15	İstek ve motivasyon eksikliğinden dolayı bir çok şeyi yapamıyorum			
16	Bir takım şeyler yapmam gerektiğini biliyorum (kalkmak veya yıkanmak gibi) ama enerjim yok.			
17	Başka insanlarla konuşmaktan çok keyif almıyorum.			
18	Kendi seçtiğim faaliyetleri dahi yaparken zevk almakta zorlanıyorum.			
19	Yapacaklarımı hayal ettiğimde, bunlara dair beklentilerim bana herhangi bir şekilde haz vermiyor			
20	Seks yapmak ilgimi çekmiyor			

Ek 6. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAF)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarının aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma).
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

Ek 7. Klinik Global İzlenim-hastalık şiddeti Ölçeği (CGI-s)

CGI-S guidelines

1 = Normal—hiç hasta değil, bozukluk belirtileri yedi gündür yok

2=Sınırdaki gizli veya şüpheli patoloji

3 = Hafif hasta-Sosyal ve mesleki işlevlerde varsa asgari düzeyde sıkıntı veya zorluk ile açıkça belirlenmiş semptomlar

4 = Orta derecede hasta--belirgin, ancak ılımlı işlevsel bozulmaya veya sıkıntıya neden olan açık semptomlar; semptom seviyesi ilaç gerektirebilir

5 = Belirgin derecede hasta-Sosyal/mesleki işlevi belirgin şekilde bozan veya müdahaleci düzeyde sıkıntıya neden olan intruziv semptomlar

6 = Ağır hasta-Yıkıcı patoloji, davranış ve işlev sıklıkla semptomlardan etkilenir, başkalarından yardım gerektirebilir

7 = En aşırı derecede hasta—patoloji birçok yaşam işlevine büyük ölçüde müdahale eder; hastaneye kaldırılabilir

Ek 8. Premorbid Uyum Ölçeği- çocukluk çağı (PAS)

PREMORBİD UYUM ÖLÇEĞİ

Hasta adı :

Tarih:

0: en üst düzeyde / tümüyle normal

1: çok hafif derecede bozukluk / yetersizlik

2: hafif derecede bozukluk / yetersizlik

3: orta derecede bozukluk / yetersizlik

4: orta derecede ağır bozukluk / yetersizlik

5: Ağır derecede bozukluk / yetersizlik

6: Çok ağır derecede bozuk / yetersiz

	6	5	4	3	2	1	0
Çocukluk (11 yaşına kadar)							
Sosyallik ve çekilme							
Akranlarıyla ilişkiler							
Okul başarısı							
Okula uyum							

Ek 9. İz Sürme Testi A ve B



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Anabilim Dalı

Tarih : / /

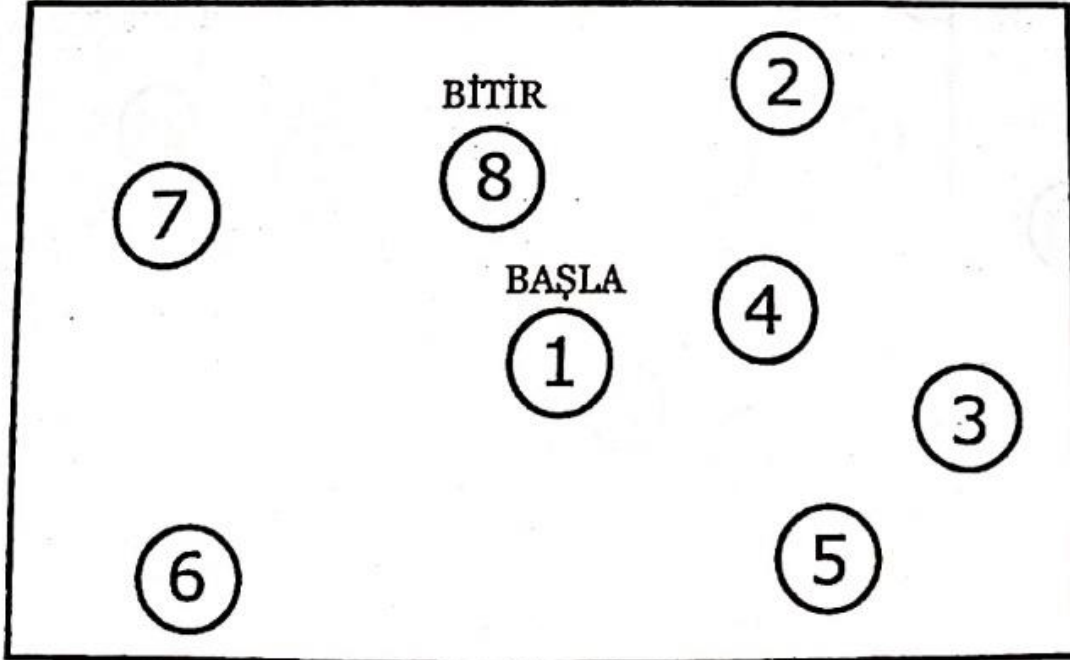
Adı Soyadı :

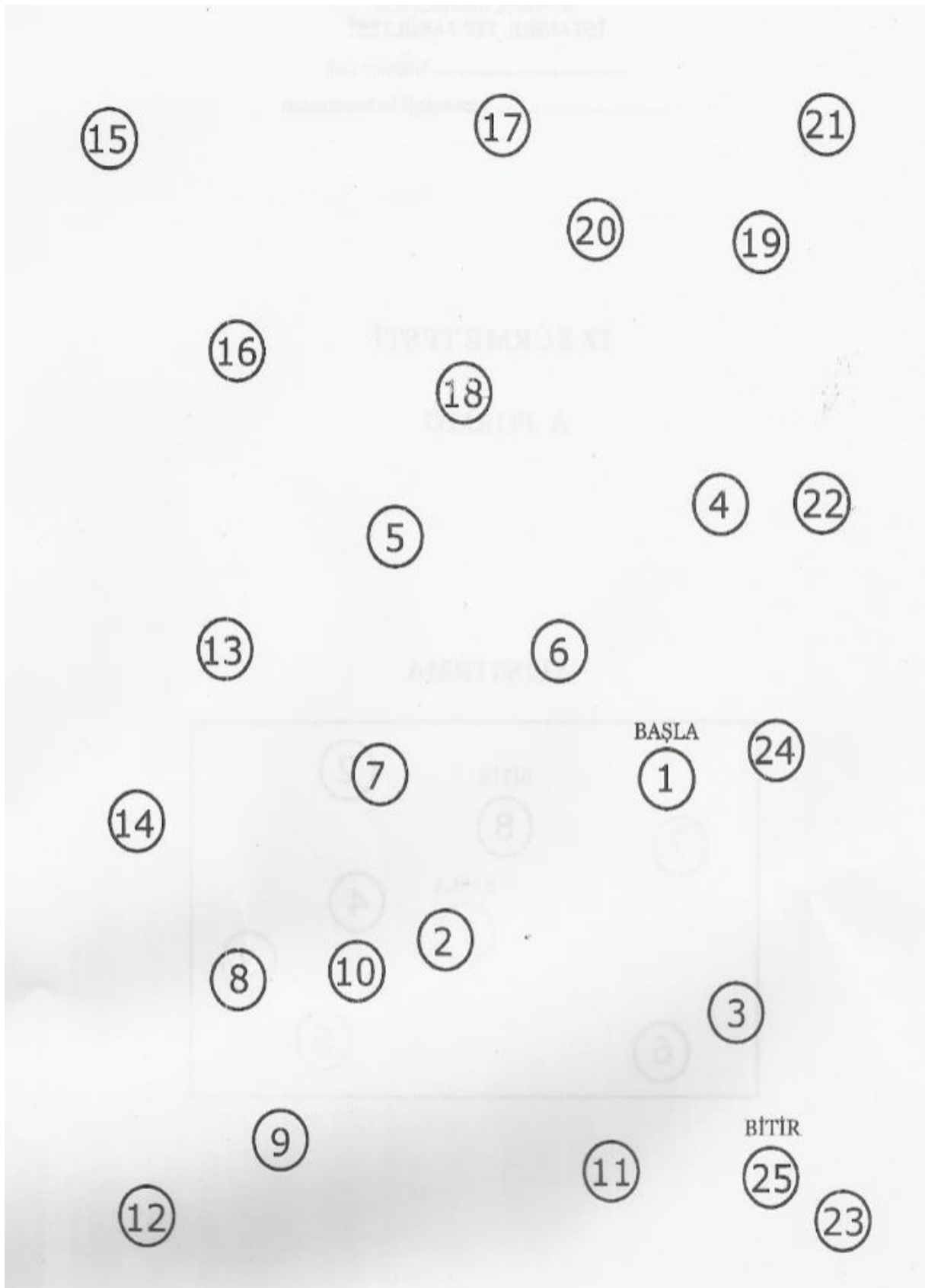
Prot. No.:

Yaşı : Cinsiyeti :

İZ SÜRME TESTİ - A FORMU -

ALİŞTIRMA





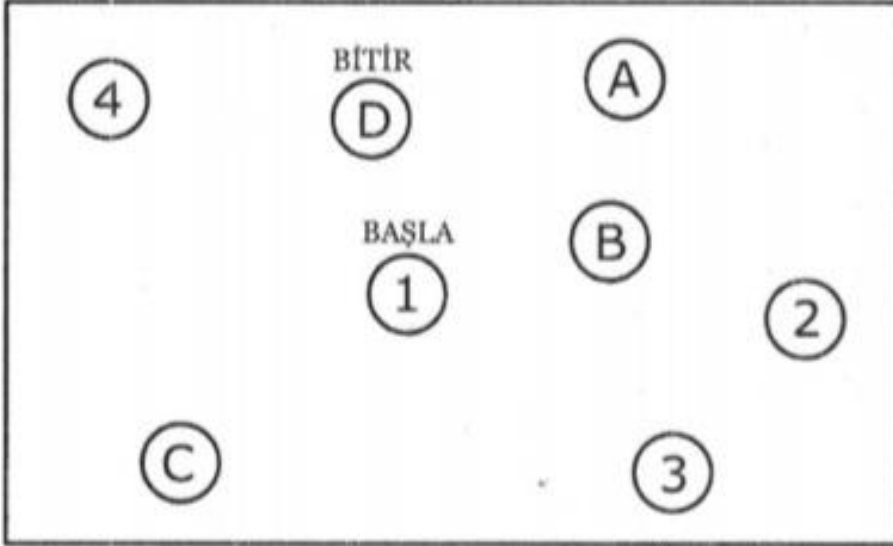
T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

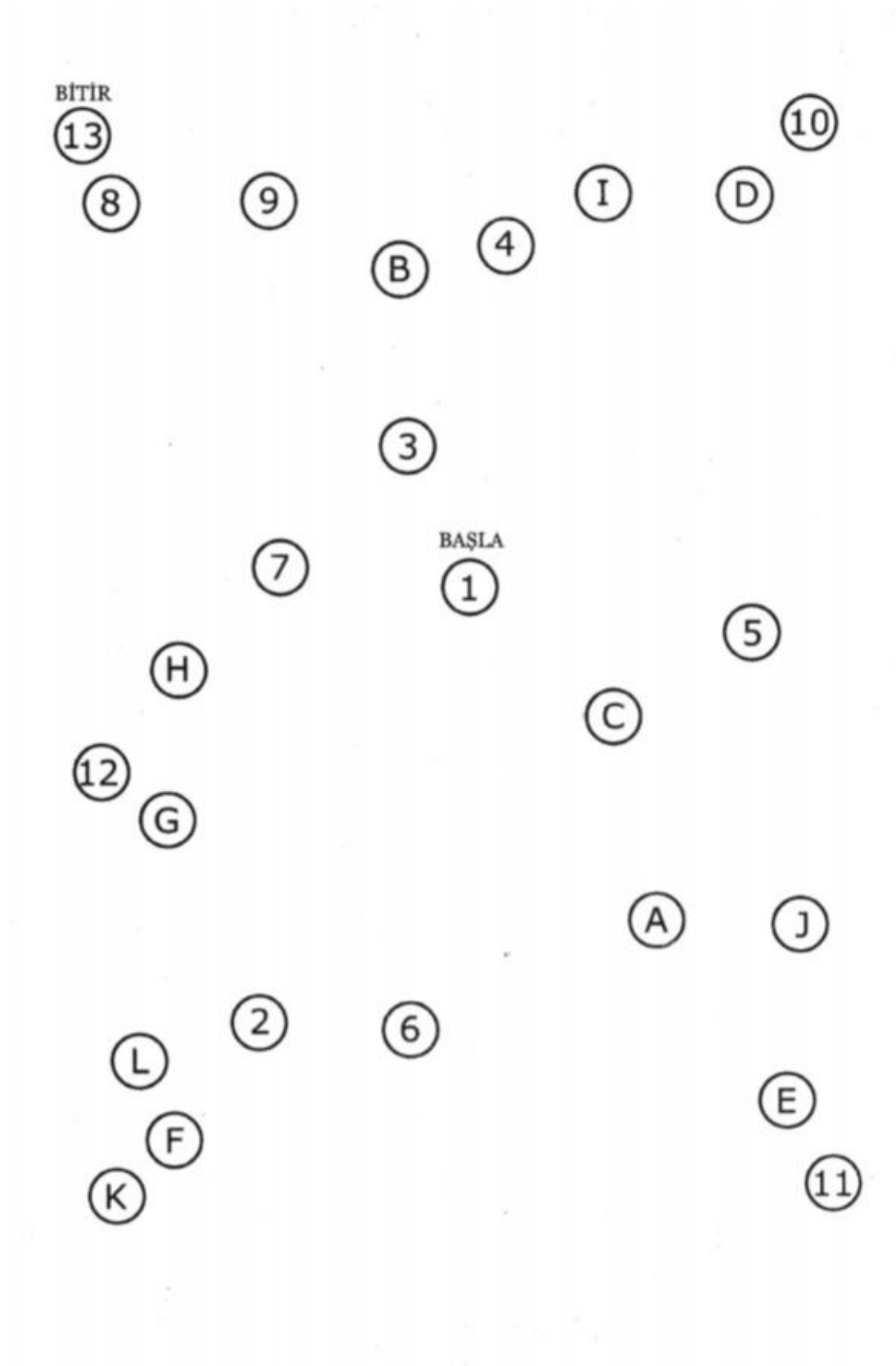
..... Anabilim Dalı
..... psikoloji Laboratuvarı

İZ SÜRME TESTİ

B FORMU

ALİŞTIRMA





Ek 10. İleri ve Geri Sayı Menzili Testi

Forward	Backward
Sequences	
5, 8, 2	6, 2, 9
6, 9, 4	4, 1, 5
6, 4, 3, 9	3, 2, 7, 9
7, 2, 8, 6	1, 9, 6, 8
4, 2, 7, 3, 1	1, 5, 2, 8, 6
7, 5, 8, 3, 6	6, 1, 8, 4, 3
6, 1, 9, 4, 7, 2	5, 3, 9, 4, 1, 8
3, 9, 2, 4, 8, 7	7, 2, 4, 8, 5, 6
5, 9, 1, 7, 4, 2, 8	8, 1, 2, 9, 3, 6, 5
4, 1, 7, 9, 3, 8, 6	4, 7, 3, 9, 1, 2, 8
5, 8, 1, 9, 2, 6, 4, 7	9, 4, 3, 7, 6, 2, 5, 6
3, 8, 2, 9, 5, 1, 7, 4	7, 2, 8, 1, 9, 6, 5, 2
2, 7, 5, 8, 6, 2, 5, 8, 4	
7, 1, 3, 9, 4, 2, 5, 6, 8	

Ek 12. Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NES)

Hasta adı soyadı

NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Burun topuk yürüyüşü (tandem walk)

Yönerge: Hasta düz bir çizgi üzerinde topuğunu ayak ucuna değdirerek 12 adım atar.

- 0. İlk adım tamamlandıktan sonra hiç yanlış adım yoktur
- 1. İlk adım tamamlandıktan sonra bir ya da iki yanlış adım
- 2. 3 ya da daha fazla yanlış adım, düşme ya da sendeleme

2. Romberg testi

Yönerge: Hasta elleri ve kolları yere paralel, parmakları gerili, ayakları bitişik, gözleri kapalı ayakta durur. Hasta bu pozisyonda 1 dk kalmalıdır. (parmaklar açık, arkasında duvar)

- 0. Nispeten stabil, minimal sallanma
- 1. Belirgin sallanma
- 2. Hasta dengesini sağlamak için adım atar ya da düşer

3. Kol ve Ellerdeki Hareketler (sol sağ)

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

- 0. Parmaklar eller veya kollarda hareket yok.
- 1. Sadece parmaklarda düzensiz hareketler
- 2. Elleri veya kolları da kapsayan düzensiz hareket

4. Tremor (sol..... sağ.....)

Yönerge: Romberg testindeki gibi.

- 0. Tremor yok.
- 1. Ilımlı ince tremor
- 2. Belirgin veya kaba tremor

5. Stereognosis (sol..... sağ.....)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken eline konan bir nesneyi (para, anahtar ve kalem) tanıması, eline konan cisim hissetmesi söylenir ve bunun için gerekli zaman bırakılır. Hasta nesnenin ismini hatırlayamazsa hastadan bu nesnenin ne için kullanıldığını söylemesi istenir. Hastadan önceden değerlendirilmiş olan baskın elini, eğer belirgin bir el baskınlığı yoksa yazı yazdığı elini kullanması istenir. Yönerge ikinci denemenin başında tekrarlanır.

- 0. Hata yok.
- 1. Tek hata
- 2. Tek hatadan fazla

6. Grafestezi (sol.... sağ.....)

Yönerge: Hastadan gözleri kapalıyken avucuna yazılan sayıyı ayırt etmesi istenir. Ellerinin sırası stereognosisteki gibi saptanmalıdır. (sayılar hastaya ters yazılacak-örnek yap- 3,5,6,4,8)

- 0. Hata yok.
- 1. Tek hata
- 2. Tek hatadan fazla

7. İşıtsel görsel bütünleştirme

Yönerge: Hastadan vuru seslerinden birisini 5-7 inçlik indeks kartın üzerindeki üç farklı noktalama işaretlerinden birisiyle karşılaştırması istenir. Hastanın yönergeyi anladığından emin olmak için öncesinde üç örnek yapılabilir.

0. Hata yok.

1. Tek hata

2. İki veya daha fazla hata

8. Yumruk-halka testi (sol.... sağ.....)

Yönerge: Hastadan masanın üstündeki elini sırasıyla değiştirmesi istenir. İşaret parmağı durumunda baş parmak ya distal falanksların ya da orta falanksların üzerindedir. Hasta, eli masadayken yüzük parmağı durumuna geçmelidir. Bu durumda baş parmak ve işaret parmağının uçları birbirine değmekte, diğer üç parmak masada düz olarak durmaktadır. Hasta elin her pozisyon değişiminde kolunu sabit tutmalıdır. Eğer hasta tam olarak hareketi yapamıyorsa hareket durdurulmalı ve yönerge tekrarlanmalıdır. Hasta her el pozisyonunu 15 kez tekrar etmelidir.

0. İlk tekrardan sonra belirgin bir hareket bozulması yok. Hatalar yüzük pozisyonunda parmakların biraz havada kalmasıyla sınırlıdır ve pozisyon değişimlerinde 2'den fazla tereddüt yoktur ve bir kereden daha fazla işaret parmağıyla yüzük parmağını karıştırma yoktur.

1. İlk tekrardan sonra belirgin bir bozulma veya harekette tam olarak bir durma yoktur, parmak değiştirmede 2'den fazla tereddüt, hareketi düzgün olarak başlatıp sürdürmede zorluk, 3-4 kez parmak karıştırma veya tüm harekette 3 kez ancak 4 kezden fazla olmayan karıştırma vardır.

2. Harekette belirgin bir bozukluk veya tam durma veya 4'den fazla parmak karıştırma vardır.

9. İşaret parmağı-tenar-el ayası testi (sol.... sağ.....)

Yönerge: Hastaya düzgün ve ritmik bir şekilde sürekli masaya işaret parmağının kenarıyla ve elinin ayasıyla dokunması söylenir. Hastanın her el pozisyonunun değişiminde masanın yüzeyiyle teması kesilmelidir. Ancak kol tam fleksiyon haline gelmemelidir. Hasta bu pozisyon değişimini 15 kez tekrar etmelidir.

0. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda birden fazla yanlış yoktur.

1. İlk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur ya da hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt iki kezden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3-4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da ya da 4'ten fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

10. Ozeretski testi

Yönerge: Hasta her iki elini de masaya koyar, bir elin ayası aşağıya dönüktür ve diğeri yumruk biçimindedir, hastaya düzgün ve sert biçimde aynı anda ellerinin pozisyonunu değiştirmesi söylenir. Hastadan bu hareketi 15 kere tekrar etmesi istenir.

0. İlk tekrardan sonra harekette bozukluk yoktur. Hatalar bir pozisyondan diğerine geçişte iki kere tereddüt etmeden daha fazla değildir ve el pozisyonunda fazla hata yoktur.

1. İlk tekrardan sonra harekette büyük bir bozulma yoktur. Hareket tamamen durmaz, bir pozisyondan diğerine geçişte tereddüt ikiden fazladır. Düzgün ve seri hareket geliştirmede ve sürdürmede zorluk vardır. 3-4 pozisyon karıştırılır ya da toplam 3 ya da 4 hata vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma ya da hareketin tamamen durması ya da 4'ten fazla tereddüt veya pozisyon karıştırma.

11. Bellek (5 dk.)

Yönerge: Hastaya 4 sözcük söylenir ve hepsi söylendikten hemen sonra bunları tekrar etmesi söylenir. Eğer hasta tam olarak 4 sözcüğü hatırlayamazsa yeniden söylenir. Eğer hasta sözcüklerin 3 kez tekrarlanmasından sonra da sözcükleri tekrarlayamıyorsa test sonlandırılır ve hastaya maddenin her iki adımında da 2 skoru verilir. Eğer hasta başlangıçta ya da sözcükler iki kere hatırlatıldıktan sonra 4 sözcüğü de tekrar edebiliyorsa sözcükleri unutmaması istenir ve görüşme süresince 2 kez daha bunları tekrar edeceği söylenir. Hastadan 5 ve 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlaması istenir. (mavi-şahin-lale-bayrak)

0. Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor.

1. Hasta 3 sözcük hatırlıyor.

2. Hasta 3 sözcükten daha azını hatırlıyor.

12. Bellek (10 dk.)

Yönerge: Aynı yönergede bu sözcükleri 10 dakika sonra bu sözcükleri tekrarlaması istenir.

0.Hasta tüm sözcükleri hatırlıyor.

1.Hasta 3 sözcük hatırlıyor.

2.Hasta 3 sözcükten daha azını hatırlıyor.

13. Ritim vuruş testi (A.....)

Yönerge: Hastaya gözleri kapalıyken işittiği vuruş seslerini tam olarak yapması söylenir. Hasta vuruşları yinelenirken gözlerini açabilir. (sert ve hafif vuruşlar)

0.Hata yok

1.Tek hata

2. Tek hatadan fazla

Ritim vuruş testi (B.....)

Yönerge: Hastaya belirtilen bir vuruş sesini yapması söylenir. (verbal olarak sesi çıkar)

0.Hata yok

1.Tek hata

2.Tek hatadan fazla

(5. dk bellek !!!!!!!!!!!!!)

14. Hızlı değişen hareketler (ardışık sıra hareketler) (sol.... sağ.....)

Yönerge: Hastaya avucu aşağı bakacak biçimde ellerini bacaklarına koyması söylenir. Hasta baskın eliyle başlayarak avucuyla ve ardından elinin arkasıyla değişmeli bir tarzda bacağına vurur. Baskınlığın değerlendirilmesi yukarıdaki gibidir (madde 8'e bakınız).

0. Harekette belirgin bir bozulma, el değiştirmede tereddüt ya da yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozulma yoktur ve el değiştirmede bir iki tereddüt ya da yanlışlık vardır.

2. Harekette belirgin bir bozulma veya el değiştirmede daha fazla tereddüt ya da yanlışlık vardır.

15. Parmak-başparmak oppozisyonu (sol.... sağ.....)

Yönerge: Hastaya avuçları yukarıya bakacak biçimde parmaklarını tam olarak açarak her iki elini bacağına koyması söylenir. Hasta baskın olan eliyle teste başlar ve parmaklarının ucuyla baş parmağının ucuna dokunur. 10 kez yinelemek suretiyle işaret parmağından serçe parmağına doğru en son işaret parmağına dönülerek test tamamlanır.

0. Harekette belirgin bir bozukluk ve bir kezden fazla yanlış yoktur.

1. Harekette belirgin bir bozukluk yoktur ve 2 ya da 3 hata.
2. Harekette belirgin bir bozukluk veya 4 ya da daha fazla hata.

16. Ayna hareketi 15i yaparken diğerk el taklit ediyor mu? (sol.... sağ.....)

0. Hareket yok
1. Minör, zayıf hareketler
2. Devamlı, belirgin hareketler

17. Söndürme (yüz-el testi)

Yönerge: Hasta avuçları aşağıda olmak üzere elleri dizlerinde ve gözleri kapalı oturtulur. Yanağına, eline ya da her ikisine birden dokunulacağı söylenir ve nereye dokunulduğunu söylemesi istenir. Hasta sadece tek bir dokunmayı hissederse dokunuşu nerede hissettiği sorulur. Eş zamanlı dokunuşlar şu biçimde yapılır, sağ yanak-sol el, sol yanak-sağ el, sol yanak-sol el, her iki el ve her iki yanak.

0. Hata yok
1. Tek hata
2. Tek hatadan fazla

18. Sağ sol karıştırma

Yönerge: Hastaya sol elini, sağ ayağını göstermesi, sağ elini sol omzuna koyması, sol elini sağ kulağına götürmesi, görüşmecinin sol dizini, sağ dirseğini göstermesi, görüşmecinin kolları kavuşurken görüşmecinin sol elini kendi sağ eliyle göstermesi ve görüşmecinin kolları çözüldükten görüşmecinin sağ elini kendi sol eliyle göstermesi söylenir.

0. Hata yok
1. Tek hata
2. Tek hatadan fazla

(10. dk bellek!!!!!!!!!!!!!!!)

19. Sinkinezi (sol sağ.....)

Yönerge: Hastaya horizontal bakışın iki uç yanı arasında hareket eden bir kalemin ucunu sadece gözleriyle izlemesi söylenir. Eğer hasta başını oynatırsa başını tutması ve kalemin ucunu yalnız gözleriyle izlemesi söylenir.

0. Baş hareketi yok.
1. İlk dönemde baş hareketlidir ancak başını sabit tutması söylendikten sonra hareket olmaz.
2. Başını sabit tutması söylendikten sonra da başı oynar

20. Konverjans (sol..... sağ.....)

Yönerge: Hastaya kalemin ucu buruna doğru ilerlerken onu izlemesi öğretilir

0. Her iki göz nesneye uyum sağlar

1. Tek veya her iki göz tam olarak uyum sağlayamaz ancak mesafenin yarısından fazlasına kadar kalemi izleyebilir
2. Tek ya da her iki gözü birden kalemi yarı mesafeden daha fazla uyum sağlamada yetersiz

21. Bakışı sabit tutma güçlüğü (sol..... sağ.....)

Yönerge: Hastaya sağ ve sol görel alanlarına horizontal planda 45 derece açıdaki bir kalemin ucuna bakması ve bakışlarını 30 saniyeden fazla odaklaması söylenir.

0. Odaklamada sapma yok.

1. 20 sn'den sonra odaklamada sapma var
2. 20 sn'den önce odaklamada sapma var

22. Parmak-burun testi (sol..... sağ.....)

Yönerge: Hastaya gözlerini kapaması ve burnunun ucuna işaret parmağının ucuyla dokunması söylenir.

0. İntensiyonel tremor ya da burnunu tutturamama yok

1. İlimli intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama
2. Belirgin intensiyonel tremor veya burnunu tutturamama

23. Glabellar tepke

Yönerge: Hastaya odanın karşı duvarında bir noktaya gözlerini dikmesi söylenir. Hastaya görüş alanına girmeden yukarısından yaklaşılr ve görüşmecii işaret parmağıyla glabellar bölgeye 10 kez vurur.

0. Üç ya da daha az göz kırpma

1. Dört ya da beş tam göz kırpma veya altı kısmi göz kırpmadan fazla.
2. Altı ya da daha fazla göz kırpma.

24. Snout tepkisi

Yönerge: Hastaya gevşemesi söylenir ve görüşmecii hastanın filtrumuna parmağıyla basınç uygular.

0.Orbikularis orisde kontraksiyon yok.

2. Orbikularis orisde herhangi bir kontraksiyon.

25. Yakalama tepkisi (sol..... sağ.....)

Yönerge: Hastaya yakalama hareketi yapmaması söylenir ve görüşmecii hastanın işaret parmağıyla baş parmağı arasında bölgeye vurur. Bu hareketi bir saniye aralarla yinelenirken hastaya "imdat" sözcüğü geriden harf harf söylenir.

0.Hastanın parmaklarında fleksiyon yok.

1. İlk dönemde hastanın parmaklarında ılımlı fleksiyon veya ikinci dönemde herhangi bir fleksiyon
2. İlk dönemde hastanın parmaklarında belirgin fleksiyon.

26. Emme tepkisi

Yönerge: Görüşmecii işaret parmağının eklem yerini ya da dil basacağını hastanın dudakları arasına koyar.

0.Hareket yok.

2.Hastanın dudakları arasında herhangi bir emme hareket

Ek 13. Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS)

SIMPSON-ANGUS NÖROLEPTİKLERE BAĞLI HAREKET BOZUKLUKLARINI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (SAS)

A.Yürüyüş

Hasta yürütülerek muayene edilir.

0. Normal
1. Hasta yürürken kollarının sallanması azalmıştır
2. Hastanın kollarının sallanmasındaki azalmanın yanısıra, kollarında açıkça görülen rijidite mevcuttur.
3. Hasta, kollarını rijit olarak karın hizasında tutarak katı bir şekilde yürümektedir.
4. Hasta öne veya arkaya eğimli olarak kambur bir şekilde ayaklarını sürüyerek yürümektedir.

B.Kolların Durumu

Hasta ve muayene eden kişi birlikte, kollarını omuzdan yukarı kaldırır ve serbestçe yere bırakır.

0. Normal, kollar kuvvetli bir sesle yanlara düşer ve hafif sekme olur.
1. Kolların yanlara düşmesi hafifçe yavaşlamıştır, yanlara hafifçe duyulan bir sesle değer, hafif sekme olur.
2. Kolların yana düşmesi yavaşlamıştır, geri sekme yoktur.
3. Düşme sessiz olur, belirgin derecede yavaşlık vardır.
4. Kollar bir dirence karşı adeta tutkalanmış gibi yanlara düşer.

C.Omuz Sallama

Hastanın kolları, dirsekten dik açı yapacak şekilde bükülür ve hekim bir eliyle hastanın elini tutarken diğer eliyle hastanın dirseğini kavrar ve üst kolu öne arkaya ve humerusu dıştan çevirerek inceler (her iki kol).

0. Normal
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle beraber omuz adeta donmuş gibidir.

D.Dirsek Rijiditesi

Hasta dirsek eklemlerini dik açı yapacak şekilde tutar, hekim dirsek eklemine pasif olarak fleksiyon ve ekstansiyon hareketi yaptırır.

0. Normal
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

E.Bilek Rijiditesi

Hasta bilek eklemlerini düz bir şekilde tutar. Hekim bilek eklemine pasif olarak fleksiyon hareketi yaptırır, aynı zamanda hastanın avuç içini inceler ve elle muayene eder.

0. Normal
1. Hafif rijidite ve direnç vardır.
2. Orta derecede rijidite ve direnç vardır.
3. Belirgin rijiditeyle birlikte pasif hareket güçlüğü vardır.
4. Aşırı rijidite ve sertlikle birlikte eklem adeta donmuş gibidir.

F.Bacağın Sarkaç Hareketleri

Hasta, muayene masasına bacakları aşağıya sarkacak ve boşta sallanacak şekilde oturtulur. Hekim hastanın topuğunu tutar, dizi kısmen açılacak şekilde kaldırır ve daha sonra bırakarak bacağın düşmesine izin verir.

0. Bacaklar serbestçe sarkaç hareketini yapmaktadır.
1. Bacakların sarkaç hareketi hafif derecede azalmıştır.
2. Sarkaç hareketine orta derecede direnç vardır.
3. Sarkaç hareketine karşı belirgin direnç vardır.
4. Sarkaç hareketi tamamen kaybolmuştur.

G.Başın Durumu

Hasta muayene masasına sırtüstü yatırılır. Hekim bir eliyle hastanın başını kaldırır ve daha sonra elini çekerek başı düşmeye bırakır.

0. Baş serbestçe düşer ve sesli olarak muayene masasına çarpar.
1. Düşmede hafif bir yavaşlama vardır; bu başın muayene masasına düşerken çıkardığı sesin hafifliğinden anlaşılır.
2. Düşme orta derecede yavaşlamıştır; bu durum gözle görülebilir.
3. Baş yavaş olarak düşer.
4. Baş muayene masasına ulaşamaz.

H. Glabella Refleksi

Hastanın gözleri açık olarak ve göz kırpmadan durması istenir. Hekim hastanın glabella bölgesine sürekli, hızlı darbelerle vurur.

0. 0-5 kırpma
1. 6-10 kırpma
2. 11-15 kırpma
3. 16-20 kırpma
4. 21 ve daha fazla kırpma

J.Tremor

0. Normal
1. Parmaklarda açıkça gözlenebilir ve/veya hissedilebilir tremor.
2. Elde tremor veya kolların spazmodik duruşu
3. Bir veya daha çok ekstremitede dirençli tremor
4. Bütün bedende tremor

I.Salya

0. Normal
1. Hastanın ağzı açık, dili yukarıdayken ağzında göllenmiş aşırı salya vardır.
2. Aşırı salya vardır ve ara sıra konuşmayı engellemektedir.
3. Aşırı salya vardır ve bunun sonucunda konuşma zorlukla olmaktadır.
4. Açıkça salya akmaktadır.

Ek 14. Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği

Barnes Akatizi Ölçeği

Nesnel

0	Normal, genellikle kol ve bacaklarda huzursuz hareketler	☐
1	Karakteristik huzursuz hareketler (Otururken ayaklar ve bacakların yerinde duramaması ya da bir bacağın sallanması ve/veya ayaktaiken yerinde sayma hareketleri veya bir nokta üzerinde yürüme vardır fakat, hareketler gözlenen zamanın yarısından daha az bir zamanda bulunur.)	☐
2	Gözlenen fenomen karakteristik huzursuz hareketler gibidir. Fakat, hareketler gözlenen zamanın en az yarısı kadar bir zamanda bulunur.	☐
3	Hasta gözlenen süre boyunca sürekli olarak karakteristik huzursuz hareketler sergiler. Oturur durumda kalamaz veya ayaktaiken adımlamadan duramaz.	☐

Öznel**Huzursuzluğun Farkında Olmak**

0	İç huzursuzluğu yoktur	☐
1	Spesifik olmayan iç huzursuzluğu hissi	☐
2	Hasta bacaklarını hareket ettirmeden tutamayacağını farkındadır (Hareketsiz durması istendiğinde ayaklarını hareket ettirme isteği ve/veya iç huzursuzluk yakınmaları artar)	☐
3	Çoğu zaman hareket etmek için yoğun bir zorlanma hissettiğinin ve/veya yürümek ya da için adımlamak için kuvvetli bir arzu duyduğunun farkındadır	☐

Huzursuluğa Bağlı Rahatsızlık

0	Rahatsızlık yok	☐
1	Hafif	☐
2	Orta	☐
3	Şiddetli	☐

Akatazinin Ayrıntılı Klinik Değerlendirmesi

0	Yok	☐
1	Kuşkulu	☐
2	Orta derecede akatizi	☐
3	Belirgin akatizi	☐
4	Şiddetli akatizi	☐

Skor:

Ek 15. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)

Direktifler: Derecelendirmeyi yapmadan önce muayene yönteminin tümünü inceleyiniz, gözlenen belirtilerden en şiddetli olanı işaretleyiniz.	0 : Hiç yok 1 : Minimal, normalin üst sınırı 2 : Hafif 3 : Orta 4 : Şiddetli
---	---

YÜZ VE AĞIZ HAREKETLERİ	1. Yüz İfade Kasları Örnek: Alın, göz kapakları, periorbital alan ve yanakların hareketleri; göz kırpması, gülümseme, yüz buruşturma	0	1	2	3	4
	2. Dudaklar ve ağız çevresi Örnek: Ağız buruşturma, dudak bükme, ağız sapırdama gibi	0	1	2	3	4
	3. Çene Örnek: Isırma, dişleri sıkma, ağız açma, yan hareketler	0	1	2	3	4
	4. Dil Yalnızca ağız içi ve ağız dışı hareketlerdeki artmayı derecelendiriniz, hareketleri yapabilme yetersizliğini değil	0	1	2	3	4
KOL VE BACAK HAREKETLERİ	5. Üst kısım (Kollar, el bilekleri, eller, parmaklar) Koreik hareketler (hızlı, amaçsız, düzensiz, kendiliğinden olanlar), atetoid hareketler (yavaş, düzensiz, karmaşık, yılanvari olanlar) derecelendirilir. Tremor dahil EDİLMEZ (yani tekrarlayıcı, düzenli ve ritmik olanlar).	0	1	2	3	4
	6. Alt kısım (Bacaklar, dizler, ayak bilekleri ve parmaklar) Örnek: Dizlerin dışı hareketi, ayak vurma, düşük topuk, ayakların kıvrılması, çarpık basma gibi.	0	1	2	3	4
GÖVDE HAREKETLERİ	7. Boyun, omuzlar, kalçalar Örnek: Sallanma, kıvrılma, kıvrınma, pelvis dönüklüğü gibi	0	1	2	3	4
GENEL YARGI	8. Anormal hareketlerin şiddeti	Hiç yok, normal	0			
		Minimal	1			
		Hafif	2			
		Orta	3			
DİŞ DURUMU	9. Anormal hareketlerden dolayı beceri kaybı	Hiç yok, normal	0			
		Minimal	1			
		Hafif	2			
		Orta	3			
DİŞ DURUMU	10. Hastanın bu anormal hareketlerin farkında olup olmadığı Yalnızca hastanın bildirimini değerlendiriniz.	Hiç yok, normal	0			
		Farkında değil	1			
		Farkında, hafif sıkıntıda	2			
		Farkında, orta sıkıntıda	3			
DİŞ DURUMU	11. Halen diş ve / veya diş protezi ilgili bir sorunu var mı?	Farkında, şiddetli sıkıntıda	4			
		Hayır	0			
		Evet	1			
	12. Hasta genellikle diş protezi mi kullanır?	Hayır	0			
DİŞ DURUMU		Evet	1			

Toplam Sayı: