



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR
HASTANESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ZONULİN SEVİYESİNİN ŞİZOFRENİ TANILI
BİREYLERDE VE KARDEŞLERİNDE NÖROBİLİŞSEL
BOZULMA SÜRECİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Melih Mustafa Sedef

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR
HASTANESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ZONULİN SEVİYESİNİN ŞİZOFRENİ TANILI
BİREYLERDE VE KARDEŞLERİNDE NÖROBİLİŞSEL
BOZULMA SÜRECİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Melih Mustafa Sedef

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Karadağ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca hem eğitimim hem de kişisel gelişimim açısından bana yol gösterici olan, her hata yaptığımda doğrusunu öğreten, karşıma çıkan her engelde farklı perspektiflerden bakmamı sağlayarak bana destek olan, bunun için de bir ömür minnettar olacağım çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan KARADAĞ'a

Bizlere zaman ayırmaktan çekinmeyen, bilgi ve becerisinden sürekli bir şeyler öğrendiğimiz, bizi sahiplenmekten vazgeçmeyen ve özellikle zor durumda kaldığımda bana hep el uzatan kıymetli ablamız ve hocamız Doç. Dr. Süheyla DOĞAN BULUT'a

İhtisas sürecim boyunca engin bilgilerinden faydalanma şansı elde ettiğim, bazen tek bir cümlesi ile bile nasıl psikiyatrist olunuru bize gösterebilen, eğitim sürecimizde bize çokça destek olan, çok sevdiğimiz hocamız Prof. Dr. Kadir ÖZDEL'e

Deneyimlerinden her zaman faydalandığımız, ihtisas sürecim ve psikiyatri hekimliği pratiğimden emekleri olan hocamız Prof. Dr. Sibel ÖRSEL'e

Asistanlık sürecimde bilgilerini ve becerilerini bizden esirgemeyen, danışanlarımla ilgili her soru sorduğumda yanıtlamaktan ve öğretici olmaktan sıkılmayan Doç. Dr. Yasir ŞAFAK ve Uzm. Dr. Ayşe Gökçen GÖNDOĞMUŞ'a

Sorunlara olan soğukkanlı yaklaşımı, bilimselliği ve bilgi birikimi ile bize örnek olan, hem akademik hem de sosyal hayatta dostluğunu ve desteğini esirgemeyen, çok kıymetli abim Doç. Dr. Şerif Bora NAZLI'ya

Hem bir dost hem bir abi olan, asistanlık süreci ve hayat ile ilgili deneyimlerinden, kıymetli bilgilerinden çokça faydalandığım ve desteğini hep hissettiğim kıymetli dostum Uzm. Dr. Orçun ORTAKÖYLÜ'ye

Sırta sırta vererek asistanlığın zorlu günlerini beraber atlattığımız değerli arkadaşım ve eşkıdemlim Dr. Şeyma IŞIK'a

Bana verdikleri emekleriyle hep gurur duyduğum, bana duydukları güven ile hep destekçim olan, dürüstlükleri ile bana rol model olan ve iyi insan olma düsturunu bana aşılayan değerli annem Süheyla SEDEF ve kıymetli babam Mehmet SEDEF'e

Hem dert ortağım hem hayat arkadaşım olan, tanıştığımız günden bugüne bana hayatın her aşamasında destek olan ve bu sayede birçok soruna beraber göğüs gerdiğim, sevgisi ile kalbimi saran ve ruhumu aydınlatan kıymetli eşim Tutku GÜNEŞ SEDEF'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

*Dr. Melih Mustafa SEDEF
Ankara 2024*



KISALTMALAR

APA	: American Pyschological Association (Amerikan Psikiyatri Derneği)
ark	: Arkadaşları
BBB	: Bağırsak Beyin Bariyeri
BDNF	: Brain Derived Neurotropic Faktor
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CATIE	: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness çalışması
CNV	: Copy Number Variation (Kopya Sayısı Varyasyonları)
COMT	: Katekol-o-Metil Transferaz
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRFR	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör Reseptörü
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Horon
DAG	: Di-Acil Gliserol
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Kortex
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GAF	: Global Assestment of Functionin (Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği)
GF	: Growth Factor (Büyüme Faktörü)
GI	: Gastrointestinal İçerik
GWAS	: Genome-Wide Association Studies (Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması)
HVA	: Homo Valinik Asit
HPA	: Hipotlamus-Hipofiz Aksı
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
Ig	: İmmünglobilin

KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
kDA	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
MBBA	: Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Aksı
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MÖ	: Milattan Önce
MR	: Manyetik Rezonans
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
m-RNA	: Mesajcı Ribonükleik Asid
MS	: Multiple Sclerozis
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NSAİD	: Non-steroit Antiinflamatuvar İlaç
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
örn	: Örneğin
PAR	: Proteinaz Aktivatör Reseptör
PCP	: Fenilsiklidin
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGN	: Proteoglikan
PKC	: Protein Kinaz C
rpm	: Revolution Per Minute (Devir)
SANS	: Negatif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
STG	: Süperior Temporal Girus
s-MRI	: Yapılan Manyetik Rezonans Görüntüleme
TLR	: Toll-like Reseptör
Tj	: Tight Junction(Sıkı Bağlantı)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

Zot : Zonula Ocludens Toksin
WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
WCST : Wisconsin Kart Eşleştirme Testi



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ŞİZOFRENİ.....	4
2.1.1. Şizofrenin Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. Şizofreninin Klinik Belirtileri	7
2.1.3. Güncel Sınıflandırma (ICD ve DSM).....	10
2.1.4. Şizofreninin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	13
2.1.5. Şizofreninin Etiyopatogenezi	15
a. Genetik varsayım.....	15
b. Nörogelişimsel ve nörodejeneratif varsayım	17
c. Nöranatomik varsayım.....	18
d. Nörokimyasal varsayım	20
e. Şizofreni ve nöroinflamasyon:.....	23
f. Stres diyatez modeli	26
2.1.6. Prognoz	26
2.1.7 Şizofreninin Bilişsel Özellikleri	28
2.2. BAĞIRSAK-BEYİN AKSI	31
2.2.1. Bağırsak Mikrobiyomu	31
2.2.2. Bağırsak Epitelinin Yapısı ve Fonksiyonu.....	32
2.2.3. Mikrobiyom ve Kan-Beyin Bariyeri.....	33
2.2.4. Beyin-Bağırsak-Mikrobiyom Aksı	34
2.2.5. Stres ve Bağırsak Geçirgenliği İlişkisi.....	35
2.3. ZONULİN.....	36
2.3.1. Zonulin Yapısı ve Fonksiyonu	36
2.3.2. Zonulin Kan-Beyin-Bariyeri İlişkisi.....	39

2.3.3. Zonulin ve Şizofreni İlişkisi.....	41
2.4. ENDOFENOTİP KAVRAMI.....	42
2.4.1. Endofenotip Tanımı.....	42
2.4.2. Psikoz Riskinin Değerlendirilmesi ve Endofenotip Çalışmaları.....	43
2.4.3. Elektrofizyolojik Endofenotip Adayları	44
a. Önuyaran inhibisyonu (Prepulse Inhibition-ÖÜİ).....	44
b. P50 baskılanması.....	45
c. Uyumsuzluk negatifliği (Mismatch Negativity- MMN):.....	45
d. P300 dalgası:	46
e. Göz hareketi bozuklukları:	46
2.4.4. Nörobilişsel Endofenotip Adayları.....	46
a. Dikkat.....	47
b. Sözel bellek:.....	47
c. İşlem belleği:	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN SEÇİMİ.....	49
3.2. ÇALIŞMA BASAMAKLARI	52
3.3. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA.....	53
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	54
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	54
3.4.2. DSM-V Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-V-CV).....	55
3.4.3. Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment of Functioning, GAF).....	55
3.4.4. CAI-TR (Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi, BDG).....	55
3.4.5. PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)	56
3.5. ARAŞTIRMANIN MODELİ	56
3.6. VERİ ANALİZİ	56
4. BULGULAR.....	57
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	57
4.2. KLİNİK VERİLER	60
5. TARTIŞMA	75

6. KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER	82
7. SONUÇ.....	84
8. KAYNAKÇA.....	85
9. ÖZGEÇMİŞ	102
10. EKLER	103
EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	103
EK-2.GLOBAL İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(GAF).....	106
EK-3.BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(BDG,CAI-TR).....	107
EK-4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ(PANSS)	112
EK-5. KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE ETİK KURUL ONAYI	125
EK-6.TEZ KONUSU ONAYI.....	128

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Şizofreni, şizofreni kardeşi ve kontrol grubunun sosyo-demografik bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri.....	58
Tablo 4.2. Şizofreni ve şizofreni kardeşi grubunun ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara, alkol, madde kullanım bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri.....	60
Tablo 4.3. Araştırma kapsamında uygulanan testler	60
Tablo 4.4. BDG ve alt boyutlarına ait betimsel istatistikler (Şizofreni grubu için).....	61
Tablo 4.5. Şizofreni hastalarının zonulin seviyesi ile pozitif ve negatif semptom şiddetleri arasındaki ilişkiler	62
Tablo 4.6. Şizofreni hastalarının zonulin değeri ile CAI(BDG) alt boyutları arasındaki ilişkiler	63
Tablo 4.7. BDG ve alt boyutlarına ait betimsel istatistikler (şizofreni kardeşleri için).....	64
Tablo 4.8. Şizofreni kardeşlerinin zonulin değeri ile BDG alt boyutları arasındaki ilişkiler	65
Tablo 4.9. Şizofreni, şizofreni kardeşleri ile kontrol grubunun serum zonulin seviyelerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.10. Şizofreni hastalarının aldıkları tedavilere ilişkin frekans ve yüzdeleri.....	68
Tablo 4.11. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Klozapin için)	69
Tablo 4.12. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Aripiprazol için).....	70
Tablo 4.13. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Paliperidon Palmitat için).....	71
Tablo 4.14. BDG ile PANSS puanları arasındaki ilişkiler	73

ÖZET

Melih Mustafa Sedef, Serum Zonulin Seviyesinin Şizofreni Tanılı Bireylerde Ve Kardeşlerinde Nörobilişsel Bozulma Süreci İle İlişkisinin İncelenmesi. Ankara, 2024

Amaç: Çalışmamızın amacı; şizofreni etiyojisinde yer alabileceğini, hastalık şiddeti ve hastalık sürecindeki nörobilişsel bozulmalar ile ilişkisinin olduğunu düşündüğümüz zonulin proteinin serum düzeylerini, şizofreni tanılı bireyler ve sağlıklı kontroller arasında kıyaslamaktır. Bu amaca ek olarak endofenotip adayı olabileceğini düşündüğümüz serum zonulin düzeylerini, şizofreni için yüksek riskli olduğunu bildiğimiz, şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri ile sağlıklı kontroller arasında kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran hâlihazırda şizofreni tanısı olan 56 kişi hasta grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Hâlihazırda psikiyatrik tanısı olmayan 56 tane şizofreni hastasının kardeşi ikinci grup olarak çalışmaya alınmıştır. Daha önce psikiyatrik tanısı olmayan ve başvurusu sırasında SCID-5-CV ile değerlendirilip hâlihazırda psikiyatrik tanısı olmadığı belirlenmiş 56 sağlıklı kişi de kontrol grubunda çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcılara DSM-5 Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Aracı (SCID), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Sosyodemografik ve klinik veri formu, İşlevselliğin Global Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment of Functioning, GAF), Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi Ölçeği(CAI-TR,BDG) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdan elde edilen veriler incelendiğinde, şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında serum zonulin seviyesinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu tespit edildi. Ortalamalar incelendiğinde, şizofren hastalarının serum zonulin seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yine serum zonulin seviyesinin şizofreni kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu bulundu. Ortalamalar incelendiğinde, şizofren hasta yakınlarının serum zonulin seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve

bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Şizofreni hastalarının zonulin seviyesi ile PANSS alt boyutları arasından zihinsel aşırı uğraşı ve manyerizm ile pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu diğer pozitif ve negatif semptom şiddetleri ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişkilere sahip olduğu görüldü. BDG skorları değerlendirildiğinde şizofreni hastalarının zonulin seviyesi ile nörobilişsel bozulma süreçleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Yine şizofreni tanılı birey kardeşleri gurunda BDG skorları ve serum zonulin düzeyi karşılaştırıldığında bu iki değişken ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışma verilerimize göre şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum zonulin düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. Çalışma verilerimiz ışığında, zonulinin şizofreni etiolojisinde rolü olabileceği sonucuna varıyoruz. Psikiyatri alanında özellikle de şizofreni hastalığında yeni çalışılmaya başlanan bu biyobelirteç adayının, bu alanda daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyacı olduğunu düşünüyoruz. Bir diğer sonuç ise serum zonulin düzeyinin, şizofreni hastalarının kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğudur. Şizofreni kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek bulduğumuz serum zonulin düzeyi, bir endofenotip adayı olarak daha fazla araştırılmalıdır. Çalışmamızın bu bağlamda literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Nörobilişsel özellikler, Şizofreni kardeşleri, Endofenotip, Zonulin, Şizofreni yakınları

ABSTRACT

Objective The aim of our study was to compare the serum levels of zonulin protein, which we think may be involved in the etiology of schizophrenia and may be associated with disease severity and neurocognitive impairments during the disease process, between individuals diagnosed with schizophrenia and healthy controls. In addition to this aim, we aimed to compare the serum zonulin levels, which we think may be a candidate endophenotype, between the siblings of individuals diagnosed with schizophrenia, who are known to be at high risk for schizophrenia, and healthy controls.

Materials and Methods: In the study, 56 people with a current diagnosis of schizophrenia who applied to Ankara Etlik City Hospital Psychiatry Outpatient Clinic were included in the study as the patient group. The siblings of 56 schizophrenia patients without a current psychiatric diagnosis were included as the second group. A total of 56 healthy people who did not have a previous psychiatric diagnosis and who were evaluated with the SCID-5-CV at the time of admission and were determined to have no current psychiatric diagnosis were included in the control group. Participants were administered the Structured Clinical Interview for DSM-5 Diagnosis (SCID), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Sociodemographic and clinical data form, Global Assessment of Functioning (GAF), CAI-TR (Cognitive Assessment Interview Scale).

Results: According to our study data, serum zonulin levels are significantly higher in patients with schizophrenia compared to healthy controls. In the light of our study data, we conclude that zonulin may play a role in the etiology of schizophrenia. We think that this biomarker candidate, which has recently started to be studied in the field of psychiatry, especially in schizophrenia, needs more comprehensive studies in this field. Another result was that serum zonulin levels were significantly higher in siblings of schizophrenia patients compared to healthy controls. Serum zonulin level, which we found to be higher in siblings of schizophrenia patients compared to healthy controls, should be further investigated as a candidate endophenotype. It is thought that our study will make an important contribution to the literature in this context.

Conclusion: According to our study data, serum zonulin levels are significantly higher in patients with schizophrenia compared to healthy controls. In the light of our study data, we conclude that zonulin may play a role in the etiology of schizophrenia. We think that this biomarker candidate, which has recently started to be studied in the field of psychiatry, especially in schizophrenia, needs more comprehensive studies in this field. Another result was that serum zonulin levels were significantly higher in siblings of schizophrenia patients compared to healthy controls. Serum zonulin level, which we found to be higher in siblings of schizophrenia patients compared to healthy controls, should be further investigated as a candidate endophenotype. It is thought that our study will make an important contribution to the literature in this context.

Keywords: Schizophrenia, Neurocognitive traits, Schizophrenia siblings, Endophenotype, Zonulin, Schizophrenia relatives

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni APA (American Psychological Association) tarafından tutarsız ve mantıksız düşünceler, tuhaf davranışlar, sosyal içe çekilme, hezeyanlar ve varsanılar ile giden ciddi bir psikiyatrik rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır.(1) Tipik olarak erken erişkinlik döneminde başlamaktadır. Popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir ve etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinin anlaşılması için pek çok kuram ve biyobelirteç çalışmaları yapılmaktadır.(2)

Şizofreni hastalarının biyolojik yakınları da bu rahatsızlık için risk altındadır. Birinci derece yakınları için şizofreni riski %10, her iki ebeveynde şizofreni tanısı almış ise çocuk için risk %40 olmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında ise dizigotik ikizlerde %10 iken, monozigotik ikizlerde ise risk %40-50'ye çıkabilmektedir.(3) Şizofreni üzerine güncel klinik çalışmalar prodromal dönemde olan bireyler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu alandaki çalışmalar, hastalığın erken dönemde tanınması, önlenmesi ya da geciktirilmesine katkı sağlaması bakımından önemlidir. Bu amaçla yapılan çoğu çalışma, şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarını hedef almaktadır.(4,5)

Psikoz riskinin hastalık öncesinde tanımlanması açısından bu bireylerde, nörokognitif testler, elektro fizyolojik testler (uyarılmış potansiyeller), silik nörolojik bulguların saptanması, şizotipi özelliklerinin varlığı gibi çok çeşitli alanda çalışmalar yapılmıştır. Bu bireylerde eşik altı pek çok bulgu görülmüştür. Geçmişte yapılmış çalışmalar şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarında bilişsel bozukluk varlığını göstermiştir. Özellikle bilişsel bozulmaların olması bu kişilerin işlevselliklerini düşürmektedir. (6–8) Buna ek olarak hastaların sağlıklı birinci derecede yakınlarında da bilişsel bozuklukların gösterilmesi şizofrenideki endofenotip varsayımını desteklemektedir.(9) Bilişsel bozukluk, yıkımla giden bir hastalık olan şizofrenideki çekirdek belirtilerden biridir ve kişinin işlevselliğini etkileyen en önemli değerlerdendir.

Şizofreninin etiyoloji bugüne kadar net olarak açıklığa kavuşturulamadıysa da şizofreninin nörobiyolojisine yönelik çalışmalar genetik, anatomi, nörokimya, nöropatoloji, nörofarmakoloji, elektrofizyoloji ve nörogelişimsel alanlar gibi birçok alanda devam etmektedir. Bugüne kadar elde edilen bulgular bize, genetik, çevresel

ve biyokimyasal faktörlerle beraber; beynin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının şizofreninin etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.(10) Genetik yatkınlıklarla beraber, çevresel faktörler de önemlidir. Bu alanda yapılan çalışmalar, bağırsak-beyin ekseninin de şizofreninin etiyolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

Bağırsaklar dış dünyamız ile aramızda özellikle bazı antijenlerin vücudumuza geçişinde ve bunlara karşı immün yanıt oluşmasında önemli bir bariyer rolü oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bağırsak permeabilite artışı ve buna bağlı oluşan anormal immün yanıtın; çölyak, tip 1 diabetes mellitus (DM) gibi birçok otoimmünite ile ilgili hastalığının etyopatogenezinde rol alabileceği ortaya konmuştur.(11)

Bağırsak permeabilitesinin düzenlenmesinde önemli faktörlerden biri de Zonulindir. Zonulin (Prehaptoglobulin) bağırsak permeabilitesini artıran ve ince bağırsağın doğal bağışıklığa katkı sağlayan 47 kilodaltonluk (kDa) bir proteindir.(12,13) Çevresel uyaranlar ile tetiklenir ve insan ince bağırsaklarında da epitel altında üretilerek salgınır. Zonulinin bu işlevi sayesinde bağırsak permeabilitesini gösteren ve invaziv olmayan bir biyomarker olabileceği son dönem çalışmalarında ortaya konmuştur.(14,15) Zonulin salınımının artması ve buna bağlı bağırsak permeabilite artışı bağırsakta bulunan bakteri ve toksinlerin seruma geçişini hızlandırır. Bu geçiş nedeniyle organizmada immün reaksiyon tetiklenir. Yine son yıllarda yapılan çalışmalar dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda, serum zonulin konsantrasyonun yükseldiğini göstermektedir.(16–18)

Birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi şizofreni tanılı bireylerde de serum zonulin düzeyleri çalışılmış; hem hastalık etiyolojisinde yer alabileceği hem de şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri temel alındığında hastalık şiddeti ile bahsi geçen biyo-işaretçinin düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği ortaya konmuştur.(17) Bununla birlikte yaptığımız literatür araştırmalarına göre, daha önce hiçbir çalışmada şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında (kardeşlerinde) serum zonulin seviyelerine dair bir veri bulunamamıştır. Yine bu proteinin şizofreni hastalarındaki nörobilişsel bozulma süreci ile bir ilişkisinin olup olmadığına dair çalışma yapılmamıştır. Bu alan ile ilgili yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalar şizofreniyi

daha iyi anlamak adına bir ihtiyaçtır.

Biz bu tez çalışmasında şizofreninin patofizyolojisini daha iyi anlamak amacı ile zonulin proteinin şizofreni etiyolojisi ve hastalık şiddetindeki rolünü ortaya koymak, şizofreni hastalarında ve şizofreni tanılı bireylerin kardeşlerinde ortaya çıkan nörobilişsel bozulma süreci ile serum zonulin düzeyi arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçlamaktayız. Bu bilgiler ışığında zonulin proteininin şizofreni hastalığı için bir endofenotip adayı olup olamayacağını tartışmaya açmak istiyoruz.

Araştırmanın hipotezleri;

1. Şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre serum zonulin seviyeleri anlamlı farklılık gösterir.
2. Şizofreni hastalarında hastalık şiddeti ile serum zonulin seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır.
3. Şizofreni hastalarında ve kardeşlerin görülen nörobilişsel bozulmaların şiddeti ile serum zonulin seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ŞİZOFRENİ

2.1.1. Şizofrenin Tanımı ve Tarihçesi

Şu andaki bilgilerimiz doğrultusunda şizofreni, değişken fenotipik ifadeye sahip ve yeterince anlaşılmamış, karmaşık etiyolojiye sahip, önemli bir genetik katkının yanı sıra genetik duyarlılıkla etkileşime giren çevresel faktörleri de içeren bir hastalıktır. Şizofreni, farklı popülasyonlarda karşılaştırılabilir oranlarda görülür; bu da tarihi bilgilerle tutarlıdır ve -kayıtlara göre- görülme sıklığı son iki yüzyıl boyunca pek değişmemiştir.(19)

Şizofreni belirtileri yazılı belgelerde, Firavun Mısır'ının milattan önceki ikinci bin yılına kadar uzanmaktadır. Şizofrenide görülen depresyon, demans ve düşünce bozuklukları Eber papirüsünün bir parçası olan 'Book of Hearts'da ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Kalp ve akıl eski Mısır'da eşanlamli olarak kullanılırdı. Psikiyatrik belirtiler genellikle, kan damarlarından gelen; zehir, cerahat, dışkı veya şeytani bir madden kaynaklanan kalp veya rahim hastalığı olarak bilinirdi. Birçok yazılı kaynak incelendiğinde antik Mısırlıların psikiyatrik hastalıklara bir fiziksel hastalık olarak yaklaştığı görülmektedir.(20)

Hindu tanımlamaları yaklaşık MÖ 1400'e kadar uzanır ve dört Veda'dan biri olan Atharva Veda'da bulunabilir, bunlar Hinduizm'in birincil metinleridir. Vedalar, Antik Hindistan'dan ilahiler ve büyüler içerir. Sağlığın beş element (Buthas) ve üç mizah (Dosas) arasındaki dengeden kaynaklandığını ve bu çeşitli elementler arasındaki dengesizliğin deliliğe yol açabileceğini öne sürmektedir.(20)

Çince bir metin olan 'The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine' MÖ 1000 civarında yazılmıştı. Delilik, demans ve nöbet semptomlarını tanımlıyordu. Şeytani ya da doğaüstü ele geçirilme sıklıkla psikotik davranışların nedeni olarak gösteriliyordu.(20)

Antik Yunan ve Roma edebiyatı üzerine yapılan bir araştırma şunu gösterdi ki: genel popülasyonun muhtemelen psikotik bozukluklara dair bir farkındalığı olmasına rağmen, bu toplumlarda şizofreni için modern tanı kriterleri ile uyuşacak

bir tablo ortaya çıkarmak mümkün olmamıştı. MÖ 5. ve 4. yüzyıllar arasında yaşayan Platon, iki tür delilikten söz eder; biri ilahi kökenli ve diğeri fiziksel kökenli. Platon'a göre Tanrı'dan kaynaklanan ilahi delilik kutsaldır(21). Hipokrat ise psikiyatrik belirtileri diğerk hastalıkları açıkladığı gibi dört vücut sıvısı arasında oluşan denge sorunundan kaynaklandığını açıklamıştır.

Tarih boyunca devam eden gözlemlerde garip davranışlar sergileyen kişilerin diğerk insanlardan uzak durduğundan da söz edilmiştir.(22) Bu kişilerin kötü ruhlar ya da şeytan tarafından ele geçirildiği ve iyileşmeleri için kafalarında delik açılarak kötü ruhun serbest bırakılması gerektiği düşünülmüştür.(23) Aynı zamanda bu durumdaki bireyler 18. yüzyıla kadar şeytani varlıklar ve gazaba uğramış kişiler olarak değerlendirilmiş ve toplum tarafından dışlanmış, hor görülmüş, kötü muameleye maruz kalmış ve hatta işkence edilerek öldürülmüştür.(24)

Orta Çağ Avrupa'sında Üniversiteler daha rasyonel ve bilimsel açıklamalar da bulunsa da toplumda kabul gören görüş; psikiyatrik semptomların Tanrı'nın bir cezası olduğu yönündeydi. Psikiyatrik semptomlar kadınlarda cadılığın bir kanıtı olarak görülüyordu. 17. yüzyılda ilk psikiyatri hastaneleri Avrupa'da kurulmaya başlandı. Bununla birlikte psikiyatrik gözlem de başlamış oldu.(20)

1700'lerde Fransız Doktor Philippe Pinel yaptığı çalışmalarla ve yaklaşımıyla ilerde modern psikiyatrinin kurucuları arasında sayılacaktı. Psikiyatrik bir yıkım olan 'dementia' terimini; mani ve melankoli terimlerden ayırmıştır. Akıl hastalarının tedavisinde yenilikler getirmekle kalmayıp, psikiyatrinin bağımsız bir tıp dalı olarak yerleşmesine de öncülük etmiştir. O zamana dek ruh hastalıkları için geçerli olan sınıflandırmayı (mani, melankoli, bunama ve zekâ geriliği) korumakla birlikte, maniyi deliryumdan ayırmıştı; dönemsel mani, melankoli ve hastalık hastalığı (hipokondri) arasındaki ilişkiyi tanımlayarak melankolide hastanın intihar girişiminde bulunabileceğini dikkati çekmiştir. Daha sonra Pinel'in öğrencisi Jean Etienne Esquirol halüsinasyon kavramını neredeyse bugünkü anlamına yakın tarif etmiştir. Ayrıca 'monomania' terimini bugünkü paranoid şizofreni'yi açıklamak için kullanmıştır.

Benedict Augustin Morel 1860'da 'Traite des Maladies Mentale' ile 'dementia praecox' terimini ilk kez kullanmıştır. Burada şizofreni, genç ve erişkinleri etkileyen bir hastalık tablosu olarak ilk kez tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren bu

kişiler hasta olarak kabul edilmiştir.(25) Yine bu tarihlerde Almanya'da Kahlbaum Katatonik Sendromu'nu ve öğrencisi Hecker ise 'hebefreniyi' tanımlıyordu

Bununla birlikte, bu çeşitli klinik tabloları "dementia praecox" adı altında tek bir nozolojik antitede birleştirmeyi, ciddi bilişsel ve davranışsal düşüşe yol açan ortak bir model sergileyen çok sayıda klinik vakaya ilişkin boylamsal gözlemlerine dayanarak öneren kişi Emil Kraepelin (1856-1926) idi. (19) Bu terim ile beraber; varsanılar, sanrılar, duygusal küntleşme, stereotipik hareketler ve iç görü eksikliği gibi belirtiler klinik tabloda açılanmış oldu.(24) 20. yüzyılda Eugen Bleuler 'dementia praecox'da global bir bunama sürecini destekleyen bir kanıt olmadığını savundu. 1911 yılında ilk kez 'Şizofreni' terimini kullandı ve 4A olarak bilinen klinik belirtileri tanımladı. Otizm, affekte küntlük, 'ambivalans' ve 'asosiasyon' (çağrışım) kusuru olarak isimlendirdiği 4A belirtileri 'birincil' olarak adlandırmıştır. Sanrı, varsanı ve motor belirtileri ise 'ikincil belirtiler' olarak nitelendirmiştir.(26) Sonraki yıllarda, bir dizi Avrupalı ve Amerikalı klinisyen, şizoafektif bozukluk, şizofreniform psikozlar ve paranoid-paranoid olmayan şizofreniyi de içeren, şizofreninin genişleyen fenotipi içinde daha ileri alt-nozolojik ayrımlar önerdiler. Schneider "birinci sıra semptomlar" olarak tanımlanan dokuz grup psikotik belirti olduğunu ortaya attı. Bunlar; kendisi hakkında konuşan ve tartışan sesler işitme (üçüncü şahıs varsanıları), kendisi hakkında yorum yapan sesler işitme, dış güçler tarafından bedeninin etkilenmesi (bedensel edilgenlik), düşünce sokulması ve çalınması, düşünce okunması, yayınlanması, algıların sanrılarla yorumlanması (sanrı algı), duygu veya duyumların dış güçler tarafından oluşturulması, eylem veya isteklerin dış güçler tarafından oluşturulması olarak sıralanır.(19) Bu belirtilerin kliniği belirlemede önemli olduğunu öne sürmüştür.(22,24,25) Sonraki yıllarda şizofreni hastalarının belirtileri 'pozitif' ve 'negatif' olmak üzere ikiye ayrılmaya başlanmış ve bu belirtileri olan hastaların 'Tip 1' ve 'Tip 2' şizofreni hastaları olarak klinisyenler tarafından isimlendirilmiştir.(27)

1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-I'i yayınladı. Burada tanım "şizofrenik reaksiyonlar" şeklinde yapıldı. DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) şizofreni tanı kriterlerinin belirlendiği ilk tanı sistemi olmuştur. Kraepelin'in "dementia praecox" tanımından günümüze kadar şizofreninin tarihine baktığımızda,

hastalığın tek bir homojen hastalık yerine birden fazla alt grubu olduğunu görüyoruz. Hastalığın heterojenliği nedeniyle Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) Şizofreni; Paranoid, Hebefrenik, Katotonik, Rezidüel ve Ayrışmamış tiplere ayırmıştır. Fakat bu alt tiplerin tanı geçerliliği zayıf kabul edildiğinden bu alt tipler DSM-5'e dâhil edilmemiştir. Öte yandan, DSM-5'te alt tiplerin olmayışı, bu alt tiplere ilişkin süregelen kafa karışıklığını gideremediği, hatta sınıflandırma belirsizliğini daha da arttığı söylenebilir. Hâlihazırda klinisyenler tarafından kullanılan DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) "Şizofreni spektrum ve diğer psikotik bozukluklar" şeklinde bir hastalık grubu olarak gruplamıştır.(28,29)

2.1.2. Şizofreninin Klinik Belirtileri

Her ne kadar şizofreni tanısı aşikâr psikotik belirtiler ile konulsa da, Şizofreni hastalarının çoğunluğu çocukluk çağında psikotik sürecin etkilerini göstermeye ve belirti vermeye başlamaktadır. Bu öncül psikopatolojiye ilişkin kanıtlar iki tür çalışmadan gelmektedir. Bunlar; şizofreni açısından yüksek genetik risk taşıyan ve birinci derece yakınları ve şizofreni tanılı gençlerle ilgili yapılan prospektif çalışmalar ile ailelerin çocuklarının gelişimine ilişkin çektiği video kasetlerin tek kör olarak değerlendirildiği “retrospektif-prospektif” çalışmalardır. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde; daha sonra şizofreni tanısı konulacak olan çocukların genellikle sosyal açıdan garip davranışlar sergilediği ve fiziksel olarak beceriksiz olduğu, okulda başarısının düşük olduğu ve IQ'sunun etkilenmeyen kardeşlerinden ortalama beş puan aşağıda olduğu görülmüştür. Ancak olağan üstü zekâları ile hastalıklarının gidişatı önemli ölçüde olumlu etkilenen Elyn Sachs ve John Nash gibi istisnalar da vardır.(30)

Kesin tanı koymak için karşılanması gereken temel kriterler konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, şizofreni sendromunun genel kliniği hakkında geniş bir fikir birliği vardır. Şizofreni spektrum bozuklukları; karakteristik çarpıklıklar içeren düşünme ve algılama sorunları, bilişsel bozukluklar, motor anormallikler, isteksizlik ve ilgisizlik, iletişimde zorluklar ve duygusal ifadenin kısıtlanması gibi belirti ve semptomları bünyesinde barındıran çeşitli özelliklerle karakterize edilir.(31) Bu anormallikler genellikle pozitif ve negatif semptomlar, bilişsel semptomlar,

dezorganizasyon, mood ve motor semptomları şeklinde sınıflandırılır.

Pozitif belirtiler, gerçeklik testinin bozulması ve sanrılar, halüsinasyonlar ve diğer gerçeklik çarpıtmalarını içerir. Çeşitli sanrılar meydana gelebilir ve bunlar değişen derecelerde kalıcılık ve sistemleştirme ve bireyin işlevselliğini farklı düzeylerde etkiyebilir. Her ne kadar kontrol, düşünce ekleme, geri çekilme ve düşünce yayınlanması sanrılarının geleneksel olarak şizofreniyle bağlantılı olduğu kabul görse de, kötülük görme sanrıları ve referans sanrıları en sık görülen sanrılardandır.(32) Çeşitli başka sanrılar da ortaya çıkabilir ve sanrısız içerik kişinin hayatından ve sosyo-kültürel ortamından etkilenir.

Halüsinasyonlar psikozun kritik bileşenidir ve dış uyaran yok iken oluşan duyuşsal algıları temsil eder.(33) Halüsinasyonlar beş duyuşsal yöntemin herhangi birinde meydana gelebilir, fakat işitsel halüsinasyonlar en yaygın olanıdır. Ancak işitsel halüsinasyonlar psikoz için tanısal değildir. Sağlıklı nüfusun yaklaşık %6'sı bu varsanı türünü hayat boyu en az bir kez deneyimlese de çoğu kişi bunun yanlış algılamalar olduğu ve gerçek olmadığı farkındadır.(34) Şizofrenide işitsel halüsinasyonlar genellikle dışarıdan geliyormuş gibi deneyimlenir ve çoğunlukla kişinin düşünceleri ve eylemleri hakkında yorum yapan sesleri içerir. Kendi aralarında konuşan veya hasta hakkında yorum yapan sesler Schneiderian birinci derece semptomlar) karakteristik olarak kabul edilir, ancak kişiyle konuşan tehdit edici veya suçlayıcı sesler daha yaygındır. Her ne kadar tek bir semptom patognomonik olmasa da psikotik semptomların tuhaf içeriği ve duygudurum uyumsuzluğu şizofreni teşhisini düşündüren iki unsurdur. Gerçekliğin çarpıtılması şizofren tanılı bireyin biçimsel başlangıcını işaret eder. Hastalık (patofizyolojik süreç çok önceden başlamış ve devam ediyor olsa da) genellikle ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde pozitif semptomların başlamasıyla ortaya çıkar.(32)

Negatif semptomlar bir dizi duyuşsal ve bilişsel işlevin körelmesini veya kaybını içerir. Bunlar arasında duyuşsal deneyim ve ifade bozuklukları, 'abulia' (motivasyon kaybı), 'alogia' (konuşma yoksulluğu), 'anhedonia' (zevk yaşayamama), 'avolisyon' (inisiyatif eksikliği), ilgisizlik (ilgi eksikliği) ve sosyal dürtünün azalması sayılabilir.(35,36) Şizofreni bağlamında bir dizi etiyolojik faktör negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğinden birincil ve ikincil negatif belirtiler arasında ayırım yapmak önemlidir. Birincil negatif belirtiler

hastalığın temeli veya özündedir. İkincil negatif semptomlara çevresel yoksunluk, nöroleptik tedavisi gibi şizofreniyle bağlantılı 'dışsal' faktörler neden olur. Şizofreni hastalarının yalnızca bir alt grubunun, kalıcı birincil negatif veya eksiklik belirtileri gösterdiği ve bunların varlığının, defisit şizofreniyi, non-defisit şizofreninden ayırdığı ileri sürülmüştür.(37,38)

'Formal düşünce bozukluğu' normal düşünce sürecinin mantıksal, ilerleyici ve hedefe yönelik doğasının parçalanmasını ifade eder ve ciddiyeti nispeten hafif olan çevresellik ve teğetsellikten daha şiddetli olan enhorans ve kelime salatasına doğru değişebilir. Yine raydan çıkmayı, kelime salatasını ve düşünce içeriğinin fakirliğini içerir.(39,40) Dezorganize davranış sıklıkla formal düşünce bozukluğuyla birlikte ortaya çıkar ve akut alevlenmeler sırasında daha belirgindir. Nispeten kalıcıdır ve kötü prognoz ile ilişkilidir.(41)

Duygusal deneyim ve ifadedeki bozulmalar uzun süredir şizofreninin temel özellikleri olarak kabul edilmektedir ve sıklıkla psikozun başlangıcından birkaç yıl önce ortaya çıkar. Bu negatif belirtilerin tersine, şizofreni hastaları sıklıkla duygudurum belirtileri gösterirler ve pozitif belirtilerle birlikte artan duygusal uyarılma ve tepkisellik sergilerler; bu olgu "şizofreninin duygusal paradoksu" olarak adlandırılır. Depresyon şizofrenide sık görülür ve prodromun bir parçası olabilir, akut bir dönemi (postpsikotik depresyon) takip edebilir veya psikotik alevlenmeler arasında ortaya çıkabilir.(32)

Şizofreni hastaları sıklıkla psikomotor aktivitenin hem kapsamı hem de doğasında anormallikler gösterir. Psikomotor aktivitenin yavaşlaması şizofrenide yaygındır, negatif ve depresif belirti kümeleriyle değişkenlik gösteren şekilde ilişkilidir ve kötü bir sonucun habercisidir. Çoğu zaman görünüşte amaçsız olan aşırı motor aktivite, çoğunlukla pozitif semptomların alevlenmesiyle ilişkilidir. Psikomotor aktivite bozuklukları, basit izole duruş hareketlerinden, tavrılardan ve stereotiplerden çeşitli katatonik durumlarda gözlemlenen daha karmaşık hareket kalıplarına kadar değişebilir.(42,43)

Bilişsel bozulmalar yine şizofreninin negatif semptomları arasında sayılabilir. Şizofrenide bilişsel eksikliklerin yüksek prevalansı ve yaygın doğası, bunların bu hastalık için tanı kriteri olarak değerlendirilmek üzere önerilmesine yol açmıştır, ancak tanısız spesifik olmama sorunları, bunu yapmanın faydasını

sınırlamaktadır.(32) Bilişsel bozulma süreci ile ilgili detaylı açıklama tez çalışmamızdaki önemine binaen ilerleyen bölümlerde olacaktır. (bkz 2.1.7)

Anksiyete belirtileri, şizofreninin benzersiz bir hastalık durumu olarak tanımlanmasından bu yana, şizofreninin merkezi bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Günümüzde şizofreni bağlamında kaygı esasen eştanı perspektifinden ele alınsa da kaygı hastalığın erken döneminde öne çıkan bir semptomdur.

İç görü yetersizliği şizofreninin temel bir özelliğidir ve şizofreni hastalarının önemli bir çoğunluğu ya kendilerinde bir bozukluk olmadığına inanır, belirtileri kabul eder, ancak bunları yanlış başka nedenlere bağlayabilir veya tedavi ihtiyacını reddedebilir.(44)

Şizofreni hastalarının büyük çoğunluğunda bir dizi nörolojik bozukluk da gözlenebilmektedir. Motor, duysal veya refleks işlevlerdeki bozuklukları yansıtan ve belirli bir beyin bölgesi/devresine ile lokalize olabilen ‘ağır’ ile ‘hafif’ olarak tanımlanan, lokalize olmayan, spesifik bir beyin bölgesini işaret etmeyen veya spesifik bir nörolojik sendromu işaret etmeyen eksiklikler de gözlenebilir.(45) Ciddi nörolojik belirtiler arasında hipoaljezi, bozulmuş koku fonksiyonu ve okülomotor anormallikler yer alır. Kraepelin (1919) ve Bleuler (1911), şizofreni hastalarında ağrıya karşı duyarlılığın azaldığını belgelemiş ve bu, daha sonraki birkaç çalışmada da doğrulanmıştır.(46,47) Hafif nörolojik belirtiler arasında motor becerideki bozukluklar ilkel reflekslerin varlığı, motor görevlerin uygun şekilde sıralanmasında zorluklar ve duysal entegrasyondaki eksiklikler olarak sayılabilir. Her ne kadar bu işaretler spesifik olarak belirli bir beyin bölgesine lokalize edilemese de varsayılan olarak sırasıyla beyincik, frontal lob, prefrontal korteks ve parietal lobu kapsamaktadır. Hafif nörolojik belirtiler şizofreni hastalarında çok daha sık gözlenmekte olup bilişsel bozuklukların şiddeti ve negatif ve dezorganizasyon belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(47–51)

2.1.3. Güncel Sınıflandırma (ICD ve DSM)

Şizofreni tanısı, etiyolojisinin net olmaması, laboratuvar değerlendirmesi veya görüntüleme şekilleri ile elde edilmiş bulguların tanı koyulmasına destek olacak özellikte olmaması sebebiyle klinik muayene bulguları ile konulmaktadır. Bu bağlamda pratikte en sık kullanılan tanılama sistemleri DSM-5 ve ICD-10’dur.

DSM-5 tanılama sistemine göre şizofreni için tanı kriterleri Tablo 1’de sunulmuştur (APA,2013).

Tablo 1. DSM-5 Şizofreni Tanı Kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha fazlasından) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan birinin en az (1), (2) ya da (3) olması gerekir. 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Dezorganize konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılabilir konuşma) 4. İleri derecede dezorganize davranış ya da katatonik davranış 5. Negatif belirtiler, duygusal küntlük, aloji ya da avolüsyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)
B. Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında işlevselliğin, hastalık öncesi döneme göre belirgin olarak bozulması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik).
C. Bu bozukluğun devam ettiğini gösteren semptomlar en az 6 ay süreyle bulunmaktadır. Bu süre en az 1 ay süren aktif dönemi (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) içermelidir. Prodromal ve rezidüel dönemler de bu süreye dahil olabilir. Bu bozukluk, öncesi ve sonrasında kalan dönemlerde, yalnızca negatif semptomlarla ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak düzeyde olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.
D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikuçlu duygulanım bozukluğu dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.
E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.
F. Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

ICD-10 tanı kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. ICD-10 Şizofreni Tanı Kriterleri

ICD-10 Şizofreni Tanı Kriterleri F 20.0-F 20.3. Paranoid, hebefrenik, katatonik ve ayırmamış şizofreni için ortak tanı kriterleri (WHO, 1993) 1. Aşağıda (1) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az birisinin ya da (2) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az ikisinin en az bir ay boyunca devam etmiş olan psikoz atağında zamanın çoğunda görülmüş olması
(1) Aşağıdakilerden en az birisi a) Düşüncenin yankılanması, sokulması veya çekilmesi ya da düşüncenin yayınlanması b) Kontrol edilme, etkilenme veya edilgenlik (passivity) hezeyanları ki, bunlar ekstremitelerine veya özel düşünce ve eylemlere, duyumlara ait olabilir, Ayrıca hezeyanlı algılama c) Hastanın davranışını kumanda eden veya hasta hakkında kendi aralarında tartışan işitsel hallüsinasyonlar veya vücudun bazı kısımlarından gelen başka tipte hallüsinavatuvar sesler. d) Olması tamamen gayrı mümkün (örneğin havayı kontrol etmek veya başka dünyalardan gelenlerle ilişki içinde olmak gibi) ve kültüre uygunsuz nitelikte devamlı hezeyanlar
(2) Veya aşağıdakilerden en az ikisi. e) Herhangi bir afektif içeriği olmayan hezeyanlarla (geçici ya da yarı şekilli) veya sürekli aşırı değerlilik fikirleriyle birlikte giden en az bir ay süreyle her gün görülen herhangi bir modalitedeki (işitsel, görsel, dokunsal v.b) devamlı halüsinasyonlar. f) Neolojizm; ilgisiz ya da enkoheran bir konuşmaya neden olan düşüncenin devamlılığındaki kopuşlar. g) Balmumu yumuşaklığı, negativizm, mutizm, postür alma (posturing), stupor, galeyan hali ‘excitement’ ve balmumu yumuşaklığı ‘waxy flexibility’ ile giden katatonik davranış. h) Apati, konuşma fakirliği emosyonel cevaplarda uygunsuzluk veya körelme (nöroleptik tedavisine veya depresyona bağlı değildir.) gibi “negatif” belirtiler.
G2. En sık kullanılan dışlama kriteri: Eğer hasta manik epizod (F 30) veya depresif epizod (F 32) kriterlerini karşılırsa yukarıdaki 61.1 ve 61.2 kriterlerinin mizaç bozukluğu gelişmeden daha önce bulunması gerekir.
G3. Bozukluk; organik beyin hastalığı (F0’da bahsedilen şekilde) na, alkol veya ilaç entoksikasyon, bağımlılık ya da yoksunluğuna bağlı değildir
Tartışma: Bu anormal nitelikteki subjektif yaşantı ve davranışların tespitini yaparken, kültürel ve alt-kültürel etkiler, ya da zekanın normalden daha düşük seviyelerde bulunması nedeni ile ifade ve davranışın etkilenip değişmesine bağlı ortaya çıkabilecek yanlış pozitif değerlendirmelerden sakınmak gerekir. Özellikle araştırma yönünden şizofrenik bozukluğun gidişindeki bazı özel paternlerin, 5. bir karakter kullanarak belirlenmesi arzu edilir. Gidiş en azından bir yıllık bir gözlem süresi aradan geçmeden kodlanmamalıdır.
Gidiş Paterni F20x0 Devamlı (gözlem süresi boyunca psikotik semptomlarda remisyon yoktur.) F20x1 Psikotik atakların arasındaki intervallerde negatif semptomların progresif tarzda gelişmesi ile karakterize epizodik F20x3 Psikotik atakların arasında hemen hemen ya da tam bir remisyonun bulunmasıyla karakterize epizodik (düzelen) F20x4 Tam olmayan (inkomplet) remisyon F20x5 Tam ya da hemen hemen tam bir remisyon F20x8 Diğer gidiş paternleri F20x9 Gidiş belirsiz, gözlem süresi çok kısa

2.1.4. Şizofreninin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Toplumun yaklaşık %1'ini etkilemektedir, en sık 15-44 yaş aralığında görülür. Yeti yitimine neden olan hastalıklar içinde ilk on hastalıktan biri olup, bütün dünya genelinde 23 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir.(52) Yapılan alan çalışmalarında senelik yaygınlığının %1 ve ömür boyu yaygınlığının ise %1.5 olduğu saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ise şizofreni sıklığının %0.85 olduğu belirlenmiştir.(24) Türkiye`de yapılan çalışmalarda ise ömür boyu yaygınlığının %0.9 olduğu belirlenmiştir.(53)

Şizofreni üzerine yapılan bazı çalışmalar hastalığın genellikle toplumda eşit olmayan bir şekilde dağıldığını göstermektedir. Düşük sosyo-ekonomik gruplarda daha yaygın görülme eğilimindedir. Cinsiyete ilişkin çalışmalar incelendiğinde ise hastalığın erkek/kadın oranının 1.4 olduğu ve erkeklerde daha erken yaşlarda başladığı belirlenmiştir.(52) Bununla beraber son dönemde cinsiyetler içinde bir farklılığın olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.(54) Hastalık erkeklerde en sık 15-25 yaş aralığında, kadınlarda 25-35 yaş aralığında görülmektedir.(55) On yaşından önceki klinik tablolar erken başlangıçlı, 45 yaşından sonrasında başlayanlar ise geç başlangıçlı şizofreni olarak adlandırılmakta ve bu klinik tablolar ender olarak görülmektedir.(24) Erkeklerin yaşam boyu daha yüksek riske sahip olduğu varsayımını son meta-analizler ile doğrulamıştır. McGrath ve ark. (2008) şizofreninin görülme sıklığı, yaygınlığı ve mortalitesine ilişkin üç meta analizi değerlendirmiştir. Önceki yorumların aksine şizofreninin görülme sıklığının bölgeler arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini belirtmişlerdir. Şizofreninin medyan görülme sıklığı 15.2/100.000 kişiydi ve tahminlerin merkezi %80'i beş kat aralığında (7.7–43,0/100.000) değişiklik gösteriyordu. Erkeklerde/kadınlarda oran 1.4:1 idi. Yaygınlık tahminleri de belirgin farklılıklar gösterdi. Şizofreni için ortalama yaşam boyu hastalık riski 1.000 kişide 7.2 idi. Standardize edilmiş ölüm oranı temel alındığında, şizofreni hastalarının ölüm riski iki ila üç kat daha fazlaydı (tüm nedenlere bağlı ölümler için medyan standartlaştırılmış ölüm oranı = 2.6). Bu mortalite oranlarındaki farkların açıklığı önceki dekatlara göre artmıştır. Yerli bireylerle karşılaştırıldığında göçmenlerde şizofreni görülme sıklığı ve yaygınlığı daha yüksekti. Kentsellik, ekonomik durum ve enlemle ilgili maruziyetler çeşitli

sıklık ölçümleriyle de ilişkilendirildi. McGrath ve ark. (2008), şizofreninin epidemiyolojisinin, gelecekteki araştırmalara rehberlik edebilecek belirgin değişkenlik ve gradyanlarla karakterize olduğu sonucuna varmıştır.(56)

Şizofreninin nedenleri belirsizliğini korusa da genetik ve epidemiyolojik çalışmalar çok sayıda genetik ve çevresel risk faktörünü ortaya çıkarmıştır. Pek çok epidemiyolojik çalışma, çevrenin şizofreninin gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgilenmiştir. Belirli çocukluk ve ergenlik dönemi risk faktörleri, ailesel bir bileşeni olan ve olmayan hastalarda (örneğin, şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan bir akrabada) psikozun başlangıç yaşını öngörmektedir. Scherr ve ark. (2012) obstetrik komplikasyonlar, kış veya ilkbaharda doğum, davranış bozuklukları veya gecikmiş motor ve konuşma gelişimi, olumsuz yaşam olaylarına maruz kalma, madde kullanımı dâhil olmak üzere 100 hastadan oluşan bir grupta (45 kadın, 55 erkek) şizofreninin risk faktörlerini incelemiştir. Ailevi olmayan şizofreni hastalarında doğum komplikasyonlarının ve esrar kullanımının şizofreni başlangıcının daha erken habercisi olduğunu bulmuşlardır. Ailesel şizofrenide daha erken başlangıç yaşı için herhangi bir çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır.(57,58)

Kentsellik, göç, esrar kullanımı, çocukluk çağı travmaları, bulaşıcı ajanlar, doğum komplikasyonları ve psikososyal faktörler gibi çeşitli çevresel faktörler şizofreni gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörleri biyolojik, fiziksel, psikolojik olabileceği gibi sosyal de olabilir ve bireyin yaşamının farklı dönemlerinde (fetal dönem, çocukluk, ergenlik ve erken yetişkinlik) etkili olabilir. Bu faktörlerden bazıları bireysel düzeyde etki ederken, diğerleri toplumsal düzeyde etki göstererek bireysel riski modüle eder. Bu faktörler şizofreninin gelişimi üzerinde veya diğer yandan henüz tanımlanmamış, doğrudan ilişkili faktörler için belirteç görevi görür.(59)

Özet olarak, şizofreniye yönelik risk faktörlerini kapsamlı incelendiğinde gebelik döneminde enfeksiyon geçmişi, doğum komplikasyonları yaşamış olmak, şehir ortamında doğmak, stresli yaşam olayları, çocukluk süreci travmatik yaşantıları, psikoaktif madde kullanımı, düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olmak, bekar yahut boşanmış olmak, evsiz olmak, azınlık olmak ve göçün rahatsızlık gelişiminde müessir olduğu belirlenmiştir.(52) Azınlık olmak ve göç benzer biçimde ayrımcılığa sebep olabilecek sosyal birtakım risk faktörlerinin dopamin duyarlılığına

sebepler olarak bilişsel süreçleri bozabileceği ve bu yolla psikotik belirtilerin açığa çıkmasına sebep olabileceği fikri öne sürülmüştür.(55)

2.1.5. Şizofreninin Etiyopatogenezi

Şizofreni etiyojisine yönelik incelemelerden elde edilmiş verilere baktığımızda, hastalığın oluşum sürecinde genetik, anatomik, nörogelişimsel, nörodejeneratif ve nörobiyolojik etkenlerin rol oynadığı belirlenmiştir.(55) Bu kısımda etiyojik faktörler ayrı başlıklar halinde ele alınacaktır.

a. Genetik varsayım:

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları incelendiğinde, şizofreninin kalıtsallığının %80'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir. Ebeveynlerden birinin bu durumdan muzdarip olması durumunda, hastalığın çocuklara geçme olasılığı %13'tür. Her iki ebeveynde de hastalık mevcutsa hastalanma olasılığı %20'den fazladır. Monozigotik ikizlerden birinde şizofreni gelişirse diğerinin de etkilenme ihtimali %50'den fazladır.(60) Hastalığa yönelik yapılan kromozom analizi sonuçları incelendiğinde ise kromozom 5, 6, 8, 10, 13 ve 15'in hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Genom çapında ilişkilendirme (GWAS) çağından önce, aday gen çalışmaları şizofreni genetiğinde önemli bir yaklaşımdı. Şizofreni için 70'ten fazla aday gen (örn. DISC1, DISC2, COMT, DDTNBP1 ve NRG1) üzerinde yapılan bir çalışma, aday gen literatürünün şizofreninin genetik temeline ilişkin net bir anlayış sağlamadığını göstermiştir.(60,61)

Şizofrenide GWAS yaklaşımını kullanan en önemli moleküler genetik araştırma, 2014 yılında Nature dergisinde yayınlanmıştır. Çalışmaya 37 bin şizofreni hastası ve 133 bin sağlıklı kişi dâhil edilmiştir; araştırmada 108 gen polimorfizminin şizofreni ile ilişkisi ortaya konuldu. Bunlar arasında dopaminerjik reseptör D2 (DRD2) geni, glutamaterjik sistem genleri ve doku plastisite genleri (GRM3, GRIN2A, GRIA1, SRR) ve kalsiyum kanalı alt birimlerinin genleri (CACNA1C, CACNA1I, CACNB2) bulunur. Şizofreninin poligenik patogenezi bağlamında, bu genlerin her biri hastalığın ortaya çıkmasındaki etkinin %1'inden azına katkıda bulunabilir.(62,63)

Yine birçok GWAS çalışmasında, şizofreni hastalarında genom fragmanlarının varyasyonlarına, yani kopya sayısı varyasyonlarına (CNV'ler) yol açan mikroskobik kromozomal anormallikler bulunmuştur. Birçok genom alanında, en sık olarak 1q21, 15q11 ve 22q11 kromozom bölgelerinde gösterilmiştir. CNV'lerin varlığı göz önüne alındığında, şizofreninin yukarıda bahsedilen nörogelişimsel bozukluklarla genetik olarak ilişkili olabileceği kanıtlar niteliktedir. Katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni gibi birçok genin yer aldığı, yukarıda bahsedilen 22q11.2 bölgesinin .(64–66)

GWAS çalışmaları, binlerce insandan oluşan gruplarda binlerce ila milyonlarca polimorfizmin (SNP'ler) genotip ve alel frekanslarını karşılaştırır ve prensip olarak, hastaları ve kontrolleri karşılaştırarak ilgili genleri tanımlayabilmelidirler. Yakın zaman çalışmalarda o şizofreni hastalarının tüm genom genotiplemesi yapılmıştır. Bununla birlikte, kodlanmayan RNA'nın rolleri ve epigenetik faktörlerin şizofreninin patogenezindeki katkısı ihmal edilmiştir.(67)

Genetik ve çevresel maruz kalma çalışmalarından elde edilen verilerin birleşmesi, şizofreninin patofizyolojisinde enfeksiyonların ve bağışıklığın rolüne işaret etmektedir. CTNNA3 geninde gen çevre etkileşimlerine dair ipuçları sağlayabilecek tek nükleotid polimorfizmi (SNP) belirlenmiştir. SNP minör aleli taşıyıcılarının annelerinde CMV pozitifliği olması durumunda, çocuğunda şizofreni gelişme riskinin 5 kat arttığı, annede CMV pozitifliği olsa da çocuk aleli taşımıyorsa riskin olmadığı bildirilmiştir.(68) Şizofreninin karmaşık gen çevre etkileşimlerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF), nöronal gelişim, farklılaşma ve plastisitede rol oynar. Kodon 66'da (Val66Met) valinin (Val) metionine (Met) yer değiştirmesiyle sonuçlanan fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi, aktivasyon yoluyla olgun BDNF'nin anormal şekilde ayrılmasına ve salınmasına yol açar. Yakın dönemde yapılan kapsamlı bir kapsamlı incelemede, Val66Met polimorfizminin, şizofreninin başlangıç yaşı, semptomlar, terapötik yanıt verme yeteneği, nörobilişsel işlev ve beyin morfolojisi dâhil olmak üzere bir dizi klinik özelliğini modüle ettiği gösterilmiştir.(67,69)

Avrupa'da yakın zamanda şizofreni ve SNP'ler arasında birkaç vaka-kontrol ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Bu araştırmada Avrupa popülasyonu örneklerinde şizofreni ile CTNX3, OPRM1, DRD3, SNAP-25, MTHFR ve

ADRA2A genlerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Son dönemde yapılan bir çalışmada birinde şizofreni ile CTXN3 genindeki (korteksin 3) tek nükleotid polimorfizmi arasında güçlü bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Mevcut kanıtlar, korteksin 3'ün beyin gelişimini etkilediği, özellikle GABAerjik nörotransmisyonun gelişmesinde rol oynadığını ve bunun da nöronal sinir sistemi üzerinde etki yapabileceğini göstermektedir.(67,70,71)

Şizofrenide, genom yapısını etkilemeden gen ifadesini modüle edebilen anormal DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişiklikler de mevcuttur. Bu değişiklikler yaşamın erken döneminde çevresel faktörlere aracılık eden bir mekanizma oluşturur ve ilk psikotik atağın ortaya çıkmasında rol oynayabilir.(63)

b. Nörogelişimsel ve nörodejeneratif varsayım:

Nörogelişimsel hipotez için çeşitli açılardan (etiyojik, genetik, histopatolojik, nöroanatomik ve klinik) sapmalara ilişkin kanıtlar vardır. Bu hipotez, şizofreninin bir beyin gelişimi bozukluğu olduğunu iddia etmektedir. Hastalığın etiolojisinde yer edinen nörogelişimsel sürece yönelik postmortem çalışmalar incelendiğinde ise glial onarım sisteminde gözlenen kusur ile beraber anatomik olarak hücre dizimi, göçü ve dağılımı ile sinaptik dönem oluşumu ve apoptoziste anormalliklerin olduğu belirlenmiştir.(24) Ayrıca sinaptik bağlantıların oluşumu esnasında gözlenen aşırı budanmanın da şizofreninin gelişimine sebep olabileceği ileri sürülmektedir.(27) Prefrontal korteks ile subkortikal alandaki dopaminerjik yollara ait düzensizlikler sebebiyle ortaya çıkan beyin yapısındaki gelişimsel anomalilerin bireylerin başta bilişsel performans olmak suretiyle motor ve mental gelişim süreçlerine negatif tesir etmiş olduğu bilinmektedir.(52) Ek olarak şizofreni tanılı hastaların beyin incelemelerinde gliozisin saptanmamış olması da nörogelişimsel varsayımı desteklemektedir.

Bu tanım gereği, hastalık geç başlangıçlı değil, erken başlangıçlı olmalı, tedavi edilemez ve ilerleyici değil statik olmalıdır. Şizofreninin nörogelişimsel hipotezine karşı çıkan argümanlar çoktur: i) hastalığın tipik başlangıç yaşı ergenlik veya erken yetişkinliktir, ii) geç başlangıçlı vakalar için yeterli kanıt vardır, iii) hastalık sadece akralarıyla baş edememe değil, hastalık öncesi düzeylere göre

belirgin bir bozulmaya da neden olur. Hipotez bu sorunları üç ikna edici argüman kullanarak ele alabilmektedir: i) Şizofrenide sinir sistemi ve davranışta hastalık öncesi anormallikler mevcuttur. ii) Geç nörogelişimsel hipotez, hastalığın neden ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ortaya çıktığını açıklamaktadır. iii) Nöronlara erken hasar verilmesi, normal olgunlaşma olayları ile etkileşimde belirgin patolojiye yol açabilir.(72)

Hastalığın ileri evrelerinde yıkım belirtilerinin baskın olması ile kötüleşme görülmesinin muhtemel bir nörodejeneratif bir sürecin varlığına işaret etmiş olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber uzun zaman tedavi almamış veya tedavi uyumu düşük olan bireylerde nörobilişsel performansın ve prognozun kötü olması ve antipsikotik tedavi alan bireylerdeki bilişsel yıkımın azalması da bu hipotezi desteklemektedir.(27) Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde işlevsel bozukluk ve gama aminobütirik asit (GABA) inhibisyonunun azalması ile ortaya çıkan oksijen radikallerinde artışıyla ilişkili bulgular nörodejeneratif varsayıma katkı sağlamaktadır.(24)

Önceleri şizofreninin seyrinin her zaman ilerleyici olduğuna ve iyileşmenin mümkün olmadığına inanılıyordu. Bozukluğun klinik seyrini incelediğimizde, bazı hastaların durağan bir seyirden ziyade kötüleşen bir seyir izlediğini görürüz. Pek çok hastada tekrarlayan alevlenmelerin olduğu kronik bir seyir vardır. Kötüleşme olasılığı, pozitif belirtilerin süresi ve sayısı ile ilişkilidir.(72) Antipsikotik tedaviye erken dönemde başlanması bu ilerlemeyi durdurabilmektedir. Tedavi edilmeyen psikozun daha uzun sürmesi daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Bu tedavi edilmeyen psikozun olası olumsuz nörotoksik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Uzun tedavisiz geçen süreler ilaçlara daha kötü yanıt, daha yüksek nüksetme riski ve diğer sonuç ölçütleriyle ilişki görülür. Ayrıca, hastaların iyileşmesinin daha uzun sürdüğü ve bu hastalığın ardışık dönemleri boyunca daha az tam iyileşme gösterdiği de görülmektedir.(72)

c. Nöranatomik varsayım:

Son yarım asırda, nörogörüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, beynin yapısı ve işlevine erişim sağlamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar şizofreni hastalarında bilişsel, duygusal ve motivasyonel aktivitelerde rol alan çeşitli kortikal

ve subkortikal bölgeleri yapısal ve işlevsel olarak etkilendiğini göstermektedir.(73) Yapılan s-MRI, MRS ve postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında temporolimbik ve prefrontal alt bölgelerin orantısız şekilde anormal olduğu görülmektedir.(73)

Hem ilk epizod hem de kronik şizofrenide hipokampusta hacim azalması, 1990'ların başlarından bu yana rapor edilmektedir.(74) Yakın zamanda yapılan bir gözden geçirme makalesinde yapılan çok sayıda çalışmada, özellikle erkek hastalarda, amigdala/hipokampal kompleksin sol lateral bölgelerinde hacim azalmasının olduğu bildirilmektedir. Yine yakın zamanda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında şizofreni tanılı hastalarda sol hipokampusun lateral bölgelerinde hacim azalması olduğu gözlemlendi.(75,76) Şizofreni hastalarında hipokampusta hacim azalmasına ek olarak hücre sayısı ve hücre boyutun azaldığı ve hipokampal piramidal hücre düzensizliği gibi çeşitli nöropatolojik bulguların olduğu rapor edilmiştir.(73)

Süperior temporal girus, işitsel sinyalleri işleyen birincil (Heschl girusu) ve ikincil işitsel korteksleri içerir ve arka STG'deki planum temporale (PT) dille ilgili bir alandır. Çoğu çalışma şizofrenide STG'nin gri madde hacminde azalma olduğunu göstermiştir. PT, normal popülasyonda sol taraflı asimetrisinin görüldüğü, dil işleme ve düşüncede çok önemli bir rol oynayan heteromodal bir ilişki korteksidir.(73) Yakın zamanlı çalışmalar, şizofreni hastalarında PT asimetrisinin tersine döndüğünü ortaya çıkarmıştır. Şizofreni hastalarında hem sağlıklı kişilerle hem de manik epizod ile karşılaştırıldığında sol PT hacminde azalma olduğunu bildirmiştir.(77,78)

Şizofreni hastalarının prefrontal korteksine, özellikle de dorsolateral prefrontal korteksine (DLPFC) olan ilgi, prefrontal lezyonları ve hipoperfüzyonu olan hastalarinkine benzer nöropsikolojik anormalliklerin gözlemlenmesinden kaynaklanmaktadır.(79) Şizofrenide prefrontal korteksin s-MRI bulgularına ilişkin son çalışmalarda, prefrontal korteksin alt bölgelerinde anormallikler olduğu ve iki taraflı olarak prefrontal korteksin alt bölgelerinde gri madde hacminde azalma olduğu bildirilmiştir. Hem erkek hem de kadın şizofreni hastalarında prefrontal korteksin dorsolateral bölgelerde gri madde hacminde azalma olduğunu bildirmiş, dorsomedial hacim azalması yalnızca erkek hastalarda belirgin gözlenmiştir ve orbitofrontal hacim azalması da yalnızca kadın hastalarda belirginleşmiştir.(73)

Selemon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prefrontal korteksin 9 ve 46. bölgelerinde önemli ölçüde nöronal yoğunluk artışı ve kortikal kalınlıkta hafif azalma olduğu ayrıca piramidal non-piramidal nöronlarda hücre paketlenmesinin arttığı bildirmiştir. Bu sonuçlar şizofrenide beyin korteksinde nöron kaybından ziyade nöron atrofisinin olabileceğini düşündürmektedir.(80)

Yapılan araştırmalarda ventriküler boşlukları daha büyük olanlarda uyumun daha kötü olduğu; serebellar hacmi daha küçük olanlarda ise daha zayıf psikososyal sonuç ölçümleriyle ilişkili olduğu ve iyi gidişat gösteren hastalara kıyasla kötü gidişatı olan hastalarda iki taraflı ventriküler genişlemenin daha fazla olduğu bildirmiştir.(81–83) Son olarak yine postmortem çalışmalar incelendiğinde, daha küçük talamik hacmin, şizofreni hastalığına daha fazla yatkınlığı yansıtabileceğini ve prognozla ilişkisiz gibi görünebileceğini, ancak beyindeki gri madde hacmi kaybının olduğunu, özellikle frontal loblarda ve lateral ve üçüncü ventriküler genişlemenin şizofreninin prognozu ile ilişkili olduğu görülmektedir.(73)

Nöranatomik çalışmalar ile belirti bazında çalışmaları inceleyecek olursak, temporal lob hacmi ile işitsel halüsinasyonlar arasındaki ilişkiyle ilgili olarak sol STG'nin küçülmesinin güçlü ve seçici bir şekilde işitsel halüsinasyonların şiddeti ile ilişkili olduğunu bulunmuştur.(84) (85)

Şizofreni hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, hastaların sol ön hipokampus/amigdala, sol parahipokampal girus ve sol STG'deki gri madde hacminde anlamlı azalmalar görülmüştür(75). Buchanan ve ark. (1993), non-defisit şizofrenide, normal kontrollere ve defisit şizofreniye kıyasla daha küçük prefrontal hacimler rapor etmiştir; bu da beklenen sonuçlarla çelişmektedir. Şizofreni hastalarında yapısal anormallikler ile klinik semptomlar arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir araştırmada ise sol temporal lob parankimal hacminde azalma ve BOS hacminde artış olduğu bildirilmiştir ki bu durum negatif semptomların ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur(73)

d.Nörokimyasal varsayım:

Şizofreni oluşumunda görevi olduğu kabul edilen öteki bir sebep ise nörokimyasal etkenlerdir. Bu bağlamda bilhassa dopamin, serotonin, GABA, asetilkolin ve norepinefrin şeklinde nörotransmitterler ile ilgili araştırmalar

yapılmıştır.

Dopamin hareketin kontrolü, ağrı ve hedoni gibi alanlarda görev yapan bir nörotransmitterdir.(55) Postmortem incelemelerde özellikle dopaminin D2 reseptöründe yoğunluk artışı olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber hastaların beyin omurilik sıvılarında dopamin son ürünlerinin de sağlıklı kontrollere göre yüksek olması dopaminerjik varsayımı desteklemektedir.(27)

Dopamin, metaboliti homovanilik asit (HVA) ve striatum ve kortikolimbik bölgelerdeki dopaminerjik nöronlar için diğer presinaptik belirteçleri 40 yıldır ölçebilme yeteneğine rağmen, dopaminerjik belirteçlere ilişkin ölüm sonrası bulguların çoğu şizofrenide tutarsız ve büyük ölçüde olumsuz olmuştur. En tekrarlanabilir bulgu, antipsikotik ilaçlar ile BOS ve serumda HVA artışı olmasıdır. D2 blokajının dopamin döngüsünde artışa neden olduğunu gösteren klinik öncesi çalışmalarla tutarlıdır.

Klonlama yöntemleri ile D1 ve D2 reseptörlerine ek olarak D2 benzeri olan D3 ve D4; D1 benzeri olan D5 reseptörleri keşfedilmiştir. D2 reseptör afinitesi ile antipsikotik ilaçların klinik gücü arasındaki dikkate değer korelasyon vardır. D3 reseptörleri ventral striatumda yoğunlaşmıştır ve bunların ekspresyonu beyinden üretilen sinir büyüme faktörü (BDNF) tarafından düzenlenir. Şizofrenide D3 reseptörlerinin ekspresyonuna ilişkin çalışmalar büyük oranda sonuçsuz kalmıştır. Bununla birlikte, D3 reseptörünün serin-9-glisin polimorfizmini analiz eden çalışmaların sonuçları, glisin-9 alelinin tardif diskineziye duyarlılık kazandırabileceğini düşündürmektedir.(86) D4 reseptörü, hipokampus da dahil olmak üzere kortikolimbik bölgelerde daha yoğun striatumda ise çok düşük seviyelerdedir. Antipsikotik ilaçların oldukça değişken afiniteye sahip olduğu D1 reseptörü, frontal kortekste yüksek oranda salınır ve bilişsel işlevlerde önemli bir rol oynar.(86) Yapılan çalışmaların sonuçları mezolimbik ve mezokortikal yollardaki dopaminerjik düzensizliğin hastalık belirtileri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle mezokortikal sistemdeki dopaminerjik düzensizliğin bilişsel işlevlerdeki bozulmayla da ilişkili olduğu belirlenmiştir(24).

N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipofonksiyonunun şizofreninin patofizyolojisine katkıda bulunduğu hipotezi, son on yılda önemli ölçüde destek kazanmıştır. Fensiklidin (PCP) ve ketamin gibi dissosiyatif anesteziklerin

şizofreniden ayırt edilmesi zor bir sendroma yol açtığı yıllar önce fark edilmişti. Bu ajanlar NMDA reseptörünün rekabetçi olmayan açık kanal blokerleridir. Sağlıklı gönüllülerde doz titrasyonu ile yapılan çalışmalar, ketaminin şizofreniyle ilişkili yoksunluk ve hafif bilişsel bozukluklar gibi negatif semptomlara yol açtığını göstermiştir. İn vivo çalışmalar, deney hayvanlarında NMDA reseptörünün akut blokajının ön beyindeki dopamin salınımının engellenmesiyle sonuçlandığını göstermektedir; bu da dopamin aracılı psikozun kortikal glutamaterjik sinyalizasyon mekanizmadaki birincil bir kusura ikincil olabileceğini düşündürmektedir. Yine genetik bulgularla birleştirilen ölüm sonrası çalışmalar, NMDA reseptörlerinin alt tiplerinin modülasyonundaki bozulmanın şizofrenide psikopatolojiye katkıda bulunduğuna dair ikna edici kanıtlar üretmiştir. (86)

GABAerjik nöronlar da ayrıca şizofrenide de rol oynadığı düşünülmektedir. Erken postmortem nörokimyasal çalışmalar, şizofreni tanılı deneklerde prefrontalkortekste GABAerjik nöronlar için glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aktivitesi gibi presinaptik belirteçlerde azalmalar olduğunu ortaya çıkarmıştır.(87)

Şizofreni gelişiminde kolinerjik sistemin de rolü olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında sigara kullanımı oldukça yaygındır. Bu bağımlılığın bir tür kendi kendini ilaç tedavi şekli olabileceğini öne süren Freedman ve arkadaşları, nikotinin şizofrenide P50 potansiyelinde meydana gelen duyusal geçiş anormalliklerini iyileştirdiğini göstermiştir. İleri çalışmalar aynı zamanda şizofrenik probandların birinci derece akrabalarının çoğunda benzer P50 anormalliklerini ortaya çıkarmıştır; bu da kapılama anormalliğinin şizofreni için kalıtsal bir endofenotip olabileceğini öne sürmektedir. Daha sonraki çalışmalar ile 15q13'te şizofreni riskinin artmasıyla ilişkili olan bir lokus tanımlanmıştır. Bu bölge, kalsiyum iletkenliği ve kinurenik asit inhibisyonuna duyarlılığı nedeniyle NMDA reseptörüyle ilgi çekici paralelliklere sahip bir nikotinik reseptör alt tipi olan $\alpha 7$ nikotinik reseptör (CHRNA7) genini içerir ve nöroplastisiteye katkı sağlar. Reseptör ifadesini azaltan CHRNA7'nin promoter bölgesindeki alelik bir varyant, P50 anormallikleri ve artan şizofreni riskiyle ilişkili bulunmuştur.(88,89)

Serotonerjik antagonizma meydana getiren liserjik asit dietilamid (LSD), fenfluramin ve m-klorofenilpiperazinin benzer biçimde halüsinatif etkilere sebep olduğu ve şizofreni hastalarında belirtilerini artırabildiği bilinmektedir. Özellikle olumsuz

belirtilerin baskın olduğu hastalarda serotonin metabolizmasına ilişkin sorunların daha sık olduğu, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörler etkili olan ilaçların şizofreni hastalarında bariz olarak müspet cevap sağlamış olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak serotonerjik sistemdeki işlev azalmasının şizofreni belirtileri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.(24) Ayrıca nörogörüntüleme çalışmalarıyla BOS'ta serotonin ve serotonin taşıyıcısında azalma ve 5-HT1A reseptöründe artışın gösterilmesi de serotonerjik varsayıma katkı sağlamaktadır(52) Bununla beraber 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörlerinin bilhassa bilişsel değişikliklerden ve hafıza patolojilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.(55) Yapılan incelemelerde seçici serotonin geri alım inhibitörleri kullanımının dopamin baskılamasına yol açarak şizofreni hastalarındaki duygudurum ve negatif belirtilerde artışa yol açtığı ve negatif belirtileri baskın olan hastalarda serotonerjik yolak ile ilgili düzensizliğin daha çok olduğu öne sürülmüştür.(27)

Etiyolojide yer aldığı kabul edilen nörotransmitterlerden noradrenaline yönelik çalışmalarda, artmış noradrenalin düzeyi saptanmış olmakla beraber bu nörotransmitterin hastalığın kliniğindeki yeri netlik kazanmamıştır. Noradrenalinin hastalığın başlangıcındaki yeri bilinmemekle beraber antipsikotik tedavi ile GABA`erjik nöronlarındaki serotonerjik reseptörlere etkinin bir sonucu olarak noradrenalin düzeyinin arttığı düşünülmektedir.(52) Noradrenalindeki bu artışın hastalarda duygusal girdilere yönelik hassasiyet yarattığı, ikinci kuşak antipsikotiklerin de serotonerjik yolak üstünden noradrenalin etkisini artırarak hastaların bilişsel ve duyguduruma ait semptomları üstüne olumlu yönde tesirinin olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında çoğunlukla görülen anhedoninin noradrenerjik sistem ile ilişkili olduğu, bu sistemdeki bozulmasının klinik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir.(52)

e. Şizofreni ve nöroinflamasyon:

Dopamin hipotezi şizofrenide translasyonel araştırmaların çoğunun arkasındaki asıl hipotez olmasına rağmen, son yıllardaki epidemiyolojik verilerden ve tarihsel gözlemlerden elde edilen kanıtlar periferik ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) anormal bağışıklık mekanizmalarının şizofreninin etiyolojisini ve hastalığı tanımlayan semptomların patofizyolojisini etkilediğini göstermektedir. Birçok klinik

çalışmada şizofreni hastalarının plazmasında periferik sitokin düzeylerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Prostaglandin E2, C-reaktif protein, interlekin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)- α 'nın artan serum/plazma değerleri, artan periferik immün yanıtın bir göstergesidir.(90,91)

Minimal tedavi altında veya ilaçsız ilk atak şizofrenide yapılan çalışmalarda periferik IL-6, IL-1 β ve TNF- α , çözünebilir IL-1 antagonisti, çözünebilir IL-2 reseptörü ve IL-8 'upregülasyonu' rapor edilmiştir.(92) Yine bir meta-analiz çalışmasında, şizofrenide akut nüksetme ve ilk atak geçiren hastaların BOS ve serumunda IL-6, IL-12 TNF- α , IL-1 β ve interferon (IFN)- γ gibi sitokinlerin arttığı bildirilmiştir.(93) Ayrıca şizofrenide proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salgılanmasının ana kaynaklarından biri olan monositik immün yanıtın da bozulduğu rapor edilmiştir. Birçok çalışmada şizofrenide total beyaz kan hücrelerinin ve monositlerin bağıl ve/veya mutlak sayısında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.(91,94)

Günümüzde periferik immün değişikliklerin çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda beyin fonksiyonlarını ve davranışlarını düzenlediği bilinmektedir. Viral hastalıklar ve kontrolsüz kanser tedavisinde kullanılan saflaştırılmış ve rekombinant sitokinlerin tekrarlayan enjeksiyonları sonucunda hastaların en az %20-30'unda depresyon veya eksitasyon ile karakterize akut psikotik atakların görüldüğü rapor edilmiştir.(95) Periferik immün stimülasyonun beyindeki proinflamatuvar sitokinlerin lokal sentezini uyarabileceği ve beyin fonksiyonlarını etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Literatüre baktığımızda farelerde intraperitoneal LPS enjeksiyonlarının, hipotalamusta bazı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8, IL-1 β ve TNF- α) mRNA ekspresyonunda artışa neden olduğu ve gıda alımında azalma gibi semptomlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir.(96)

Doorduyn ve ark., sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının hipokampuslarında psikoze başlangıcından sonra bölgesel nöro-enflamasyon varlığına işaret eden bulgular ortaya koydular(97). Bu çalışma verileri mikroglianın MSS'deki inflamatuvar süreçteki modülatör ve aracılık rolüne dikkat çekmektedir. Mikroglialar beyni hasarlı nöronlardan ve enfeksiyon ajanlarından temizlemek gibi işlevlere sahip oldukları için MSS'nin kalıcı makrofajları olarak kabul edilir.(98) Pro-inflamatuvar sitokinlerin nöronal aktiviteleri mikroglia

hücrelerinin aracılık etkisi ile gerçekleşir. Şizofreninin seyri ile mikrogliyal aktivasyon ve proinflatuar sitokinlerin artışı arasındaki uyumluluğa işaret eden sonuçlar çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Mikroglia hücrelerinin birincil görevi doğuştan gelen bağışıklığın uyarılmasıdır. Aynı zamanda enflamasyon sürecinde de rol oynarlar. Normal koşullar altında inhibitör ve aktivatör sinyaller dengededir ve mikroglia hücreleri dinlenme durumundadır. Sitokinlerin varlığı gibi sinyaller beyin için tehlike bildirdiğinde mikroglia hücreleri aktive olur. Aktif mikroglia hücreleri birçok reseptörün sentezini artırırken aynı zamanda proinflatuar sitokinlerin üretimini de önemli ölçüde artırır. Bazı çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinde mikroglia yoğunluğunda artış gözlenmiştir.(99–101) Yine beyin BOS'ta siklooksijenaz (COX) ekspresyonunun upregülasyonu ve IL-1 β , IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin artması şizofrenide aktif merkezi inflamasyon hipotezini destekliyor gibi görünmektedir.(92)

Mikrogliyalara ek olarak, pek çok çalışma, şizofrenide hasar gören astrosit fonksiyonlarının nöroinflatuar patolojide önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. MSS'deki kalsiyum bağlayıcı bir protein olan S100B en çok aktif astrosit hücreleri tarafından üretilir. Bu protein seviyesindeki artışın beyin hasarı ile ilişkili olduğu ve apoptoz ve nöron hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında yüksek serum/BOS S100B seviyeleri gözlemlenmiştir. Bu, şizofreni hastalarında astrositlerin hiperaktivasyonunu gösterir. Ayrıca S100B, mikroglia hücrelerinin fonksiyonu üzerinde de etkilidir.(94,95,102)

Şizofrenide inflamasyonun rolünü araştıran çalışmalar klinik öncesi çalışmalarla sınırlı değildir. COX-2 inhibitörü selekoksib çeşitli çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Laan ve ark., 3 aylık adjuvan aspirin tedavisi ile bilişsel işlevlerde iyileşme olmasa da plasebo grubuna kıyasla PANSS toplam ve pozitif puanlarında azalma bildirmişlerdir.(103) Benzer bir çalışmada 11 haftalık risperidon tedavisi ile PANSS skorları ve plazma IL-1 β düzeylerinin azaldığı, TNF- α ve BDNF'nin ise anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, risperidona deksmetorfan ilave tedavisi, semptomlarda daha fazla ve daha erken iyileşme sağlamıştır ve plazma IL-1 β , TNF- α ve BDNF43'ü azalttığı gösterilmiştir.(104) Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, NSAİD tedavisinin, hastalığın erken evrelerinde şizofreni hastalarının semptomları üzerinde olumlu etkisi olduğu ortaya konmuştur.(105) Sommer ve ark.

aspirin, östrojen ve N-asetilsistein gibi antiinflamatuvar ajanların şizofreni semptomları üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada selekoksib biliş üzerinde de olumlu etkiler göstermiştir.(106)

Bu perspektiften bakarak zonulin proteininin serum ve SSS’de proinflamatuvar etkisinden ötürü şizofreni ve belirtileri ile ilişki olabileceğini varsaymanın destekleyen çalışmalar literatüre eklenmeye başlamıştır.(17) Serum zonulin miktarındaki artışın bağırsak geçirgenliğindeki artışın göstergesi olduğu bilinmektedir. Bu geçirgenlik artışının da periferik inflamasyonu artırdığını literatürde mevcuttur. Artan periferik inflamatuvar sitokinlerin MSS’ye geçerek burada nöroinflamasyona yol açtığını ve şizofreni hastalığının etiyolojisinde yer alabileceği düşüncesinden yola çıkan çalışmalar sonuç vermeye başlamıştır.

f. Stres diyatez modeli:

Özellikle erken dönem travmatik deneyimlerin birçok ruhsal hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Olumsuz yaşam olaylarının şizofreni gelişme riskini yaklaşık iki kat arttırdığı ve hem ilk ataklarda hem de nüksetmelerde rol oynadığı düşünülmektedir.(24) Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda travmatik yaşam olayları sonucunda şizofreni hastalarında kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bu durumun hastalığın gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.(27) Yüksek kortizol düzeylerinin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen yoluyla dopaminerjik sistemi etkileyerek kalıcı nörobiyolojik değişikliklere ve dolayısıyla hastalığın gelişmesine neden olabileceği öne sürülmektedir.

2.1.6. Prognoz

Şizofrenide uzun vadeli sonuçlar ve iyileşmenin mümkün olup olmadığı, uzun süredir hastalığın doğasına ilişkin teorik görüşlerde temel soru olmuştur. Şizofreninin doğası ve tanımsal sınırları hakkındaki fikirlerin merkezinde uzun vadeli gidişatının çok zayıf olduğu yer almaktadır.

Şizofrenide prognozu etkileyen birden çok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, klinik prezantasyonu, zekâ düzeyi, sosyoekonomik düzey, medeni durum, nörobilişsel özellikler, prenatal komplikasyon varlığı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, premorbid işlevsellik, kişilik yapısı, tedavi

uyumu, hastane yatış sayısı, komorbid fiziksel ve psikiyatrik hastalık varlığı ile sosyal destek sayılabilir. Yapılan araştırmaların sonuçları incelendiğinde hastaların yaklaşık üçte birinin işlevselliğinin iyi olduğu ve normal yaşantısını devam ettirebildiği düşünülmektedir.(24)

Pek çok izlem çalışması, psikofarmakolojik tedavi ve psikososyal rehabilitasyonda modern çağın ilerlemesine rağmen şizofreninin hala nispeten kötü sonucu olan bir tanı olduğunu göstermektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, modern tedavi yöntemlerinin hastalığın gidişatında sınırlı bir iyileşme sağlayabildiğini ve ayrıca bazı şizofreni hastalarında tam iyileşme dönemleri sağlayabileceğini göstermektedir.(107–109)

Bu nedenle, son literatüre baktığımızda şizofrenide sonuç ve iyileşmeyle ilgili hem umut verici hem de hayal kırıklığı yaratan özellikler görüyoruz. Olumsuz sonuçları inceleyecek olursak; Chicago Takip ve Dünya Sağlık Örgütü Çalışması'ndan elde edilen sonuçların yanı sıra diğer ciddi rahatsızlıkları olan hastalardan oluşan kontrol gruplarını da kullanan diğer birçok çalışma çok güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu sonuçları incelediğimizde modern tedavi yöntemlerine rağmen, şizofreni hastalarının gidişatı ve sonuçları diğer psikotik ve psikotik olmayan hastalara göre daha kötüdür. Erken aşamalarda (ilk 10 ila 15 yıl) hasta için psikopatoloji daha sık tekrarlanır.(110) İlk 10 yıldan sonra bile, şizofrenide sonuç ve tam iyileşme dönemlerinin potansiyeli, diğer psikotik ve psikotik olmayan bozukluklara göre daha zayıftır. Diğer psikotik hasta türlerine göre zaman içinde daha kalıcı belirtilere semptomatik ve daha fazla işlevsel bozukluk ile seyretmektedir.(111)

Bu çalışmaların olumlu sonuçlarına baktığımızda ise; akut dönemde uygulanan modern tedavilerle şizofreni hastalarının %40'ından fazlası daha sonra bir veya daha fazla iyileşme dönemi göstermektedir. İyileşmeden kasıt, 1 yıl ya da daha uzun süren pozitif belirtilerin ya da negatif belirtilerin olmadığı, psikiyatrik hastaneye yatışların olmadığı, yeterli sosyalleşmenin ve işlevselliğin olduğu bir dönem olarak tanımlanır. İyileşmeyi statik bir durum olarak görmek yerine, iyileşme dönemleri açısından bakılmalıdır; kısmen belirli bir hastanın psikoza karşı altta yatan biyolojik hassasiyetinin boyutuna bağlı olarak, bu dönemler nispeten kısa bir süre sürebilir veya 10 yıldan fazla, hatta bir ömür boyu sürebilir.(108)

Son yıllarda yapılan çalışmaların verileri, psikoz dönemlerini kısaltmak için kullanılan modern antipsikotik ilaçlarla neredeyse tüm şizofreni hastalarının, hastanede kaldığı akut fazın tedavisi sonrasında bir miktar iyileşme sağladığı bir model sunmuştur. Akut fazdan sonra şizofreni hastalarının küçük ila orta ölçekli bir alt örnekleme (%25-35) uzun yıllar kronik psikotik belirtiler göstermektedir ve/veya uzun süren diğer kronik belirtiler göstermektedir. Bununla birlikte, şizofreni hastalarının orta ila büyük bir yüzdesi (%50'nin üzerinde) için, bozukluk kronik değildir; daha ziyade, sıklıkla kronik işlev bozuklukları, uyum bozuklukları ile birlikte dönemsel semptom dönemleri ile karakterize edilir. Epizotlar arasında bazı zorluklar ve işlevsellikte bazı bozulmalar vardır.(112)

Şizofreninin seyrini incelerken hem psikopatolojinin doğasının hem de kullanılan ilaçların yan etkilerinin bu hastalığa sahip kişilerin akademik ve mesleki kariyerlerini etkileyebileceğini dikkate almak önemlidir. Hastalar toplumda çalışmaya devam etmek için daha az seçeneğe sahiptirler. Yine bu hastaların yaşam beklentisinin kısa olduğu ve en sık ölüm nedeninin kalp ve damar hastalıkları ve diyabet hastalığından kaynaklanan komplikasyonlar nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda bu kişilerin sağlık hizmetlerine erişim ve hizmetlerden yararlanma olasılıklarının daha düşük olduğu ve tedaviye uyum oranlarının da daha düşük olduğu bilinmektedir.(27) Başta tütün olmak üzere alkol ve madde kullanım bozukluğu ile de sık karşılaşmaktadır. Birçok çalışmada alkol kullanım oranlarının %25-45 arasında değiştiği, alkol kullanan şizofreni hastalarında hastalık şiddetinin daha fazla ve hastane yatışlarının daha uzun süreli olduğu, hastaların daha kötü prognoz gösterdiği gösterilmiştir.(24) Hastalık süresince sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri intihar davranışıdır. Şizofreni tanısı alan kişilerin en az %50'sinin hayatlarında en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu dair verileri bilmekteyiz. Bu durum en çok hastalığın erken evrelerinde ve hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk haftalarda görülmektedir.(52)

2.1.7 Şizofreninin Bilişsel Özellikleri

Bilişsel testlerde ciddi düzeyde düşük performans, şizofrenide bilişsel bozuklukların öneminin en güçlü kanıtıdır. Birçok bilişsel alanda şizofrenide ortalama bilişsel bozukluk, sağlıklı kontrol ortalamasının iki standart sapma

altındadır. Bilişsel işlevleri hastalık öncesi düzeylerine ve ebeveynlerinin eğitim düzeyine göre kendilerinden beklenenin oldukça altındadır. Şizofreni hastalarının %98'e varan oranda bilişsel testlerde ebeveynlerinin eğitim düzeyine göre tahmin edilenden daha kötü performans gösterdiği görülmektedir.(113–116)

Şizofreni hastalarında nörobilişsel yetenek, psikotik semptomların ciddiyeti ile güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Genel eğilim, genel nörobilişsel bozukluğun pozitif semptomlarla ilişkilendirilmemesi yönündedir. CATIE çalışmasında 1.331 hasta üzerinde, görülen bilişsel bozukluğun tek nedeninin pozitif semptomların olmadığını doğrulanmıştır.(117–120) Hastaların sağlıklı popülasyona göre dikkat, dil, sözel bellek, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal yetiler gibi alanlarda, hastalığın öncesinde ve hastalık sürecinde daha az başarılı olduğu gösterilmiştir.

Dikkat eksikliği, sosyal konuşmaları takip etmede zorluk ve önemli talimatları takip edememe ile sonuçlanabilir. Okumak veya televizyon izlemek gibi basit aktiviteler zahmetli, bazen de imkânsız hale gelir. Şizofreni hastalarında dikkat eksikliği; sosyal eksiklikler, toplumsal işlevsellik ve beceri kazanımı gibi çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilir.(121,122)

Bellek işleyişinde yer alan beceriler arasında; yeni bilgilerin öğrenilmesi, yeni öğrenilen bilgilerin zaman içinde hatırlanması ve önceden sunulan materyallerin tanınması yer alır. Genel olarak hastalar öğrenmede, akılda tutmadan daha büyük eksiklikler gösterirler. Şizofreni hastalarında sözel hafıza bozuklukları ile hem işlevsellik hem de sosyal yeterlilik testlerindeki performanslarla net bir ilişki vardır.(121,123)

Muhakeme ve problem çözmeye yönelik pek çok test olmasına rağmen, şizofreni araştırmalarında en iyi bilinen ve en sık kullanılanı Wisconsin Kart Sıralama Testidir (WCST). Şizofreni hastalarının WCST'deki performansının çok zayıf olması ve bu test sırasında dorsolateral prefrontal korteksin azalmış aktivitesi, şizofrenide frontal hipoaktivasyon hipotezinin yaygın biçimde araştırılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, WCST'deki performansın çeşitli bilişsel işlevleri yansıttığını ve yürütücü işlevlerin saf bir ölçüsü olmadığını belirtmek gerekir. Yürütücü işlevlerde azalma yaşayan şizofreni hastaları, çevrelerinde hızla değişen dünyaya uyum sağlamakta zorluk çekerler.(124,125)

Çalışma belleği, çeşitli araştırmalar tarafından değerlendirilmiş ve şizofrenide bilişsel bozukluğun temel bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. İş sahibi olma ve çalışarak geçirilen süre işlevsel sonuçlarla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Şizofreni hastalarında çalışma belleği ölçümlerinin bozulduğu gruplarda; dikkat, planlama, hafıza ve zekâ gibi çeşitli diğer bilişsel alanlardaki bozulmalarla güçlü korelasyonun olduğu sonucuna varılmıştır.(126,127)

Zihin kuramı becerileri ile sosyal ve duygu algı ve hatırlama, şizofrenide sosyal bilişle ilgili literatürün genel odak noktası olmuştur. Zihin kuramı başka birinin niyetlerini anlama ve/veya başkalarının zihinsel durumlarını algılama yeteneğidir. Yüz duygulanımını tanımaya ilişkin literatür incelemeleri, şizofreni hastalarının yüz duygulanım algısı testlerinde eksikliklere sahip olduğunu ve olumsuz duygu ve korku algısının özellikle bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir.(128–131)

Bilişin sosyal işlevselliğin ve günlük yaşam becerilerini gerçekleştirme yeteneğinin bir öngörücüsü olduğu kesin olarak kanıtlanmıştır. Tüm temel nöro-bilişsel yapıların, fonksiyonel sonuç unsurlarıyla önemli ilişki gösterdiği kesitsel ve uzunlamasına takip çalışmalarında ortaya konmuştur.(121,132–134)

Yapılan 6 aylık bir izlem çalışmasında, hastaların iş performansındaki iyileşme, çeşitli bilişsel testlerdeki temel performansla tahmin edilmiştir. Tam zamanlı okula kayıtlı veya rekabetçi bir işte çalışan hastalar, çalışmayan hastalarla karşılaştırıldığında çalışma belleği, sürekli dikkat, problem çözme ve olaysal bellek ölçümlerinde üstün performans göstermektedir.(135,136)

Yaşam kalitesindeki azalmalar bilişsel bozuklukla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Şizofreni hastalarında bozulmuş nörobilişselliğin yaşam kalitesi üzerindeki uzun vadeli etkileri oldukça önemlidir. Bilişsel bozukluk şizofrenide azalan yaşam kalitesinin önemli bir bileşeni olsa da, pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti de buna önemli bir katkıda bulunur.(137)

Bilişsel işlevlerin ilaca uyumla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bilişsel eksiklikler, zayıf uyum ve nüksetme riskiyle ilişkili olan yanlış ilaç yönetimi kalıplarına katkıda bulunur. Bu alanda yapılan bir çalışmada, hafıza bozukluğunun kısmi uyumun en iyi göstergesi olduğu ortaya konmuştur. İlaç yönetimi testlerinde kötü performans gösteren hastaların demans envanterinde de zayıf global puanları

olduğu anlaşılmıştır.(138,139)

Nörobilişsel bozulma şizofrenide tıbbi komorbiditelerle de ilişkilidir. Şizofreni hastalarında, bilişsel ve işlevsel bozukluklar, daha sonra ortaya çıkan yeni tıbbi sorunların görülme sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının sigara içmek gibi zarar verici alışkanlıkları azaltamaması, hafıza ve dikkatteki eksikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu zararlı alışkanlıklar, şizofreni hastalarında kardiyak morbidite ve mortalitedeki önemli artışın belirleyicisidir. Bu nedenle bilişsel bozukluklar, şizofreni hastalarında yeni başlayan tıbbi sorunları doğrudan etkileyebilir.(140,141)

Bilişsel bozukluk şizofreniyle ilişkili maddi kayıplarda da önemli bir belirleyicidir. Öz bakım düşüklüğü, yatarak ve ayakta tedavide ihtiyaç duyulan bakım ve hem hastalar hem de bakıcılar için üretkenlik maddi yükü artıran sebepler arasında sayılabilir.

2.2. BAĞIRSAK-BEYİN AKSI

2.2.1. Bağırsak Mikrobiyomu

Bağırsak mikrobiyomunun nöropsikiyatrik bozuklukların temel semptomlarını etkileyebileceği ve yeni tedavi seçenekleri için takip edilebilir bir hedef olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. İnsanın ve mikroorganizmalar mutualistik yaşamının, %90'ı mikrobiyal hücrelerden ve 10 milyon mikrobiyal genden oluşan insan vücudunun karşılıklı evrimine sebep olmuştur. Bu kolektif varlığın "süper organizma" olarak tanımlanmasına yol açmıştır. İnsan vücudunun en yoğun kolonize bölgesi bağırsaktır; bakteri konsantrasyonları üst bağırsakta gram başına 10¹-10³ hücreden kolonda gram başına 10¹¹-10¹² hücreye kadar değişir. Her ne kadar mikrobiyomun fonksiyonel önemi henüz tam olarak belirlenmemiş olsa da konakçı ve mikrop arasında birbirine bağlı bir simbiyotik ilişkinin var olduğu açıktır. Bağırsaktaki bakteri filumları açısından Firmicutes (Lactobacillus, Clostridium, Enterococcus gibi türler) ve Bacteroidetes (Bacteroides gibi türler) çoğunluğu oluştururken, Actinobacteria (Bifidobacteria), Proteobakteriler (Escherichia coli), Fusobacteria, Verrucomicrobia ve Cyanobacteria da yine bağırsak florasında fazlaca bulunan türlerdendir.(142–144) Bağırsak mikrobiyotasına yönelik müdahaleleri içeren farklı ancak birbirini tamamlayıcı nitelikteki; antibiyotikler, probiyotikler, gastrointestinal enfeksiyon ve dışkı mikrobiyota transplantasyonu faktörlerini içeren

çalışmalarının tümü, bir dizi olası beyin-bağırsak sinyal yolu oluşturmaktadır. Bu sinyaller bağırsak mikrobiyotasının beyni ve davranışı modüle edebilme yeteneğini ortaya koymuştur.(145–147)

2.2.2. Bağırsak Epitelinin Yapısı ve Fonksiyonu

Bağırsak bariyerinin ana işlevi, besinlerin, elektrolitlerin ve suyun lümeninden dolaşıma Emilimini düzenlemek ve patojenik mikroorganizmaların ve toksik luminal maddelerin girişini önlemektir. Ayrıca, bağırsak bariyeri yoluyla çevre ile konakçı arasındaki molekül alışverişinin düzenlenmesi, kendi kendine ve kendine ait olmayan antijenlere karşı tolerans ve bağışıklık arasındaki dengeyi sağlar. Yapısal açıdan bakıldığında bu işlevler, bir mukus tabakası ve sıkı bağlantılarla birbirine bağlanan tek tabakalı epitelyal hücreler dâhil olmak üzere bir dizi özellik tarafından sağlanır. IgA ve antimikrobiyal peptitler içeren mukus tabakası, GI taşınmasını kolaylaştırma ve bakteri istilasına karşı koruyucu bir tabaka olarak işlev gören epitel hücre astarını kaplar. Kolonik mukus tabakası münisler olarak adlandırılan yüksek oranda glikozile edilmiş proteinlerin oluşturduğu jelden oluşan dış ve iç tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. İç mukus katmanı goblet hücreleri tarafından yaklaşık her saat başı yenilenir. Bu dinamik süreçler, bağırsak mikrobiyotası ile kapsamlı ve sürekli bir etkileşime tabidir; bunların bozulması, temel bariyer fonksiyonlarının sürdürülmesi açısından önemli olabilir.(148–151)

Sıkı bağlantılar ise klaudin, okludin ve trikullulin gibi transmembran proteinlerinden oluşan karmaşık protein yapılarıdır. Bu transmembran proteinleri karşıt plazma membranına bağlanarak epitel hücreleri arasında mekanik bir bağlantı sağlayarak sıvı ve çözünen maddelerin hücre içi difüzyonuna karşı bir bariyer oluşturmaktadır. Bağırsak bariyerinin yapısı ilk trimesterin sonunda oluşur. Mikrovilli, goblet ve enteroendokrin hücreleri içeren epitel hücreleri gebeliğin 8.haftasında ortaya çıkar ve 10. haftadan itibaren sıkı bağlantılar tespit edilir. Bağırsak bariyerinin fonksiyonel gelişimi doğum sonrası dönemde de devam eder. Beslenme şekli ve diyetten etkilenir. Bu süreçteki aksamalar, bağışıklık bozukluklarına zemin hazırlayabilir. Gerçekten de bağırsak mikrobiyotasının ve bağırsak bariyerinin örtüşen bir gelişimsel seyri vardır. Yaşamın ilk günlerinde bağırsak mikrobiyotası kararsızdır ve yapısı bakımından çok fazla çeşitlilik

göstermez. Ancak üç yaşına gelindiğinde mikrobiyota bileşimi yetişkin benzeri bir profile benzemektedir. Gebelik yaşı, doğum şekli, beslenme türü, antibiyotik kullanımı ve aile üyelerine ve evcil hayvanlara maruz kalma gibi diğer bazı faktörler de mikrobiyota gelişiminin gidişatını etkileyebilir. Bağırsak bariyeri, bağırsak mikrobiyotası veya metabolitleri tarafından modifiye edilebilen bir kalkan görevi görür. Epitel bariyerinin düzenlenmesinin altında yatan mekanizmalar karmaşıktır. Son kanıtlar ayrıca mikroRNA'lar gibi kodlamayan RNA'ların, konakçı epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimlerde önemli araçlar olarak yeni bir rol oynadığını öne sürüyor. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, hem bağırsak hem de bağırsak dışı bozukluklarda eşlik eden bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.(152–154)

2.2.3. Mikrobiyom ve Kan-Beyin Bariyeri

Bağırsak, plasenta ve kan-beyin bariyerleri arasında yapısal benzerlikler mevcuttur. KBB(Kan-Beyin Bariyeri), kan damarlarının lümenini MSS parankiminden ayıran endotel hücrelerinden oluşan karmaşık bir nörovasküler ünedir. Sıkı bağlantılar, astrositler ve perisitler KBB'nin kılcal endotel hücrelerini kapatır. Sıkı bağlantı transmembran proteinleri claudin, tricellulin ve okludin suda çözünen maddelerin kandan beyne hücre içi difüzyonunu kısıtlar. GF(Germ-free) farelerinden elde edilen son klinik öncesi kanıtlar, mikrobiyotanın KBB'yi modüle edebildiğini göstermektedir. GF yetişkin farelerinin patojen içermeyen donörlerden gelen dışkı mikrobiyotasına maruz kalması KBB geçirgenliğini azalttığı ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, GF yetişkin farelerin bağırsaklarının kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakteri suşları ile monokolonizasyonu, KBB geçirgenliğini normalleştirirken, sodyum bütirat, frontal korteks ve hipokampusta artan okludin ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu araştırmalar sonucu, BBB'nin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere karşı da duyarlı olabileceği hipotezini güçlendirmektedir.(155–157)

2.2.4. Beyin-Bağırsak-Mikrobiyom Aksı

Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü sinyaller nöron, endokrin ve bağışıklık seviyelerinde düzenlenir (Şekil.1). Bu yollar bağırsak mikrobiyotasının etkisi altındadır ve birlikte beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini oluştururlar. Bağırsak mikrobiyotasının temel işlevi, bağırsak bariyerinin yaşam boyu geliştirilmesi ve sürdürülmesidir. Yaşamın erken döneminde mikrobiyota edinimi veya bakımındaki hafif değişikliklerin, beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenindeki (nöro) endokrin ve (nöro) bağışıklık sinyal yollarını etkileyen bir hassasiyet faktörü olarak hareket etmesi ve bunun bozulmasının daha sonra yetişkinlikte strese bağlı bozukluklara ve hastalıklara yatkınlık yaratması olasıdır. Özellikle, mikrobiyotadan yoksun olan hayvanlarda kaygı düzeyleri azalmış, ancak stresli gelişimsel aşamalara karşı abartılı bir nöroendokrin tepkisi sergilenmektedir. Hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) ekseninin normal gelişimi için bağırsak mikrobiyotasının gerekli olduğu ve bu kritik stres sinyal yolunun normal gelişimini sağlamak için erken yaşamda kolonizasyonun gerçekleşmesi gereken belirli bir dönemin olduğunu ortaya koyan çokça veri mevcuttur.(145,158–160)

Bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyeri arasındaki etkileşim, yaşlanma sürecinin sağlıklı olması açısından özellikle önemli olabilir. Yaşlanma, dolaşımdaki TNF- α), interlökin (IL)-6 ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin artmasıyla kanıtlandığı gibi kronik düşük dereceli inflamasyonla karakterize edilir; bunlar ruh halini ve bilişi etkilediği bilinen inflamatuvar sitokinlerdir. Bağırsak mikrobiyotasının, bağışıklık fonksiyonunun ve inflamatuvar yanıtların temel düzenleyicileri olduğu gerçeği, yaşlanma sırasında bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki bir değişikliğin, bağışıklık sisteminin kademeli olarak aktivasyonunda ve dolayısıyla iltihaplanmada ayrıca başka bir etki yoluyla bağırsak geçirgenliği üzerinde rol oynaması muhtemeldir. Aslında ELDERMET (Diyet ve yaşam biçiminin bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkilerini araştıran bir çalışma grubu) konsorsiyumu yaşlıların, genç yetişkinlere kıyasla bireyler arası varyasyonun daha fazla olduğu, farklı bir mikrobiyota profiline sahip olduğunu göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, mikrobiyota kompozisyonundaki farklılıklar, kırılğan yaşlı denekler ile sağlıklı yaşlı denekler arasında daha belirgin gözlenmiştir. Dahası, bazı bağırsak mikrobiyotasına sahip örnekler; kırılğanlık,

eşlik eden hastalıklar, beslenme durumu ve inflamasyon belirteçleri ölçümleriyle bağlantılı bulunmuştur.(161,162)

Figure 1

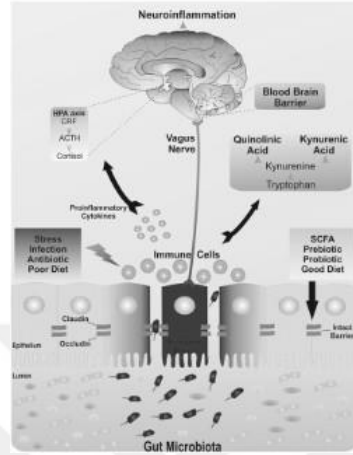


FIGURE 1 THE BRAIN-GUT-MICROBIOTA AXIS. Postulated signaling pathways between the gut microbiota, the intestinal barrier and the brain. A dysfunctional intestinal barrier or "leaky gut" could permit a microbiota-driven proinflammatory state with implications for neuroinflammation.

Şekil-1: Beyin-Bağırsak-Mikrobiyata Aksı

2.2.5. Stres ve Bağırsak Geçirgenliği İlişkisi

Stres, bağırsak bariyerinin gelişimsel yörüngesini etkileyebilir ve bağırsak geçirgenliğinde bir artışla ilişkilendirilmiştir. Gerçekten de stresin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkileri karmaşıktır ve muhtemelen hem bağırsakları hem de beyni kapsamaktadır. Kortikotropin salma faktörü (CRF) ve reseptörleri (CRFR1 ve CRFR2), stresin neden olduğu bağırsak geçirgenliği fonksiyon bozukluğunda anahtar rol oynar. Akut bir stres etkenine yanıt olarak kolonik paraselüler geçirgenlik artar ve visseral aşırı duyarlılığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kronik depresyonlu bir fare modelinde, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle eş zamanlı olarak merkezi CRF ekspresyonunda artış meydana geldiği gözlemlenmiştir. Erken yaşam stresinin sıçan yavrularında plazma kortikosteronunu arttırdığı ve bağırsak geçirgenliğinde bir artış ve karaciğere ve dalağa bakteriyel translokasyonla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. İnsan çalışmaları ayrıca akut stres paradigmalarının bağırsak geçirgenliğini etkileyebileceğini doğrulamaktadır. Bir çalışmada topluluk önünde konuşma temelli bir stres etkeninde, ince bağırsak geçirgenliği önemli ölçüde arttığı tespit edildi, ancak bu yalnızca kortizol düzeyinde önemli bir artışla yanıt veren kişilerde gözlemlendi.(163–167)

Stres, HPA eksen ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim iyi bilinmektedir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının bu etkileşime aracılık ettiğı ortaya çıkmıştır. Örneğin erken yaşta anneden ayrılma, ayrılıktan üç gün sonra dışkıdaki Lactobacillus sayısında önemli bir azalmaya neden olur ve bu durum stresle ilişkili davranışlarla ilişkilidir. Sosyal bozulmanın olduğu bir fare modelinde, mikrobiyotada stresin neden olduğu değişikliklere sitokin ve kemokin seviyelerindeki değişiklikler eşlik etmiştir. Diğer birçok çalışma, stresin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu yeniden şekillendirebileceğini doğrulamıştır. Stresin bağırsak florasını yeniden şekillendirebileceği gibi bağırsak florasındaki değişiklikler de stres hormonlarında değişikliklere yol açabilmektedir. İkisi arasındaki etkileşim incelediğimizde bu iki fenomen arasında karşılıklılık olduğu söylenebilir.(151,168,169)

İşlevsel olmayan bir bağırsak bariyeri, mikrobiyotanın yönlendirdiğı bir proinflatuar duruma izin verebilir ve bunun beyin için bazı sonuçları olabilir (Şekil 1). Bu sürecin sekansı henüz belli olmasa da bağırsak geçirgenliğindeki bir artış, inflammatuar yanıtı tetiklemek için mukozal inflamasyondan önce gelebilir ve böylece inflammatuar yanıtlar ile bariyer fonksiyon bozukluğu arasında ileri beslemeli bir döngü ile sonuçlanabilir. Bu daha sonra düşük dereceli inflammatuar yanıtı sürdürebilir ve şiddetlendirebilir. Alternatif olarak, sistemik inflamasyon, bağırsak bariyeri geçirgenliğini arttırabilir ve böylece sistemik inflamasyon için başka sonuçlarla birlikte ortakçı bakterilerin translokasyonuna izin verebilir. Bu durumlarda mikrobiyotadan türetilen LPS ve peptidoglikanların (PGN) bağırsak bariyerini geçtiğı ve periferik kan mononükleer hücrelerinde ilgili reseptörleri TLR4 ve TLR2'yi aktive ettiğı gösterilmiştir. NF-κB yolunun inhibe olduğu protein kinaz/aktivatör protein 1 yolunun, IL-8 ve IL-1B'yi aktivite olduğu ortaya konmuştur.(170,171)

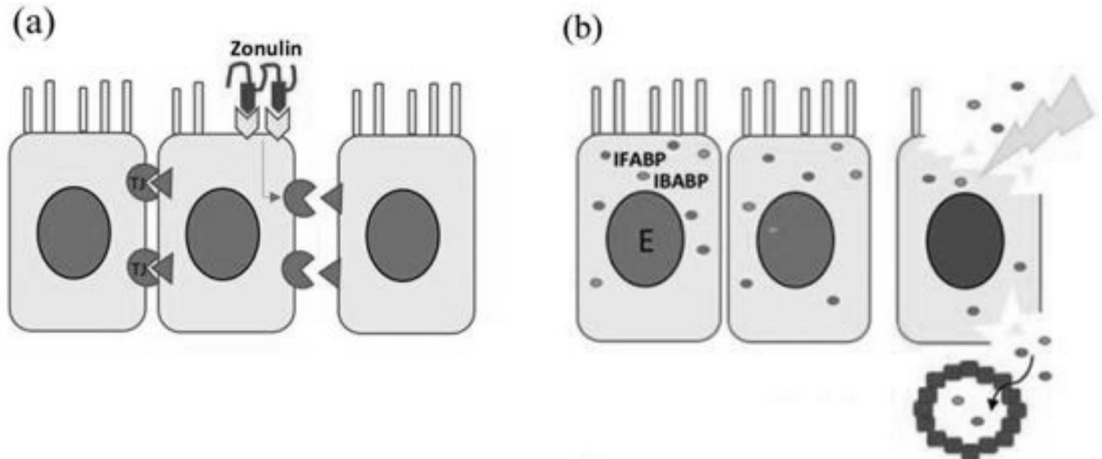
2.3.ZONULİN

2.3.1. Zonulin Yapısı ve Fonksiyonu

Zonula okludin (Zot) toksini, Vibrio cholerae bakterisine karşı aşı geliştirme çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. Zot'un keşfi bağırsak paraselüler yolunun karmaşık düzenleyici mekanizmalarını aydınlatmaktadır. Zot bağlanması bağırsak

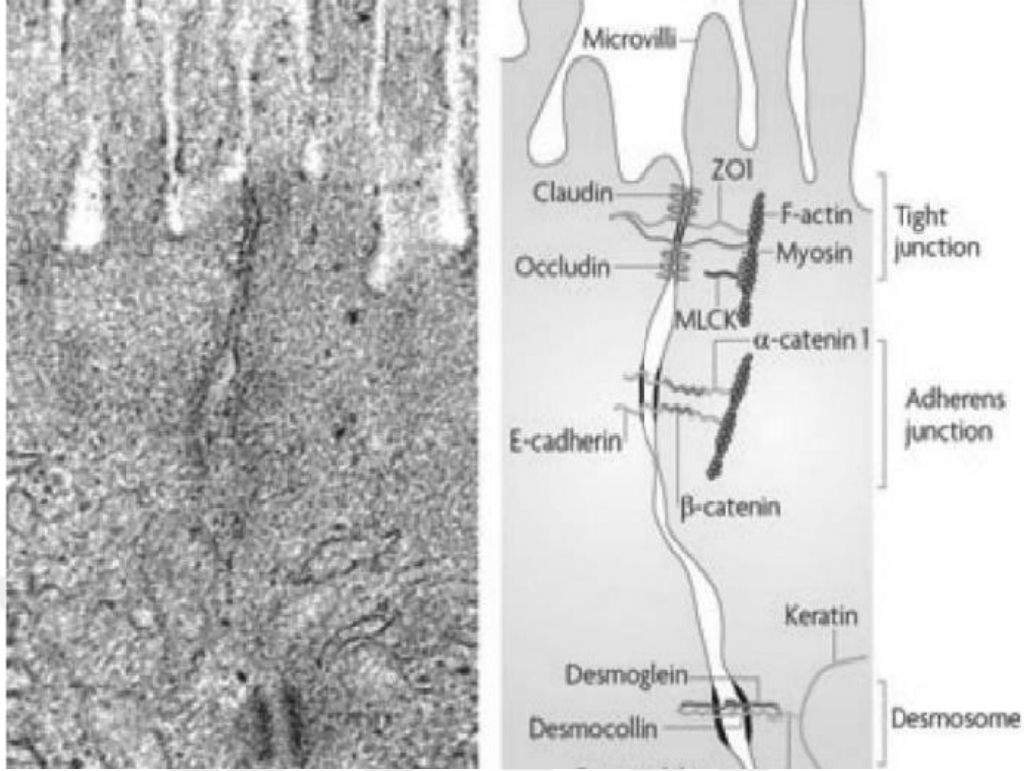
bölmeleri arasında değişiklik gösterir; jejunumda ve distal ileumda bağlanma bölgeleri tespit edilmiştir ancak kolonda tespit edilememiştir. Zot, tight junctionları (TJ) hızlı, geri dönüşümlü ve tekrarlanabilir bir şekilde düzenleyen endojen bir enterotoksindir. Zot'un bunu TJ'yi düzenleyen bir proteini taklit ederek yaptığı düşünülmektedir ve bu proteine Zonulin adı verilmiştir(172,173).

Bağırsak permeabilitesinin düzenlenmesinde önemli faktörlerden biri de zonulindir. Zonulin (Prehaptoglobulin) bağırsak permeabilitesini artıran ve ince bağırsağın doğal bağışıklığa katkı sağlayan 47 kilodaltonluk (kDa) bir proteindir.(12) Çevresel uyaranlar ile tetiklenir ve insan ince bağırsaklarında da epitel altında üretilerek salınır. Jejunum ve distal ileumda epitelium yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır, protein kinaz C (PKC) ile aktin fiberlerini birbirine bağlayarak epitelium hücreleri arasındaki TJ fonksiyonlarını düzenler.(174) TJ'lar occludin ve claudin moleküllerinden oluşur, bağırsak epitelium hücrelerini birbirine bağlar ve istenmeyen enterobakteriler ve sindirim moleküllerinin geçişine karşı vücudu korur. TJ'ların bağırsaklardaki fizyolojik ve patolojik antijen trafiğini düzenlemek üzere görev yapan dinamik yapılardır. Bu sıkı bağlantılar farklı nedenlerle salınan zonulin etkisi ile hızlıca ve geri dönüşlü olarak açılır. Dinlenme fazında TJ proteinleri homofilik ve heterofilik protein-protein etkileşimleri ile kapalı konumda tutulur. (175) (Şekil 2)



Şekil 1. Zonulinin etki mekanizması ve IFABP-IBABP'nin enterosit hasarı durumunda dolaşıma geçişleri.

Zonulin yolağı aktivasyonu: zonulin, proteinaz aktive reseptör 2 (PAR2) aracılığıyla epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) transaktive eder. EGFR fosfolipaz C'yi aktifleştirir. Fosfolipaz C fosfatidil inositolü (PPI) hidrolize ederek inositol 1,4,5-trifosfat (IP-3) ve diaçilgliserol (DAG) serbest bırakır. Protein kinaz C (PKC) α daha sonra doğrudan (DAG vasıtasıyla) veya hücre içi Ca^{2+} 'nin (IP-3 yoluyla) salınmasıyla aktive edilir. Membranla ilişkili aktive PKC α , Zonula occludens 1 (ZO-1) ve miyozin 1C'yi de içeren hedef proteinlerin fosforilasyonunu sağlar, F-aktin çözünür. G-aktin polimerize olur TJ protein fosforilasyonu ve aktin polimerleşmesi aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve daha sonra proteinlerin (ZO-1 dâhil) birleşim kompleksinde yer değiştirmesine neden olur. Sonuç olarak, TJ gevşer. Zonulin sinyali bittikten sonra, TJ sabit durumunu sürdürür (Şekil 3). Yapılan çalışmalar zonulinin bu işlevi sayesinde bağırsak permeabilitesini gösteren ve invaziv olmayan bir biyomarker olduğunu ortaya koymuştur.(14,15) Zonulin salınımının artması ve buna bağlı bağırsak permeabilite artışı bağırsakta bulunan bakteri ve toksinlerin seruma geçişini hızlandırır. Bu geçiş nedeniyle organizmada immün reaksiyon tetiklenir. Ek olarak dikkat eksikliği ve DEHB, OSB, OKB, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda, tip 1 DM, obezite gibi metabolik hastalıklarda ve çölyak gibi otoimmün hastalıklarda serum zonulin konsantrasyonunun yükseldiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.(16–18)



Şekil 2. Tight Junction 'ın Şematik Yapısı

2.3.2. Zonulin Kan-Beyin-Bariyeri İlişkisi

Zonulin bağırsak permeabilitesini düzenlediği gibi benzer yapıda olan kan-beyin bariyerinin de geçirgenliğini düzenlediği son dönem çalışmalarında ortaya konmuştur. Kan-beyin bariyeri periferik dolaşım ile beyin arasında koruyucu bir kapı görevi üstlenir. (176) Bu bariyer özelliğini kazandıran ise kapiller epitelyum hücreleri arasındaki zonula occludens tipi hücreler arası bağlantılardır. Bu bağlantı tipi, occludin ve claudin olarak adlandırılan iki hücre membranını birbirine bağlayan proteinlerden oluşur (Şekil 4). Zonulin temelde bu yapının işleyişi üzerinde bir modülatör olarak çalışır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan veriler, disbiyoz varlığı, gastrointestinal bozukluklar ve merkezi sinir sistemini etkileyen hastalık riskinin artması arasındaki bağlantıyı ispatlar niteliktedir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, giderek artan sayıda araştırma, zonulin'in bu Mikrobiyom-bağırsak-Beyin Aksı(MBBA) hastalıklarının patolojisindeki olası rolünü ortaya koymaktadır.(177) DEHB ve OSD dâhil olmak üzere zihinsel bozuklukları olan pediatrik hastalarda yüksek serum zonulin düzeyleri ve bozulmuş bağırsak bariyeri fonksiyonları rapor edilmiştir. Ek olarak, zonulin düzeyleri ile Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

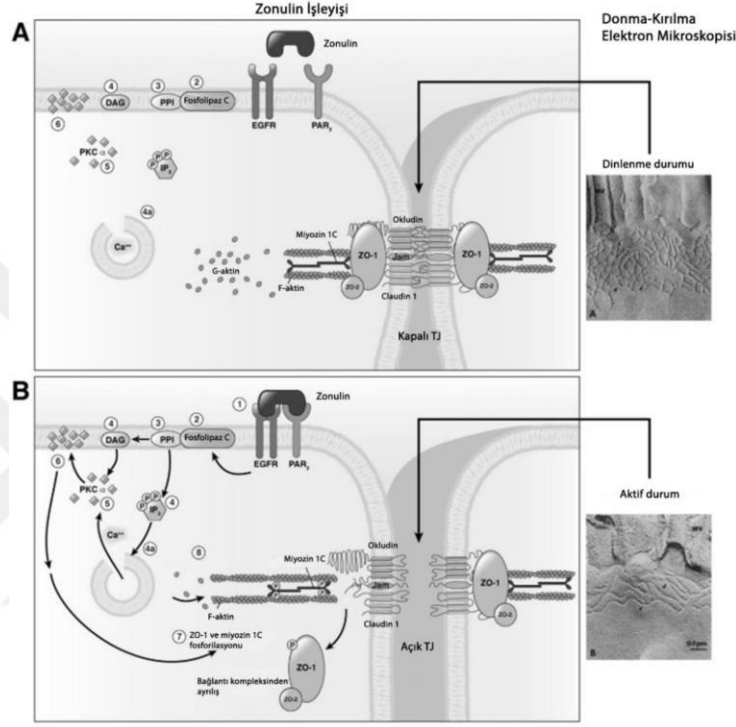
(CARS) puanları ile ölçülen otizmin şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.(178–180)

Benzer şekilde bipolar bozukluk, şizofreni, anksiyete bozukluğu, depresyon, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı veya MS gibi MSS hastalıkları olan yetişkin hastalarda da yüksek zonulin salınımı bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğu zonulin düzeylerinin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(17,181–183) Sağlam KBB (Kan-Beyin Bariyeri), dolaşımdaki antijenlerin, bağışıklık hücrelerinin, inflamatuvar ajanların, toksinlerin ve patojenlerin penetrasyonunu düzenleyerek merkezi sinir sistemi nöronların korunmasında çok önemli bir rol oynar. Daha önce Rahman ve ark. beyin endotel hücrelerinin EGFR ve PAR2 dahil zonulin reseptörlerini eksprese ettiğini ve KBB'nin zonulin'e maruz bırakılmasının geçirgenliğinin artmasına yol açtığını göstermiştir. Yukarıda açıkladığımız gibi zonulin reseptörlerinin aktivasyonu, aktin hücre iskeletinin bozulmasına ve ZO-1'in dislokasyonuna yol açarak TJ kompleksinin bozulmasına neden olur. Claudin-5, BBB'deki TJ proteinlerinin en zengin üyesidir ve bütünlüğü, nöroproteksiyon için çok önemlidir. Çeşitli çalışmalar bağırsakta zonulin salınımının ve geçirgenliğinin artmasının, nöroinflamatuvar veya nörodejeneratif bozuklukları olan hastalarda yüksek serum claudin-5 seviyeleri ile ilişkili olduğunu da göstermiştir.(176,184–186)

Son zamanlarda Miranda-Ribera ve ark. bir zonulin transgenik fare suşu kullanılarak MSS hastalıklarında zonulin yolunun anahtar bir rol oynadığını göstermişlerdir. Yüksek zonulin seviyelerinin, farelerin bağırsak geçirgenliğinde artışa ve luminal içerikte malabsorbsiyona bağlı değişikliklerin bir sonucu olarak disbiyozise neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, zonulin transgenik fareleri, bozulmuş KBB bütünlüğü, nöroinflamasyon ve davranış değişiklikleri ile karakterize edilmiştir.(187)

Yakın zamanda Stuart ve ark. zonulinin KBB bütünlüğündeki rolü hakkındaki araştırma sonuçlarını yayınladı. Zonulinin bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesi yoluyla dolaylı olarak nörolojik hastalıklardaki patofizyolojik süreçleri düzenleyebileceğini öne sürdüler. Bu çalışmaya göre, zonulin tedavisinin serebral mikrovasküler endotelial hücrelerin geçirgenliği üzerinde doğrudan bir etkisini göstermemektedir. Bu sonuç, Rahman ve arkadaşlarının önceki bulgularıyla çelişmektedir. Muhtemel açıklama olarak şunu ifade etmek doğru olabilir; bu

çalışmalarda farklı rekombinant zonulinler kullanılmış olabilir. Farklı bulguların nedeni ise uygulanan zonulin dozu olabilir. Gerçekten de Tripathi ve ark. 40-200 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda zonulinin (Stuart'ınkiyle aynıydı) farelerde bağırsak geçirgenliğini arttırdığını, ancak 20 $\mu\text{g/mL}$ veya daha düşük bir konsantrasyonun geçirgenlik üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Stuart ve ark. ise 15 $\mu\text{g/mL}$ 'lik tek bir zonulin tedavisi kullanmışlardır.(176,188,189)



Şekil 3. Zonulinin etki mekanizması.

2.3.3. Zonulin ve Şizofreni İlişkisi

Uzun yıllardır üzerine çalışılan Şizofreni hastalığının etyopatogenezisi ile ilgili çokça bulgu mevcuttur. Bu bulgular, etyopatogenezde genetik, çevresel ve biyokimyasal faktörlerin yanı sıra beyindeki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların da sorumlu olduğunu ortaya koymuş ve konuyla ilgili önemli bilgiler sağlamıştır. Bununla birlikte, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşim özellikle önemlidir. Yine bu konuda yapılan çalışmalar da şizofreninin etiyolojisinde bağırsak-beyin ekseninin önemini göstermektedir. Bağırsaklar, dış çevre ile vücut arasında önemli bir bariyer görevi görür ve bazı antijenlerin vücuda transferinde ve bir bağışıklık tepkisinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar.(190,191)

Literatürde endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların yapısında bulunan Claudin-5 proteinin KBB geçirgenliğini artırdığı ve serum claudin-5 seviyesindeki artışın şizofreni hastalığı ile ilişkili olabileceğini ortaya koyan birçok çalışma vardır. Zonulin proteinin, Claudin-5 üzerindeki etkisini göz önünde bulundurursak ve Zonulin'in endotel geçirgenliği üzerindeki kontrol edici etkisine bakarak şizofreni ile olan bağı kurmak etiyolojiyi aydınlatmak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz. Benzer bir fikir ile yola çıkan Usta ve arkadaşları 2021 yılında serum zonulin ve claudin-5 seviyelerini şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerle kıyaslayan bir çalışma dizayn etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçları inceleyecek olursak, serum zonulin seviyesi şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş hatta SANS skorları ile de ilişkili bulunmuştur.(17)

Yukarıdaki çalışmalar ışığında özetlemek istersek, zonulin proteini hem bağırsak geçirgenliği artırarak inflamatuvar sitokinler ve mikrobiyataya ait toksinlerin kana geçişini artırarak kanda bir enflamasyon yanıtının oluşmasına, hem de yine benzer mekanizma ile KBB'nin permabilitesini artırarak bu enflamasyonun MSS'e geçişine olanak sağlamaktadır. Bu mekanizmalarla muhtemel bir nöroinflamasyon yaratarak psikiyatrik patolojileri artırmaktadır. Şizofreni etiyolojisinde nöroinflamasyonun yeri bilinmektedir.(90,91,192) Bütün bu bilgilerden yola çıkarak zonulin ile şizofreni arasından bir ilişki olduğunu düşünmek olasıdır.

Yine literatüre baktığımızda zonulin ile ilgili son dönemde yapılan çalışmaların, demansiyel süreçle zonulin ilişkisini ortaya koyduğunu ve özellikle Alzheimer hastalığı gibi bilişsel kayıp ile giden nörolojik hastalıklarla ilişkisinin olabileceğini görmekteyiz.(193)

2.4. ENDOFENOTİP KAVRAMI

2.4.1. Endofenotip Tanımı

Endofenotip kavramını ilk kez Gottesman ve Shields 1973 yılında bir biyokimyasal test ya da mikroskobik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (internal phenotypes) olarak tanımlamışlardır. Endofenotiplerin genlerden kliniğe giden yolda ara özellikler olabileceğini öne sürmüşlerdir.(3) Endofenotip yaklaşımının kökeni moleküler biyolojiye dayanmaktadır. Bu yaklaşıma göre eğer

şizofreni ile ilişkili farklı genetik anormallikler bulunuyorsa, her bir genetik anormallik özgül bir protein değişikliğine neden olacaktır ve bu durum da farklı işlevsel bozukluklara neden olacaktır. Dolayısıyla bir endofenotip hücresel düzeyde oluşan özgül bir fizyolojik işlev bozukluğuna işaret etmektedir ve şizofreninin moleküler temelinin araştırılmasında büyük avantajlar sağlayacaktır.(194,195)

Genetik bir hastalığın yığılım gösterdiği bir ailenin hem hastalığı olan hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde ortak bazı özellikleri araştıran daha geniş yaklaşımların kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, açık klinik görünüme yol açmayan bu özellikler endofenotip olarak adlandırılır. Şimdiye kadar meydana getirilen çalışmalarda şizofreninin genetik temellerinin tam olarak açıklığa kavuşturulamamasının mühim bir nedeni, moleküler biyoloji ve genetik epidemiyolojide olan ilerlemelerin, fenotip tanımlamalarında gibi gerçekleşmemesi ile ilgilidir. Bu noktada endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir(196)

2.4.2. Psikoz Riskinin Değerlendirilmesi ve Endofenotip Çalışmaları

Şizofreni üzerine güncel klinik çalışmalar prodromal dönemdeki ya da riskli mental durumda olan bireyler üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu alandaki çalışmalar, hastalığın erken dönemde tanınması, önlenmesi ya da geciktirilmesi nedeniyle önemlidir. Bu amaçla yapılan çoğu çalışma, şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarını hedef almaktadır. Yapılan aile çalışmaları şizofreni hastalarının yakınlarında sosyal ve kişilerarası sorunlar, uygunsuz ya da sınırlı affekt, garip konuşma ya da davranış gibi dezorganize özelliklerin arttığını göstermiştir.(197–199) Ayrıca yapılan akraba çalışmaları, şizofreni hastalarının sağlıklı yakınlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre sosyal kişilerarası sorunların, nörobilişsel, bilişsel ve algısal bozulmalara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir(6).

Moleküler çalışmalar şizofreni tanısının varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Bu nedenle şizofreni hastaları ancak tanı için gerekli belirtilerin mevcut olması durumunda moleküler çalışmalara dahil edilebilmektedir. Ancak ruhsal hastalıkların doğası gereği kesin tanı koymak mümkün olmadığı gibi, bu hastalığın ileride gelişmeyeceğini de garanti edemeyiz. Bu nedenlerden ötürü, klinik tanıya dayalı fenotip belirlemenin geçerliliği düşüktür ve bu şekilde tanımlanan fenotip, altta yatan genetik temeli tam olarak yansıtmayabilir(196)

Endofenotip yaklaşımının mantığı moleküler biyolojiden gelmektedir. Bu yaklaşıma göre şizofrenide farklı genetik anormallikler varsa, her genetik anormallik spesifik proteinlerde değişikliklere neden olarak farklı işlevsel bozukluklara neden olur. Bu nedenle endofenotipler, hücresel düzeyde meydana gelen spesifik fizyolojik işlev bozukluklarını gösterir ve şizofreninin moleküler temelini incelerken büyük avantajlar sunar(195)

Bir biyobelirteç endofenotip adayı olduğunda; yapılan araştırma, aday endofenotiplerin aşağıdaki kriterleri karşılamasını gerektirmektedir. Bu kriterler: hastalıkla ilişkili olması, genetik olarak kalıtsal olması, hastalık durumuyla ilgisi olmaması, hastalığın olduğu bir ailede yaşıyor olması (co-segregate) veya hastanın etkilenmemiş bir akrabasında ortaya çıkmasıdır(194). Hastalıktan bağımsız kriterleri ise yapılan çalışmadaki aday endofenotipin yeterli test-tekrar test güvenilirliğine sahip olması, farklı çalışma grupları arasında yeterli güvenilirliğe sahip olması, hastada tedavi ile ilgisi olmayan bozulma olması ve bozukluğun ne olursa olsun gözlemleniyor olmasıdır(200)

Şizofrenide aday endofenotipleri belirlemeye yönelik araştırmalar, nörobilişsel, nörofizyolojik, gelişimsel ve metabolik alanlarda uygun aday endofenotiplerin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır. Aday elektrofizyolojik endofenotipler güncel literatür bilgileri ışığında; önuyaran inhibisyonu (Prepulse Inhibition-ÖÜİ), P50 baskılanması, uyumsuzluk negatifliği (Mismatch Negativity-MMN), P300 dalgası, göz hareketi bozuklukları şeklinde sıralanabilir. Nörobilişsel endofenotipler ise özellikle dikkat, sözel bellek ve işlem belleği alanındaki değişikliklerden oluşmaktadır.

2.4.3. Elektrofizyolojik Endofenotip Adayları

a. Önuyaran inhibisyonu (Pulse Inhibition-ÖÜİ):

Zayıf bir uyaran, irkilme neden olan güçlü bir görsel, dokunsal veya işitsel uyarandan 30 ila 500 milisaniye önce sunulduğunda, bu uyarana karşı irkilme refleksi azalır. Sensorimotor geçitlemeyle ilişkili uyarı öncesi baskılanmanın koşullandırmadan bağımsız olduğu ve irkilme refleksindeki azalmanın ilk uyarı-uyaran çifti zamanında meydana geldiği gösterilmiştir(201). Son uyaran inhibisyonu,

kortiko-striatal-pallidal-pontin ve kortiko-striatal-pallidal-talamik devreler tarafından düzenlenir ve dolaylı ve doğrudan dopamin agonistleri (sırasıyla d-amfetamin ve bromokriptin) tarafından azaltılır. Bu etki bromokriptin ve D2 antagonisti haloperidolün uygulanmasıyla tersine çevrilir. Atipik antipsikotiklerin de bu etkiyi ortadan kaldıracak ve değiştirebilecek düşünülmemektedir. Şizofrenide, tedavi edilmemiş şizotipal kişilik bozukluğunda ve şizofreni hastalarının klinik olarak etkilenmemiş yakınlarında da ÖÜ'de bozulmalar görülmüştür. Şizofreni hastalarında ÖÜ'deki bozulmanın dikkatte dağınıklık ve düşünce bozukluğu ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur(202)

b. P50 baskılanması:

Aynı işitsel uyaran (koşullanma sesi), asıl işitsel uyarandan (test sesi) hemen önce verildiğinde, test sesi tarafından oluşturulan P50 dalgasının genliği, koşullanma sesi tarafından oluşturulan P50 dalgasının genliğinden %65 ila %85 daha küçüktür(203). Duyusal geçişle ilişkili P50 inhibisyonu, hipokampal yapıları içeren bir sinir ağı tarafından kontrol edilir. Şizofreni hastalarında ve yakınlarında P50 baskılanmasında bozulma gözlenmektedir(201). Antipsikotikler P50 genliğini artırır ancak inhibisyon oranını düzeltmez çünkü hem şartlandırılmış hem de test uyarımları üzerinde aynı etkiye sahiptirler. Klozapin bu oranı normal seviyelere indirir. Şizofreni hastalarında ve yakınlarında P50 baskılanma bozuklukları nikotin ile düzeltilmektedir. Bu nedenle şizofrenide P50 baskılanmasının olmaması kolinerjik sistemle ilişkili olabilir. Hall ve ark. (2006) ikiz bir çalışmada P50 yanıtlarının test ve koşullandırma uyarımlarına oranının kalıtsallığının %68 olduğunu bulmuşlardır(204)

c. Uyumsuzluk negatifliği (Mismatch Negativity- MMN):

MMN, standart tekrarlayan bir ses dizisini; yoğunluğu, süresi, frekansı veya yönü değişen bir ses takip ettiğinde ortaya çıkan olayla ilgili bir potansiyeldir; kişinin dikkatini gerektirmeyen otomatik bir yanıttır. Primer ve sekonder işitme korteksleri ile dorsolateral prefrontal korteks tarafından oluşturulur. Hall ve ark. (2006) ise yaptıkları ikiz çalışmada MMN ortalama genliğinin kalıtsallık değerini %68 olarak bulmuşlardır(204)

d. P300 dalgası:

P300, şaşırtmalı uyaran(oddball) paradigmalarında nadir ve/veya görevle ilgili uyaranlar tarafından üretilen elektrofizyolojik olayla ilgili potansiyeldir. Dikkat yönü ve çalışma belleğinin güncellenmesiyle ilişkilidir. P300'ün dikkatle ilgili bileşeni frontal bir dağılım gösterirken, görevle ilgili bileşeni parietal bir dağılım gösterir. İkiz çalışmalarında kalıtsallığı %50-70 olan P300 amplitüd değerlerinin hem şizofreni hastalarında hem de kardeşlerinde ve çocuklarında azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu azalma şizofreniye özgü bir şey değildir. Alzheimer hastalığı, alkolizm, bipolar bozukluk ve unipolar depresyonda da P300 genliğinde azalma gözlenmektedir. Bazı çalışmalar şizofreni hastalarında P300 yanıtlarının geciktiğini de göstermiştir(205)

e. Göz hareketi bozuklukları:

Göz fiksasyonu, düzgün takip eden göz hareketleri ve antisakkad göz hareketleri (AS), şizofrenide bozulmaya uğrayan nörofizyolojik fenotiplerdir. AS göz hareketi testinde kişiden ekranın ortasındaki bir noktaya bakması istenir ve noktanın sağında veya solunda görsel bir uyaran sunulduğunda gözlerini uyarının yönü yerine diğer yönde çevirmesi istenir (baş ve boynu hareket ettirmeden). Kişi refleksif hareketini durduramıyor ve gözlerini uyarının ters yönüne çevirmek yerine o yöne çeviriyorsa hata yapıyor demektir. AS göz hareketi mekanizmasının başarı oranı çalışma belleği kapasitesi ilişkilidir(206). Yapılan tüm çalışmalarda şizofreni hastalarında AS hata oranının arttığı gösterilmiştir ve yaklaşık %50 kalıtsallık değeri bulunan AS test performansı, şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da düşmektedir(201).

2.4.4. Nörobilişsel Endofenotip Adayları

Şizofrenide en sık etkilenen bilişsel işlevler: Yürütücü işlevler dikkat, bilişsel/motor işleme, uyanıklık, sözel bellek, çalışma belleği çalışması ve akıcı konuşma yeteneği olarak sıralanabilir. Dikkat, yürütücü işlev veya hafıza bozukluklarını daha çok şizofreniye özgü olarak açıklayan çalışmalar vardır(116). Şizofrenide gözlenen çeşitli bilişsel işlev bozukluklarının endofenotipik yöntemlere aday olarak değerlendirilmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hiçbir

Çalışma yukarıda tanımlanan aday endofenotiplerin tamamını değerlendirmemiştir. şizofreni Genetiği Konsorsiyumu tarafından yayınlanan kapsamlı bir çalışmada, seçilmiş belirli bilişsel işlevlerin endofenotip ayrıntıları için aday kriterleri karşılayıp karşılamadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şizofreniye daha spesifik olduğu dşnlen dikkat, sözel hafıza ve çalışma hafızasının endofenotip detayları için aday kriterleri karşıladığı gösterilmiştir(200).

a. Dikkat:

şizofrenide dikkat; odaklanmış dikkatin uzun süre korunması, seçici dikkat ve dikkatin bilişsel kontrolü gibi farklı biçimlerde bozulabilir. Seçici dikkat ve dikkatin bilişsel kontrolünün işlem belleği ile güçlü ilişkileri gösterilmiştir; ancak şizofrenideki bilişsel işlevlerle ilgili yapılan faktör analizi çalışmaları odaklanmış dikkatin uzun süre korunmasının diğer işlevlerden ayrı olduğuna işaret etmektedir(207). şizofreni hastalarında uzun süreli odaklanmış dikkatin sürdürülmesi sıklıkla sürekli performans testi (CPT) ile değerlendirilir. Çeşitli alışmalar şizofrenide hastalığın farklı evrelerinde CPT'nin kötüleştiğini ve antipsikotik tedaviyle ilişkili olmadığını ancak antipsikotik tedavinin bozuklukları azaltabileceğini göstermiştir(200). Ayrıca şizofreni hastalarının yakınları üzerinde yapılan çalışmalarda da CPT bozuklukları tespit edilmiştir. CPT bozuklukları ile spesifik bir gen arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar nispeten yenidir. alışmalar 22q11 delesyonu olan şizofreni hastalarında CPT bozukluklarını ortaya çıkarmıştır(208).

b. Sözel bellek:

Sözel bellek şizofreni hastalarında bozukluğu gösterilmiş diğer bir bilişsel işlevdir. Sözel bellek bozukluğunu tespit etmek için yaygın olarak kullanılan testler, Wechsler Bellek leği (Wechsler Memory Scale) ve California Sözel ğrenme Testi'dir (California Verbal Learning Test)(200). şizofreni hastalarında olduğu gibi şizofreni hastalarının psikotik olmayan akrabalarında da sözel bellek bozuklukları gösterilmiştir(209)

c. İşlem belleği:

İşlem belleği, şizofreni için güçlü bir endofenotip adayıdır. Şizofreni hastalarında işlem belleği bozukluğunun dorsolateral prefrontal korteksten kaynaklandığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında ve onların etkilenmeyen akrabalarında işlem belleğinde bozulma gözlenir(200). İşlem belleğine ilişkin genetik çalışmalarda kromozomal bölgeler de tanımlanmıştır. Gasperoni ve ark. Çalışma belleğindeki 1q41 kromozomal bölgesi ile bir ilişki göstermişlerdir(210).

Nörofizyolojik endofenotip adayları olarak ÖÜİ, P50 baskılanması, uyumsuzluk negatifliği, P300 ve göz hareket bozuklukları; nörokognitif endofenotip adayları olarak da dikkat, sözel bellek ve işlem belleği ümit vaat etmektedir. Şizofrenide şu ana kadar araştırılmış ve yeterince araştırılmamış endofenotip adayları ile alakalı yapılacak çalışmalar, şizofreninin etiyolojik ve genetik temellerinin aydınlatılmasına mühim katkı sağlayacaktır. Sonuçta genetik çalışmalarda endofenotip yaklaşımının kullanılması şu ana kadar bağlantı yayınlanan bölgelerin daraltılabilmesini, her bir bağlantı bölgesi ile hastalığın hangi ögesinin kalıtıldığının anlaşılmasını ve hastalıkla alakalı genlerin belirlenmesini sağlayabilir. Özgül olmayan ve daha geniş bir bozukluk spektrumu ile ilişkili gözükten bu endofenotip adaylarının bir araya getirilmesi ile biyolojik olarak tutarlı yeni fenotiplerin oluşturulması olası olabilir. Böylelikle psikotik hastalıklarda klinik sınıflandırmalar için geçerlik ölçütleri tekrar şekillendirilebilecektir. Sonuç olarak da yeni tedavi yaklaşımları oluşturulabilecektir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM GRUBUNUN SEÇİMİ

Araştırma öncesinde gerekli en küçük örneklem hesaplaması ‘Usta, Kılıc ve ark. (2020) *Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia*’ çalışması dikkate alınarak yapıldı.(17) Literatüre araştırmamızda şizofreni hastalarının kardeşlerinde bu biyo-belirteç adayının ölçümlerine dair çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle akrabalarda bu biyobelirteç düzeylerinin şizofreni ve sağlıklı kontrollerde ölçülen ortalama düzeylerin yaklaşık olarak ortasında olacağı varsayıldı (sch + sağlıklı kontrol) /2). Buna göre G*Power version 3.1.9.7(211) programı ile hipotezi sağlamak için gereken minimum örneklem sayısı hesaplandı. ANOVA testi için %80 güç, $\alpha=0,5$ anlamlılık düzeyi ve yüksek etki gücü (0.25) ile örneklem sayısı en az 120 olarak hesaplandı.

Araştırmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri Polikliniği’ne ayaktan başvuran ve iki klinisyen tarafından değerlendirilerek Şizofreni tanısı alan veya hâlihazırda şizofreni tanısı ile klinik tarafından takipli olup ayaktan polikliniğe başvuran 56 kişi hasta grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu gruba poliklinik başvurusu sırasında refakat eden veya daha sonra çalışma ekibi tarafından telefon yoluyla ulaşılarak çalışmaya davet edilen, geçmişte ve hâlihazırda psikiyatrik tanısı olmayan 56 tane şizofreni hastasının kardeşi ikinci grup olarak çalışmaya alınmıştır. Hasta gurubu ile benzer sosyodemografik verilere sahip, daha önce psikiyatrik tanısı olmayan ve aile hekimliği polikliniğine başvurusu sırasında SCID-5-CV ile değerlendirilip hâlihazırda psikiyatrik tanısı olmadığı belirlenmiş 56 sağlıklı kişi de kontrol grubunda çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Şizofren tanılı bireyler:

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. En az ilkokul mezunu olmak ve yapılan anketleri anlamaya yetkin olmak
4. DSM-5 tanı ölçütlerine göre ‘Şizofreni’ tanısı almış olmak

Şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. Şizofreni hastasının kardeşi olmak
3. Çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmak
4. En az ilkokul mezunu olmak ve yapılan anketleri anlamaya yetkin olmak

Kontrol grubu:

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. DSM-5 tanı kriterlerine göre hâlihazırda ruhsal hastalık tanısı olmaması
4. En az ilkokul mezunu olmak ve yapılan anketleri anlamaya yetkin olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Şizofreni tanılı bireyler için dışlama kriterleri:

1. Deliryum, demans diğer amnestik bozukluğu, zekâ geriliği ve diğer organik mental bozukluğu olan hastalar
2. Otizm spektrum bozuklukları
3. Alkol ve/veya madde bağımlılığı olan hastalar
4. Kadın hasta ise gebe olması, lohusalık döneminde olması
5. Bilinen regüle olmayan sistemik ve metabolik hastalık varlığı, karaciğer fonksiyonlarında bozukluğu olması
6. Bilinen inflamatuvar bir durumun olması, inflamatuvar hastalığının olması
7. İmmüsupresif ajan kullanması
8. Regüle olmayan hipertansiyonu olması, kalp yetmezliği olması
9. KOAH ve benzeri kronik akciğer hastalığı olması
10. Katılımcının(hipo-)manik ya da mix epizod bildirmesi
11. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir lokal veya sistemik hastalık varlığı.
12. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir sistemik veya lokal ilaç kullanım (Kemoterapötik ajanlar, Antikolnerjikler, eritromisin, opiat agonistleri, motiliteyi etkilen ilaçlar vb)

Şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri için dışlama kriterleri:

1. Deliryum, demans diğer amnestik bozukluğu, zekâ geriliği ve diğer organik mental bozukluğu olan hastalar

2. Otizm spektrum bozuklukları
3. Alkol ve/veya madde bağımlılığı olan hastalar
4. Şizofreniform bozukluk ve diğer psikotik bozukluğu olan hastalar
5. Kadın hasta ise gebe olması, lohusalık döneminde olması
6. Bilinen regüle olmayan sistemik ve metabolik hastalık varlığı, karaciğer fonksiyonlarında bozukluğu olması
7. Bilinen inflamatuvar bir durumun olması, inflamatuvar hastalığının olması
8. İmmünsupresif ajan kullanması
9. Regüle olmayan hipertansiyonu olması, kalp yetmezliği olması
10. KOAH ve benzeri kronik akciğer hastalığı olması
11. Katılımcının (hipo-)manik yada mix epizod bildirmesi
12. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir lokal veya sistemik hastalık varlığı(çölyak, aktif gastroenterit, ülseratif kolit, gıda alerjisi vb)
13. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir sistemik veya lokal ilaç kullanımı(Kemoterapötik ajanlar, Antikolnerjikler, eritromisin, opiat agonistleri, motiliteyi etkilen ilaçlar vb)

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

1. Herhangi bir DSM-5 tanısı olmak
2. Epilepsi, demans, deliryum gibi organik mental durum varlığı
3. Anlıksal yetiyitimi olması
4. Belirgin bilişsel sekel bırakan tıbbi hastalık geçirmiş olması (svo, Parkinson hastalığı)
5. Ciddi ve stabil olmayan medikal hastalık (hipotiroidi, diabetes mellitus)
6. Son 6 ay içinde benzodiazepin kullanımı
7. Değerlendirme sırasında bilinen alkol ya da madde kullanımı olması
8. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek ilaç kullanıyor olmak (Glukokortikoid, beta bloker, opioid analjezik, Merkezi sinir sistemi stimulanı)
9. Geçmişte kafa travması veya 30 dakikadan uzun bilinç kaybı öyküsünün olması
10. İşitme – görme sorunu nedeniyle çalışmadaki testleri uygulanamayacak olması

11. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir lokal veya sistemik hastalık varlığı.
12. Bağırsak geçirgenliğini bozacak bir sistemik veya lokal ilaç kullanımı (Kemoterapötik ajanlar, Antikolnerjikler, eritromisin, opiat agonistleri, motiliteyi etkilen ilaçlar vb)

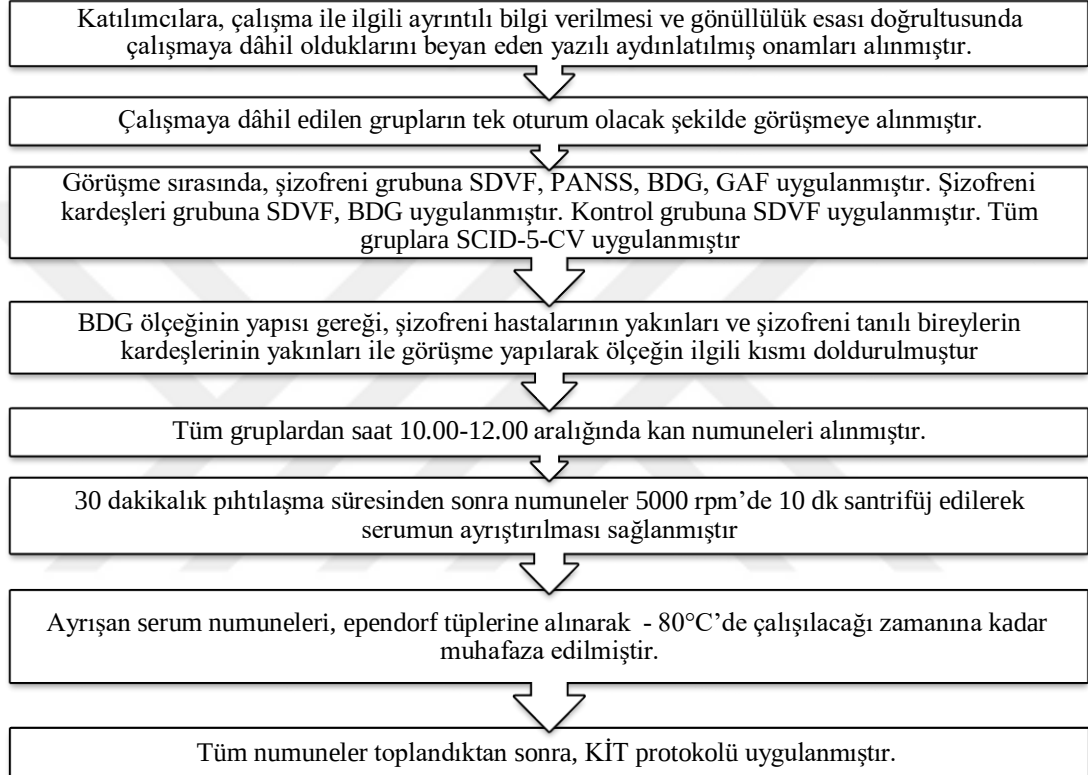
3.2. ÇALIŞMA BASAMAKLARI

T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurul Komitesinden 01.10.2023 tarihinde AEŞH-EK1-2023-617 numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde ve Biyokimya Laboratuvarı'nda olmak üzere tek merkezli olarak yapılmıştır. 01.11.2023-01.04.2026 tarihleri arasında 6 aylık süre içerisinde tamamlanmıştır. Araştırma bütçesinin tamamı araştırmacının kendisi tarafından karşılanmıştır.

Katılımcılara, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve gönüllülük esası doğrultusunda çalışmaya dâhil olduklarını beyan eden yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 3 grup; şizofreni tanılı bireyler, bu bireylerin kardeşleri ve kontrol grubu gönüllüleri ayrı ayrı olarak tek oturumda değerlendirilmiştir. Daha sonra uygulanan CAI-TR (BDG-Bilişsel Değerlendirme Ölçeği)'nin yapısı gereği, şizofreni hastalarının yakınları ve şizofreni tanılı bireylerin kardeşlerinin yakınları ile görüşme yapılarak ölçeğin ilgili kısmı doldurulmuştur. Oturum öncesinde görüşmecilerden aydınlatılmış onam alındıktan sonra 8 saatlik açlıkla verilmiş kan örnekleri saat 10.00-12.00 arasında alınmıştır. Bu numuneler tecrübeli hemşireler tarafından, biyokimya tüpüne 10 cc venöz kan örneği olacak şekilde alınmış ve pıhtılaşmaları için 30 dk bekletilmiştir. Pıhtılaşma gerçekleşikten sonra numuneler 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumun ayrışması sağlanmıştır. Daha sonra ayrışan serum numuneleri, ependorf tüplerine alınarak -80°C'de çalışılacağı zamanına kadar muhafaza edilmiştir. Bütün katılımcılardan aynı protokol uygulanarak alınan örnekler, Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarında uzman doktor olarak çalışmakta olan ve çalışmamıza yardımcı araştırmacı olarak katılan Uzm. Dr. Semra IŞIKOĞLU HATIR tarafından Zonulin ELISA kitlerinde çalışılmıştır.

Görüşme sırasında DSM-5 Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Aracı (SCID), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS),

Sosyodemografik ve klinik veri formu, İşlevselliğin Global Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment of Functioning, GAF), CAI-TR (Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi Ölçeği) uygulanmıştır. Öğrenmeyi engellemek için görüşmeye önce yakını sonra şizofreni tanılı birey alınmıştır. Toplam oturum süresi ortalama 40 dk olarak ölçülmüştür. Görüşmeler tek seans olacak şekilde yapılmıştır.



3.3. BİYOKİMYASAL ÇALIŞMA

Serum haptoglobin (USCN ELISA, Catalog No: SEA817Hu,Zonulin) düzeyi ELISA Yöntemiyle değerlendirilmiş olup aşağıda belirtilen protokol uygulanmıştır: Solüsyonların hazırlanması: Konsantre yıkama solüsyonu (20 mL) 580 ml Deiyonize distile suda 1: 30 oranında dilüe edildi. Referans standart farklı konsantrasyonlarda dilüe edildi. Detection Reagent Ab 1: 100 oranında dilüe edildi.

Kit protokolü: Bu kitte uygulanan test prensibi Double-antibody Sandwich yöntemidir. Bu kitte sağlanan mikropate, biyotinle konjuge Haptoglobin'e (Hpt) spesifik bir antikorla önceden kaplanmıştır. Önceden belirlenen kuyucuklara 100 uL Standart solüsyon (standard working solution) ve numuneler eklendi. 1 saat 37°C de inkübe edildi. Kuyucuklardaki sıvı yıkama yapılmadan döküldü. Kuyucuklara 100

uL Detection Reagent A eklendi ve 1 saat 37°C de inkübe edildi. Wash Buffer solüsyonu ile 3 kez aspire edildi ve yıkandı. (Biorad Pw40 Washer, USA). 100 uL Detection Reagent B eklendi ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. 5 kez aspire edildi ve yıkandı. TMB Substrat reaktifinden 90 uL eklendi. 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Bütün kuyucuklara 50 uL stop solüsyonu eklendi. İnkübasyon, eliminasyon veren reaksiyon fazlarını takip eden bu fazlar sonucunda kuyucuklarda renk değişimi gözlemlendi ve 450 nm dalga boyunda (Biorad PR4100 Reader, USA) absorbans değerleri ölçüldü.

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Sağlıklı gönüllülerin, şizofreni tanılı bireylerin kardeşlerinin ve şizofreni hastalarının yaş, cinsiyet, medeni durum, birlikte yaşadığı kişiler, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, yetiştiği yer, şu anda yaşadığı yer, yetiştiği ailenin sosyodemografik verileri; sigara kullanımı, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve madde kullanım durumları, kronik hastalık öyküsü, geçmiş psikiyatrik tedavi öyküsü, hastalık başlangıcı, şu anki tedavi durumları gibi sosyodemografik özellikler ile ilgili verilerin toplandığı formdur.

Bu formda ayrıca, psikoz açısından çevresel risk faktörü olarak değerlendirilen, bireyin doğduğu ay, çocukluk çağı hastalıkları, esrar kullanımı, işitme sıkıntıları, bağırsak düzeninin etkileyen bir metabolik hastalığının veya ilaç kullanımının olup olmadığı gibi bilgiler de sorgulanmıştır. Bu bilgiler, genetik riski yüksek olan, şizofreni hastalarının kardeşleriyle yaptığımız bu çalışma sonuçlarıyla uyarlanacaktır.

3.4.2. DSM-V Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-V-CV)

2015 yılında First ve arkadaşları tarafından DSM-V tanıları için geliştirilmiştir. 10 modül ve 32 tanı kategorisi ile ilgili ayrıntılı tanı kriterleri ile 17 tanı kategorisinde ise sadece araştırmacı sorular bulunmaktadır.(212) Modüllerde psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları, kaygı bozuklukları, takıntı zorlantı bozukluğu ve ilişkili bozuklar, örselenme sonrası gerginlik bozukluğu, dikkat eksikliği/aşırı hareketlilik bozukluğu ve diğer bozukluklar için araştırmacı niteliğinde sorular ile uyum bozukluğunu değerlendiren sorular bulunmaktadır. Türkiye’de geçerlik güvenirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır. Tüm tanıların uyuşma yüzdesi %97,2, kappa katsayısı ise 0,74 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır.(213)

3.4.3. Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment of Functioning, GAF)

Bireyin sosyal, mesleki ve psikolojik işleyişini öznel olarak derecelendirmek için kullanılan sayısal bir ölçektir. DSM-V’te yer alan ve klinisyen yargısına göre puanlanan ‘Eksen V’ değerlendirmesidir. Genel işlevsellik için 0-100’lük bir aralıkta hastalığın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisi puanlanır. Alınan puanın yüksekliği işlevselliğin daha iyi olduğunu gösterir. Örneğin 100: son derece yüksek işlevsellik, 1 ciddi şekilde bozulmuş işlevsellik.(214)

3.4.4. CAI-TR (Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi, BDG)

Ventura tarafından 2008’de geliştirilen bu yapılandırılmış görüşme ölçeği 10 alt başlıktan oluşmaktadır ve hem hasta hem de yakını tarafından cevaplar alınır.(215) Alınan cevaplar sonucunda 0 ile 7 arasında skorlandırma yapılır. Hastanın, yakınının ve görüşmecinin görüşlerine göre ayrı skorlar verilir. Sözel öğrenme, işlem belleği, problem çözme ve muhakeme, işlem yapma hızı, dikkat/uyanıklık, sosyal biliş alanları değerlendirilmektedir. 2015 yılında Boşgelmez ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışma yapılmıştır.(216)

3.4.5. PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)

Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. 30 maddelik, 7 puanlı şiddet değerlendirilmesi içerecek yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve genel psikopatoloji olmak üzere 3 alt ölçeğe sahiptir.(217) Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği çalışılmıştır.(218)

3.5. ARAŞTIRMANIN MODELİ

Bu araştırma Şizofreni tanılı bireyler, bu bireylerin kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup olarak dizayn edilmiştir. Bu gruplar arasında nörobilişsel bozulma süreçlerini ve bu sürecin serum zonulin değeri ile birlikte karşılaştırılmasını amaçladığından, araştırmada nicel araştırma yaklaşımlarından prospektif klinik çalışma modeli kullanılmıştır.(219)

3.6. VERİ ANALİZİ

Veri analizinde, sırasıyla betimsel istatistiksel ölçüleri (kategorik değişkenler için frekans ve yüzde; sürekli değişkenler için ortalama (mean) ve ölçme aracından elde edilen ölçümlerin normal dağılımı için çarpıklık ve basıklık katsayıları kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için ise kategorik değişkenler için Mann Whitney U testi ki kare analizi ve Fisher exact analizi sürekli değişkenler için ise bağımsız örneklem t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Veri analizlerinde SPSS (versiyon 25) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için. 05 alfa düzeyi dikkate alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya şizofreni tanısı alan veya halihazırda şizofreni tanısı ile klinik tarafından takipli olup ayaktan polikliniğe başvuran 56 kişi hasta grubu olarak dâhil edilmiştir. Geçmişte ve halihazırda psikiyatrik tanısı olmayan 56 tane şizofreni hastasının kardeşi ikinci grup olarak çalışmaya alınmıştır. Hasta grubu ile benzer sosyodemografik verilere sahip, daha önce psikiyatrik tanısı olmayan 56 sağlıklı kişi de kontrol grubunda çalışmaya dâhil edilmiştir.

Gruplardan alınan kan numunelerinin saklanması sırasında, hasta grubundan 6 numune, şizofreni kardeş grubundan 3 numune ve sağlıklı kontrol grubundan 2 numune ELISA kitlerinde çalışılmayacak düzeyde bozulmaya uğramıştır. Bu nedenle bu kişiler çalışmadan çıkarılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda 5 kişi sonradan çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Şizofreni kardeşi grubundan 3 kişi sosyodemografik formdaki bilgileri yetersiz veya eksik bilgi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. ELISA kitlerinde alınan numuneler çalışıldıktan sonra, hasta grubundaki 7 kişinin sonuçları minimum veya maximum uç değerler nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. (Bunu yapmamızdaki sebep bu 7 kişinin zonulin yüksekliğine sebebiyet verecek ve çalışmadan dışlama kriterleri arasında yer alan hastalık veya durumlardan herhangi birine sahip olabileceği yönündeki kanaatimizdir) Sonuç olarak hasta gurunda 43 kişi çalışmaya dâhil olmuş ve grupları sayı olarak eşitlemek adına şizofreni kardeşi grubundan 8 kişi, sağlıklı kontrol grubundan 7 kişi rastgele seçilerek çalışmadan çıkarılmıştır.

Araştırmanın çalışma grubu amaçlı örnekleme yöntemi ile seçilen ve 43 şizofren tanılı hasta 43 hasta yakını ve 43 kontrol grubu olmak üzere 129 katılımcıdan oluşmaktadır. Araştırmaya katılan üç grubun sosyo-demografik bilgilerine ilişkin betimsel istatistikler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Şizofreni, şizofreni kardeşi ve kontrol grubunun sosyo-demografik bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri

Kategorik değişkenler								
Değişkenler	Değişken düzeyleri	Şizofreni		Sch Kardeşi		Kontrol		χ^2 (Fark)
		f	%	f	%	f	%	
Cinsiyet	Kadın	14	32.6	27	62.8	26	60.5	9.75
	Erkek	29	67.4	16	37.2	17	39.5	(p = .008)
Medeni Durum	Bekar	31	72.1	--	--	24	55.8	6.13 ¹ (p = .092)
	Evli	8	18.5	--	--	17	39.5	
	Boşanmış	2	4.7	--	--	2	4.7	
	Dul	2	4.7	--	--	0	0.0	
Eğitim durumu	İlkokul	8	18.6	19*	44.2	0	0.0	65.83 ¹ (p = .000)
	Ortaokul	9*	20.9	4	9.3	1	2.3	
	Lise	18*	41.9	12	27.9	5	11.7	
	Önlisans ve üstü	8	18.6	8	18.6	37*	86.0	
Çalışma durumu	Çalışıyor	7	16.3	19	44.2	42*	97.7	59.03
	Çalışmıyor	36*	83.7	24	55.8	1	2.3	(p = .000)
Gelir düzeyi	Düşük	34*	79.1	1	2.3	--	--	60.20 (p = .000)
	Orta	9	20.9	14*	32.6	--	--	
	Yüksek	0	0.0	28*	65.1	--	--	
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	42	97.7	39	90.7	--	--	1.91 ¹
	İlçe	1	2.3	4	9.3	--	--	(p = .360)
Toplam		50	100	50	100	50	100	
Süreklili Değişkenler								
		mean	SD	mean	SD	mean	SD	istatistik (fark)
Yaş (yıl)		40.98	9.70	50.37	11.58	29.12	5.52	56.57 (p = .000)
Kilo (kg)		79.35	14.78	--	--	72.91	17.80	1.83 (p = .071)
Boy (cm)		171.40	8.67	--	--	170.30	10.03	0.54 (p = .590)

*p < .05; ¹ Fisher's Exact Test

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde hasta grubunun %32.6'sı erkek, %67.4'ü kadındı. Şizofreni hasta yakını (kardeşleri) grubunda katılımcıların %62.8'i kadın % 37.2'si erkekti. Sağlıklı kontrol grubunda ise katılımcıların % 60.5'i kadın % 29.5'i erkekti. Bu üç grupta cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p = .008). Üç grubun yaş ortalamaları incelendiğinde; hasta grubunun yaş ortalaması 40.48±9.7 şizofreni kardeşlerinin yaş ortalaması 50.37±11.58, sağlık kontrollerinde yaş ortalaması 29.12±5.52 yılıdır. Bu üç grubun yaş dağılımları incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p = .000). Medeni duruma göre dağılım incelendiğinde şizofreni hasta grubundaki katılımcıların % 72.1'i bekar, % 18.5'i evliydi. Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcıların % 55.8'i bekar, % 39.5'i evliydi. Bu iki grup arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p=.092$). Grupların eğitim durumları incelendiğinde hasta grubunda katılımcıların % 28.6'sı ilkokul, %20.9'u ortaokul, % 41.9'u lise, % 18.6'sı önlisans/lisans mezunuydu. Şizofreni kardeşleri grubunda katılımcıların % 44.2'si ilkokul, % 9.3'ü ortaokul, %27.9'u lise, % 18.6'sı önlisans/lisans mezunuydu. Sağlıklı kontrol grubunda katılımcıların % 2.3'ü ortaokul, % 11.7'si lise ve %86'sı önlisans/lisans mezunuydu. Bu üç grup arasında eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=.000$). Çalışma durumuna göre dağılım incelendiğinde, hasta grubunda katılımcıların % 16.3'ü çalışıyor, % 83.7'si çalışmıyordu. Şizofreni kardeşleri grubunda katılımcıların % 44.2'si çalışıyor, % 55.8'i çalışmıyordu. Sağlıklı kontroller incelendiğinde ise katılımcıların %9.7'si çalışıyor %2.3'ü çalışmıyordu. Çalışma durumları açısından bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=.000$). Gelir düzeyi incelendiğinde hasta grubunun %79.1'i düşük, % 20.9'u orta gelir düzeyindeydi. Şizofreni kardeşleri grubunda katılımcıların % 2.3'ü düşük, % 32.6'sı orta, % 65.1'i yüksek gelire sahipti. Bu iki grup arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel anlam fark saptanmıştır ($p=.000$). Yaşanılan yer dağılımları incelendiğinde şizofreni hasta grubunda %97.7'si şehir merkezinde, % 2.3'ü taşrada yaşamaktaydı. Şizofreni kardeşleri grubunda ise katılımcıların % 90.7'si şehir merkezinde % 9.3'ü taşrada yaşamaktaydı. Yaşanılan yer dağılımında bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p = .360$).

Hasta grubunun boy ortalaması $171\pm8,67$ cm, sağlıklı kontrol grubunun boy ortalaması 170.03 ± 10.03 cm olarak ölçülmüştür. Bu iki grubun boy ortalamasına ilişkin dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=.590$). Grupların ağırlık ortalamaları incelendiğinde, hasta grubunun ağırlık ortalaması 79.35 ± 14.78 kg, sağlıklı kontrol grubunun beden ağırlık ortalaması 72.91 ± 17.8 kg olarak ölçülmüştür. Bu iki grubun beden ağırlık ortalamasına ilişkin dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=.071$).

Tablo 4.2. Şizofreni ve şizofreni kardeşi grubunun ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara, alkol, madde kullanım bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri

Değişkenler	Değişken düzeyleri	Şizofreni		Sch Kardeşi		χ^2 (Fark)
		f	%	f	%	
Ailede Anksiyete	Yok	37	86.0	35	81.4	0.34
Bzk Tanısı	Var	6	14.0	8	18.6	(p = .559)
Ailede Depresyon	Yok	43	100.0	40	93.0	3.11 ¹
Tanısı	Var	0	0.0	3	7.0	(p = .241)
Ailede Bipolar	Yok	42	97.7	42	97.7	0.00 ¹
Bzk Tanısı	Var	1	2.3	1	2.3	(p = 1.000)
Değişkenler	Değişken düzeyleri	Şizofreni		Sch Kardeşi		χ^2 (Fark)
		f	%	f	%	
Sigara kullanımı	Yok	18	41.9	25	58.1	2.28
	Var	25	58.1	18	41.9	(p = .131)
Alkol Kullanımı	Yok	42	97.7	31	72.1	10.97
	Var	1	2.3	12	27.9	(p = .001)
Madde kullanımı	Yok	41	95.3	41	95.3	0.00 ¹
	Var	2	4.7	2	4.7	(p = 1.000)
Toplam		50	100.0	50	100.0	

*p < .05; ¹ Fisher's Exact Test

Tablo 4.2 incelendiğinde, hasta grubu ve şizofreni kardeşleri grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu iki grup arasında alkol kullanımı incelendiğinde, hasta grubunun % 2.3'ü, şizofreni kardeşi grubunun %27.9'u alkol kullanmaktadır. Bu iki grup arasında alkol kullanımı dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (**p=.001**). Madde ve sigara kullanım durumları incelendiğinde hasta grubu ve şizofreni kardeşi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

4.2. KLİNİK VERİLER

Araştırma kapsamında şizofreni hastaları ve şizofreni hastalarının kardeşleri grubuna uygulanan klinik testler tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Araştırma kapsamında uygulanan testler

Test Adı	Şizofreni Hastaları	Şizofreni Kardeşleri
SDVF	uygulandı	uygulandı
PANSS	uygulandı	uygulanmadı
BDG	uygulandı	uygulandı
GAF	uygulandı	uygulanmadı

Sosyodemografik veri formu
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi
Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği

Tablo 4.4. BDG ve alt boyutlarına ait betimsel istatistikler (Şizofreni grubu için)

Değişkenler	Mean	Median	SD	Min.	Max.
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hasta)	3.00	3.00	1.43	1	6
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	3.09	3.00	1.32	1	6
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	3.28	3.00	1.35	1	6
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hasta)	2.93	2.00	1.74	1	6
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	2.98	3.00	1.61	1	6
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	3.35	3.00	1.82	1	7
BDG Dikkati Sürdürme (Hasta)	2.98	3.00	1.20	1	5
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	3.16	3.00	1.15	1	6
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	3.37	3.00	1.16	2	6
BDG Odaklanma (Hasta)	3.16	3.00	1.40	1	6
BDG Odaklanma (Yakını)	3.35	3.00	1.34	1	7
BDG Odaklanma (Hekim)	3.44	3.00	1.22	1	6
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hasta)	2.47	2.00	1.18	1	6
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	2.74	2.00	1.27	1	6
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	2.84	2.00	1.31	1	6
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hasta)	2.23	2.00	1.38	1	6
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	2.56	2.00	1.47	1	6
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	2.65	2.00	1.54	1	7
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hasta)	2.37	2.00	1.51	1	6
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	2.56	2.00	1.59	1	6
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	2.72	2.00	1.80	1	7
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hasta)	2.05	2.00	1.46	1	6
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Yakını)	2.30	2.00	1.61	1	6
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hekim)	2.37	2.00	1.72	1	7
BDG İş Yapma Hızı (Hasta)	2.60	2.00	1.18	1	5
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	2.84	3.00	1.19	1	6
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	3.02	3.00	1.30	1	6
BDG Toplumsal Biliş (Hasta)	3.19	3.00	1.65	1	6
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	3.47	3.00	1.67	1	7
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	3.77	3.00	1.76	1	7
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hasta puanı)	2.67	2.00	1.25	1	6
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının puanı)	2.98	3.00	1.22	1	6
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim puanı)	3.30	3.00	1.34	1	6

Tablo 4.4 incelendiğinde, nörobilişsel değerlendirme ölçeği olan BDG total skorları açısından, şizofreni hasta grubu için hekim puanlamasının ortalama değerinin 3.3 puan, hasta yakını puanlamasının ortalama değerinin 2.98 puan, hasta puanlamasının ortalama değerinin 2.67 puan olarak hesaplandığı görülmektedir. BDG alt skorları incelendiğinde, nörobilişsel bozulma sürecinin hekim puanlamasına göre en belirgin toplumsal biliş alanında olduğu görülmektedir (3.77 ortalama puan). Nörobilişsel bozulma sürecinden en az etkilenen alanın ise hekim puanlamasına göre çözüme yönelik karar verme alanında olduğu belirlenmiştir (2.37 ortalama puan). Yine BDG alt skorları bu kez hasta puanlamasına göre incelendiğinde, nörobilişsel bozulması sürecinin en çok toplumsal biliş (3.19 ortalama puan) ve odaklanma (3.16 ortalama puan) alanında olduğu görülmektedir. Hasta puanlamasına göre nörobilişsel bozulma sürecinden en az etkilenen alan ise, çözüme yönelik karar verme olduğu

görülmektedir (2.05 ortalama puan).

Tablo 4.5. Şizofreni hastalarının zonulin seviyesi ile pozitif ve negatif semptom şiddetleri arasındaki ilişkiler

	Zonulin			Zonulin	
PANSS Sanrı (+)	r	.11	PANSS Bedensel Kaygı (G)	r	.04
	p	.476		p	.789
PANSS Düşünce Dağınıklığı (+)	r	.25	PANSS Anksiyete (G)	r	.01
	p	.103		p	.929
PANSS Varsanı (+)	r	.22	PANSS Suçluluk Duygusu (G)	r	-.13
	p	.162		p	.401
PANSS Taşkınlık (+)	r	.13	PANSS Gerginlik (G)	r	.17
	p	.413		p	.263
PANSS Büyüklük Düşüncesi (+)	r	-.02	PANSS Manyerizm (G)	r	.31
	p	.878		p	.045
PANSS Şüphecilik (+)	r	.11	PANSS Depresyon (G)	r	-.03
	p	.488		p	.832
PANSS Düşmanca Tutum (+)	r	.05	PANSS Motor Yavaşlama (G)	r	-.07
	p	.730		p	.679
PANSS Pozitif Skor Toplamı	r	.18	PANSS İşbirliği Kurmada Güçlük (G)	r	.13
	p	.249		p	.400
PANSS Duygulanımda Küntleşme (-)	r	-.07	PANSS Olağandışı Düşünce (G)	r	.06
	p	.663		p	.724
PANSS Duygusal İççekilme (-)	r	.02	PANSS Yönelim Bozukluğu (G)	r	-.20
	p	.885		p	.203
PANSS İlişki Kurmada Güçlük (-)	r	.02	PANSS Dikkat Dağınıklığı (G)	r	.02
	p	.905		p	.919
PANSS Toplumsal Geriçekilme (-)	r	.02	PANSS Yargılama ve İçgörü Eksikliği (G)	r	.07
	p	.911		p	.676
PANSS Soyut Düşünme Güçlüğü (-)	r	.10	PANSS İrade Bozukluğu (G)	r	.18
	p	.512		p	.240
PANSS Konuşmanın Kendiliğinden Akıcılığında Azalma (-)	r	-.10	PANSS Dürtü Denetim Bozukluğu (G)	r	.15
	p	.539		p	.323
PANSS Steriotipik Düşünce (-)	r	.29	PANSS Zihinsel Aşırı Uğraşı (G)	r	.32
	p	.059		p	.035
PANSS Negatif Skor Toplamı	r	.05	PANSS Sosyal Kaçınma (G)	r	-.20
	p	.758		p	.207
			PANSS Genel Skor Toplamı	r	.10
				p	.537

Tablo 4.5 incelendiğinde, şizofreni hastalarının serum zonulin seviyesi ile pozitif ve negatif semptom şiddetlerinden ‘Zihinsel aşırı uğraşı’ ve ‘Manyerizm’ ile pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu diğer pozitif ve negatif semptom şiddetleri ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişkilere sahip olduğu görülmektedir ($p > .05$).

Tablo 4.6.Şizofreni hastalarının zonulin değeri ile CAI(BDG) alt boyutları arasındaki ilişkiler

Zonulin			Zonulin			Zonulin		
BDG KSSO(H)	r	-.04	BDG ODK(G)	r	.03	BDG ÇYKV(Y)	r	-.14
	p	.818		p	.874		p	.368
BDG KSSO(Y)	r	-.07	BDG SOH(H)	r	-.17	BDG ÇYKV(G)	r	-.15
	p	.638		p	.284		p	.327
BDG KSSO(G)	r	.12	BDG SOH(YK)	r	-.11	BDG İYH(H)	r	-.15
	p	.427		p	.471		p	.346
BDG ZİYH(H)	r	-.09	BDG SOH(G)	r	-.03	BDG İYH(Y)	r	-.05
	p	.550		p	.840		p	.738
BDG ZİYH(Y)	r	-.15	BDG SZOH(H)	r	-.14	BDG İYH(G)	r	-.09
	p	.327		p	.379		p	.575
BDG ZİYH(H)	r	-.16	BDG SZOH(Y)	r	.04	BDG TB(H)	r	-.22
	p	.305		p	.795		p	.155
BDG DS(H)	r	-.08	BDG SZOH(G)	r	.10	BDG TB(Y)	r	-.11
	p	.618		p	.521		p	.498
BDG DS(Y)	r	-.09	BDG FPG(H)	r	-.12	BDG TB(G)	r	-.03
	p	.570		p	.443		p	.873
BDG DS(G)	r	.01	BDG FPG(Y)	r	-.06	BDG TOTAL(H)	r	-.12
	p	.940		p	.687		p	.428
BDG ODK(H)	r	-.13	BDG FPG(G)	r	-.11	BDG TOTAL (Y)	r	-.09
	p	.414		p	.476		p	.572
BDG ODK(Y)	r	-.10	BDG ÇYKV(H)	r	-.15	BDG TOTAL(G)	r	.01
	p	.540		p	.352		p	.950

KSSÖ: kısa süreli sözel öğrenme ZİYH: zihinsel işlem yapma ve hesaplama DS: dikkati sürdürme ODK: odaklanma SÖH: sözel öğrenme ve hatırlama SZOH: son zamanlardaki olayları hatırlama FPG: farklı plan geliştirme ÇYKV: çözüme yönelik karar verme İYH: iş yapma hızı TB: toplumsal biliş (H): hasta (Y): yakını (G):görüşmeci

Tablo 4.6 incelendiğinde, şizofreni tanılı hastaların serum zonulin seviyesi ile CAI (BDG) testi ile değerlendirilen nörobilişsel bozulma süreçleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). BDG total skoru ile serum zonulin seviyesi arasında anlamlı ilişki olmadığı gibi BDG alt skorları ile zonulin ilişkisini tek tek incelediğimizde, hiçbir alt skor ile serum zonulin seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı görülmektedir ($p > .05$).

Tablo 4.7. BDG ve alt boyutlarına ait betimsel istatistikler (şizofreni kardeşleri için)

Değişkenler	Mean	Median	SD	Min.	Max.
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Kendisi)	2.12	2.00	0.91	1	4
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	2.26	2.00	0.95	1	4
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	2.35	2.00	0.97	1	4
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Kendisi)	1.58	1.00	0.70	1	4
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	1.70	2.00	0.80	1	4
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	1.79	2.00	0.94	1	4
BDG Dikkati Sürdürme (Kendisi)	1.84	2.00	0.84	1	4
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	1.88	2.00	0.79	1	3
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	2.00	2.00	0.79	1	3
BDG Odaklanma(Kendisi)	1.70	2.00	0.74	1	3
BDG Odaklanma (Yakını)	1.70	2.00	0.77	1	3
BDG Odaklanma (Hekim)	1.79	2.00	0.77	1	3
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Kendisi)	1.88	2.00	0.76	1	3
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	1.95	2.00	0.79	1	3
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	2.02	2.00	0.83	1	4
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Kendisi)	1.42	1.00	0.66	1	3
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	1.47	1.00	0.67	1	3
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	1.60	1.00	0.73	1	3
BDG Farklı Plan Geliştirme (Kendisi)	1.40	1.00	0.62	1	3
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	1.40	1.00	0.62	1	3
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	1.40	1.00	0.62	1	3
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Kendisi)	1.14	1.00	0.35	1	2
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Yakını)	1.16	1.00	0.37	1	2
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Hekim)	1.19	1.00	0.39	1	2
BDG İş Yapma Hızı (Kendisi)	1.33	1.00	0.61	1	3
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	1.33	1.00	0.61	1	3
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	1.35	1.00	0.65	1	3
BDG Toplumsal Biliş (Kendisi)	1.49	1.00	0.59	1	3
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	1.60	2.00	0.62	1	3
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	1.60	2.00	0.62	1	3
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Kendi Notu)	1.63	2.00	0.58	1	3
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının Notu)	1.60	2.00	0.62	1	3
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim Notu)	1.72	2.00	0.59	1	3

Tablo 4.7’de şizofreni kardeşleri grubunda nörobilişsel değerlendirme ölçeği olan BDG total skorlarını incelediğimizde, kişilerin kendi değerlemesinin ortalama değerinin 1.63 puan, katılımcıların yakınlarının skorlamasının ortalama değeri 1.60, hekim skor ortalamasının 1.72 puan olduğunu görmekteyiz. Her üç değerlendirme ortalamalarını incelediğimizde, şizofreni kardeşleri grubunda nörobilişsel süreçlerde en çok etkilenen alanın kısa süreli sözel öğrenme (2.12 kendi puanı, 2.26 yakınının puanı, 2.35 hekim puanı) olduğunu görmekteyiz. Yine her üç değerlendirme skor ortalamalarına göre en az etkilenen nörobilişsel alanın çözüme yönelik karar verme olduğunu görmekteyiz (1.14 kendi puanı, 1.16 yakınının puanı, 1.19 hekim puanı).

Araştırma kapsamında şizofreni kardeşlerinin Zonulin seviyesi ile nörobilişsel bozulma süreçleri arasındaki ilişkileri belirlemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmış ve elde edilen bulgular tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Şizofreni kardeşlerinin zonulin değeri ile BDG alt boyutları arasındaki ilişkiler

Zonulin			Zonulin			Zonulin		
BDG KSSÖ(H)	r	.12	BDG ODK(G)	r	.15	BDG ÇYKV(Y)	r	-.18
	p	.461		p	.328		p	.254
BDG KSSÖ(Y)	r	.16	BDG SÖH(H)	r	.14	BDG ÇYKV(G)	r	-.11
	p	.304		p	.365		p	.479
BDG KSSÖ(G)	r	.13	BDG SÖH(YK)	r	.10	BDG İYH(H)	r	-.12
	p	.402		p	.508		p	.441
BDG ZİYH(H)	r	.14	BDG SÖH(G)	r	.12	BDG İYH(Y)	r	-.11
	p	.386		p	.448		p	.471
BDG ZİYH(Y)	r	-.00	BDG SZOH(H)	r	-.14	BDG İYH(G)	r	-.13
	p	.995		p	.370		p	.424
BDG ZİYH(H)	r	.05	BDG SZOH(Y)	r	-.10	BDG TB(H)	r	.08
	p	.773		p	.543		p	.622
BDG DS(H)	r	.19	BDG SZOH(G)	r	-.03	BDG TB(Y)	r	-.03
	p	.232		p	.841		p	.849
BDG DS(Y)	r	.10	BDG FPG(H)	r	.06	BDG TB(G)	r	-.03
	p	.544		p	.686		p	.849
BDG DS(G)	r	.06	BDG FPG(Y)	r	.02	BDG TOTAL(H)	r	-.01
	p	.695		p	.911		p	.934
BDG ODK(H)	r	.10	BDG FPG(G)	r	.02	BDG TOTAL (Y)	r	-.02
	p	.528		p	.911		p	.899
BDG ODK(Y)	r	.12	BDG ÇYKV(H)	r	-.16	BDG TOTAL(G)	r	.02
	p	.461		p	.315		p	.911

KSSÖ: kısa süreli sözel öğrenme ZİYH: zihinsel işlem yapma ve hesaplama DS: dikkati sürdürme ODK: odaklanma SÖH: sözel öğrenme ve hatırlama SZOH: son zamanlardaki olayları hatırlama FPG: farklı plan geliştirme ÇYKV: çözüme yönelik karar verme İYH: iş yapma hızı TB: toplumsal biliş (H): hasta (Y): yakını (G):görüşmeci

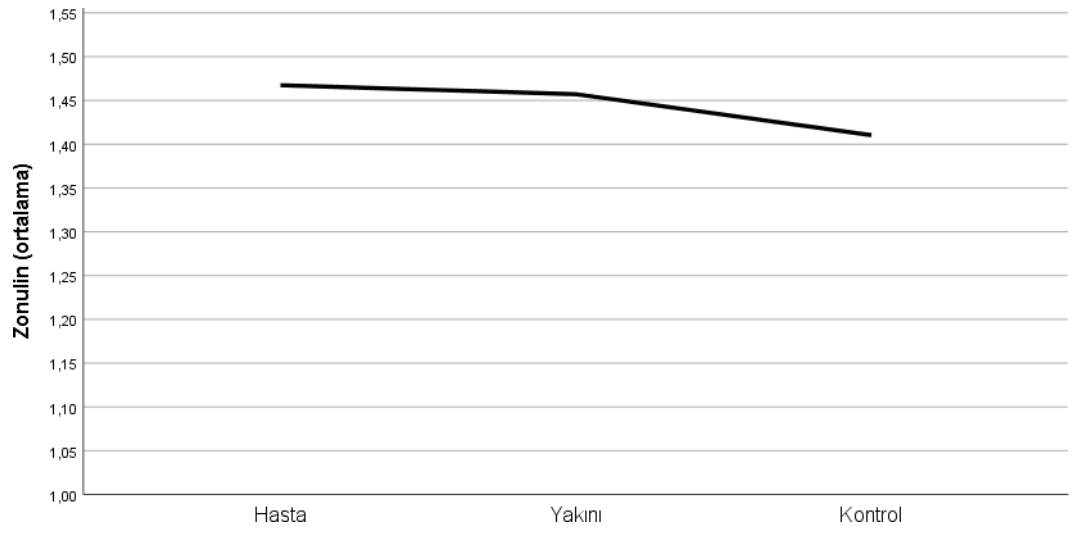
Tablo 4.8 incelendiğinde, şizofreni hastalarının kardeşleri grubunda, serum zonulin seviyesi ile nörobilişsel bozulma süreçleri (BDG ile değerlendirilen) arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). BDG total skoru ile serum zonulin seviyesi arasında anlamlı ilişki olmadığı gibi BDG alt skorları ile zonulin ilişkisini tek tek incelediğimizde, hiçbir alt skor ile serum zonulin seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı görülmektedir ($p > .05$).

Şizofreni hastaları, şizofreni kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubunun serum zonulin seviyelerinin farklı olup olmadığını belirlemek için bağımsız örneklem t-testi yapılmış ve elde edilen bulgular tablo 4.9’da verilmiştir.

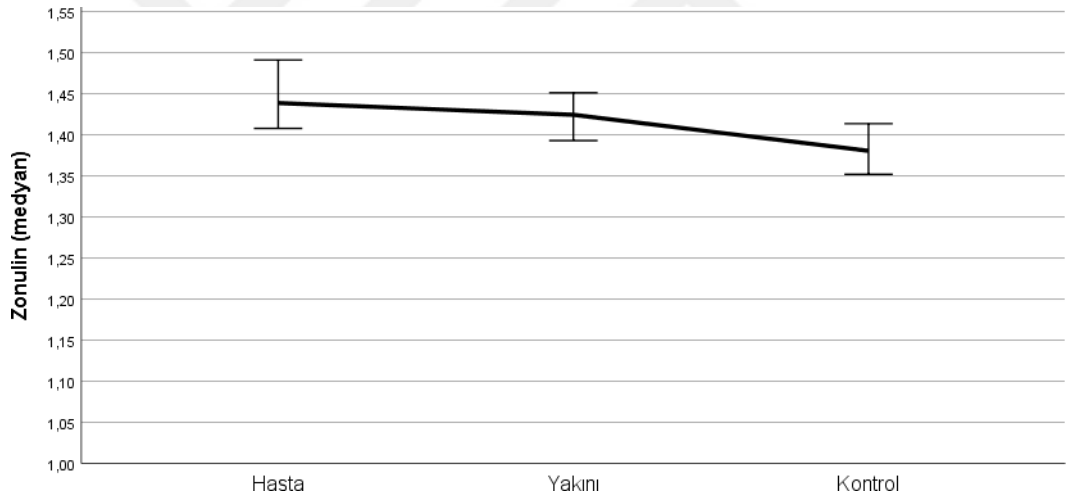
Tablo 4.9. Şizofreni, şizofreni kardeşleri ile kontrol grubunun serum zonulin seviyelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Mean	SD	sd	t	p	d
Serum Zonulin	Hasta	43	1.47	0.15	84	2.15	.035	0.46
	Kontrol	43	1.40	0.15				
Serum Zonulin	Hasta yakını	43	1.47	0.18	84	2.04	.044	0.44
	Kontrol	43	1.40	0.15				
Serum Zonulin	Hasta	43	1.47	0.15	84	0.15	.886	--
	Hasta yakını	43	1.47	0.18				

Tablo 4.9 incelendiğinde, serum zonulin seviyesinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu görülmektedir ($p < .05$). Ortalamalar incelendiğinde, şizofreni hastalarının serum zonulin seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Anlamlı farklılığın pratikteki anlamı için etki büyüklüğü hesaplanmış ve bu farkın orta düzeyde etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Serum zonulin seviyesinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu görülmektedir ($p < .05$). Ortalamalar incelendiğinde, şizofren hasta yakınlarının serum zonulin seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Anlamlı farklılığın pratikteki anlamı için etki büyüklüğü hesaplanmış ve bu farkın orta düzeyde etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Serum zonulin seviyesinin hasta ve yakınına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Buna göre hem hastaların hem de hasta yakınlarının serum zonulin seviyelerinin benzer olduğu belirlenmiştir.



Grafik 1. Grupların serum zonulin ortalama değerleri



Grafik 2. Grupların serum zonulin medyan değerler

Tablo 4.10. Şizofreni hastalarının aldıkları tedavilere ilişkin frekans ve yüzdeleri

Tedavi türü	Tedavi alma durumu	f	%
Klozapin	Almıyor	25	58.1
	Alıyor	18	41.9
Aripiprazol	Almıyor	34	79.1
	Alıyor	9	20.9
Aripiprazol Maintana	Almıyor	40	93.0
	Alıyor	3	7.0
Amisülpirid	Almıyor	40	93.0
	Alıyor	3	7.0
Paliperidon	Almıyor	41	95.3
	Alıyor	2	4.7
Paliperidon Palmitat	Almıyor	34	79.1
	Alıyor	9	20.9
Ketiapin	Almıyor	37	86.0
	Alıyor	6	14.0
Olanzapin	Almıyor	38	88.4
	Alıyor	5	11.6
Risperidon	Almıyor	41	95.3
	Alıyor	2	4.7
Risperidon Consta	Almıyor	43	100.0
	Alıyor	0	0.0
Haloperidol	Almıyor	43	100.0
	Alıyor	0	0.0
Haloperidol Dekonat	Almıyor	42	97.7
	Alıyor	1	2.3
Zıprasidon	Almıyor	43	100.0
	Alıyor	0	0.0
Zuklopentiksol	Almıyor	42	97.7
	Alıyor	1	2.3
Trifluperazin	Almıyor	43	100.0
	Alıyor	0	0.0

Tablo 4.10 incelendiğinde hasta grubunun %41.9'unun klozapin, %20.9'unun aripiprazol, %20.9'unun paliperidon palmitat, %14'ünün ketiapin, %11'inin olanzapin, %7'sini aripiprazol maintana, %4,7'sinin paliperidon, %4,7'sinin risperidon kullandığı saptanmıştır.

Tablo 4.11. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Klozapin için)

Değişkenler	Tedavi durumu	N	Meanrank	p
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hasta)	Almayan	25	17.14	.002
	Alan	18	28.75	
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	Almayan	25	17.42	.003
	Alan	18	28.36	
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	Almayan	25	17.92	.009
	Alan	18	27.67	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hasta)	Almayan	25	18.00	.011
	Alan	18	27.56	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	Almayan	25	17.90	.010
	Alan	18	27.69	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	Almayan	25	17.84	.009
	Alan	18	27.78	
BDG Dikkati Sürdürme (Hasta)	Almayan	25	18.32	.020
	Alan	18	27.11	
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	Almayan	25	18.42	.022
	Alan	18	26.97	
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	Almayan	25	18.60	.031
	Alan	18	26.72	
BDG Odaklanma (Hasta)	Almayan	25	16.56	.001
	Alan	18	29.56	
BDG Odaklanma (Yakını)	Almayan	25	16.40	.000
	Alan	18	29.78	
BDG Odaklanma (Hekim)	Almayan	25	16.68	.001
	Alan	18	29.39	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hasta)	Almayan	25	19.08	.050
	Alan	18	26.06	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	Almayan	25	17.82	.006
	Alan	18	27.81	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	Almayan	25	18.62	.026
	Alan	18	26.69	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hasta)	Almayan	25	18.60	.027
	Alan	18	26.72	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	Almayan	25	18.00	.010
	Alan	18	27.56	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	Almayan	25	17.94	.010
	Alan	18	27.64	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hasta)	Almayan	25	18.52	.024
	Alan	18	26.83	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	Almayan	25	18.14	.013
	Alan	18	27.36	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	Almayan	25	17.40	.003
	Alan	18	28.39	
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Hasta)	Almayan	25	17.18	.001
	Alan	18	28.69	
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Yakını)	Almayan	25	16.86	.001
	Alan	18	29.14	
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Hekim)	Almayan	25	16.94	.001
	Alan	18	29.03	
BDG İş Yapma Hızı (Hasta)	Almayan	25	18.28	.017
	Alan	18	27.17	
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	Almayan	25	17.18	.002
	Alan	18	28.69	
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	Almayan	25	17.30	.003
	Alan	18	28.53	
BDG Toplumsal Biliş (Hasta)	Almayan	25	16.86	.001
	Alan	18	29.14	
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	Almayan	25	15.84	.000
	Alan	18	30.56	
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	Almayan	25	15.48	.000
	Alan	18	31.06	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hasta Notu)	Almayan	25	17.18	.002
	Alan	18	28.69	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının Notu)	Almayan	25	17.10	.001
	Alan	18	28.81	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim Notu)	Almayan	25	16.24	.000
	Alan	18	30.00	

Tablo 4.11 incelendiğinde, hastalara uygulanan klozapin tedavisinin nörobilişsel bozulma süreçleri üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Sıra ortalamaları incelendiğinde, tedavi uygulanan hastaların BDG ve tüm alt boyutlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.12. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Aripiprazol için)

Değişkenler	Tedavi durumu	N	Meanrank	p
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hasta)	Almayan	34	21.38	.547
	Alan	9	24.33	
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	Almayan	34	22.51	.607
	Alan	9	20.06	
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	Almayan	34	22.75	.453
	Alan	9	19.17	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hasta)	Almayan	34	23.32	.187
	Alan	9	17.00	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	Almayan	34	23.22	.220
	Alan	9	17.39	
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	Almayan	34	23.57	.111
	Alan	9	16.06	
BDG Dikkati Sürdürme (Hasta)	Almayan	34	23.56	.118
	Alan	9	16.11	
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	Almayan	34	23.88	.057
	Alan	9	14.89	
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	Almayan	34	23.32	.187
	Alan	9	17.00	
BDG Odaklanma (Hasta)	Almayan	34	22.76	.453
	Alan	9	19.11	
BDG Odaklanma (Yakını)	Almayan	34	23.03	.309
	Alan	9	18.11	
BDG Odaklanma (Hekim)	Almayan	34	23.22	.220
	Alan	9	17.39	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hasta)	Almayan	34	22.74	.471
	Alan	9	19.22	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	Almayan	34	22.62	.547
	Alan	9	19.67	
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	Almayan	34	22.81	.418
	Alan	9	18.94	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hasta)	Almayan	34	22.03	.988
	Alan	9	21.89	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	Almayan	34	21.97	.988
	Alan	9	22.11	
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	Almayan	34	21.47	.607
	Alan	9	24.00	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hasta)	Almayan	34	22.81	.418
	Alan	9	18.94	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	Almayan	34	23.12	.268
	Alan	9	17.78	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	Almayan	34	22.54	.587
	Alan	9	19.94	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hasta)	Almayan	34	22.79	.435
	Alan	9	19.00	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Yakını)	Almayan	34	22.25	.803
	Alan	9	21.06	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hekim)	Almayan	34	22.16	.872
	Alan	9	21.39	
BDG İş Yapma Hızı (Hasta)	Almayan	34	22.84	.401
	Alan	9	18.83	
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	Almayan	34	22.90	.369
	Alan	9	18.61	
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	Almayan	34	23.35	.177
	Alan	9	16.89	
BDG Toplumsal Biliş (Hasta)	Almayan	34	22.56	.587

	Alan	9	19.89	
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	Almayan	34	22.85	
	Alan	9	18.78	.401
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	Almayan	34	22.65	
	Alan	9	19.56	.527
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hasta Notu)	Almayan	34	22.62	
	Alan	9	19.67	.547
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının Notu)	Almayan	34	23.21	
	Alan	9	17.44	.231
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim Notu)	Almayan	34	22.47	
	Alan	9	20.22	.649

Tablo 4.12 incelendiğinde Aripiprazol tedavisinin nörobilişsel bozulma süreçleri bu tedaviyi kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > .05$)

Tablo 4.13. Uygulanan tedaviye göre şizofreni hastalarının nörobilişsel bozulma süreçlerinin karşılaştırılması (Paliperidon Palmitat için)

Değişkenler	Tedavi durumu	N	Meanrank	p
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hasta)	Almayan	34	24.03	
	Alan	9	14.33	.039
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	Almayan	34	23.21	
	Alan	9	17.44	.231
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	Almayan	34	23.32	
	Alan	9	17.00	.187
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hasta)	Almayan	34	23.12	
	Alan	9	17.78	.268
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	Almayan	34	23.47	
	Alan	9	16.44	.141
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	Almayan	34	23.26	
	Alan	9	17.22	.208
BDG Dikkati Sürdürme (Hasta)	Almayan	34	24.18	
	Alan	9	13.78	.026
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	Almayan	34	23.94	
	Alan	9	14.67	.049
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	Almayan	34	24.06	
	Alan	9	14.22	.036
BDG Odaklanma (Hasta)	Almayan	34	24.03	
	Alan	9	14.33	.039
BDG Odaklanma (Yakını)	Almayan	34	24.22	
	Alan	9	13.61	.022
BDG Odaklanma (Hekim)	Almayan	34	23.75	
	Alan	9	15.39	.075
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hasta)	Almayan	34	23.47	
	Alan	9	16.44	.141
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	Almayan	34	23.22	
	Alan	9	17.39	.220
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	Almayan	34	23.31	
	Alan	9	17.06	.187
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hasta)	Almayan	34	24.90	
	Alan	9	11.06	.002
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	Almayan	34	23.79	
	Alan	9	15.22	.070
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	Almayan	34	23.91	
	Alan	9	14.78	.053

BDG Farklı Plan Geliştirme (Hasta)	Almayan	34	24.60	.007
	Alan	9	12.17	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	Almayan	34	23.94	.049
	Alan	9	14.67	
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	Almayan	34	24.03	.039
	Alan	9	14.33	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hasta)	Almayan	34	24.43	.012
	Alan	9	12.83	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Yakını)	Almayan	34	24.46	.011
	Alan	9	12.72	
BDG Çözümüne Yönelik Karar Verme (Hekim)	Almayan	34	24.46	.011
	Alan	9	12.72	
BDG İş Yapma Hızı (Hasta)	Almayan	34	23.37	.168
	Alan	9	16.83	
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	Almayan	34	23.01	.309
	Alan	9	18.17	
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	Almayan	34	23.25	.208
	Alan	9	17.28	
BDG Toplumsal Biliş (Hasta)	Almayan	34	24.91	.002
	Alan	9	11.00	
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	Almayan	34	24.06	.036
	Alan	9	14.22	
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	Almayan	34	23.99	.042
	Alan	9	14.50	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hasta Notu)	Almayan	34	24.38	.014
	Alan	9	13.00	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının Notu)	Almayan	34	23.68	.092
	Alan	9	15.67	
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim Notu)	Almayan	34	24.34	.016
	Alan	9	13.17	

Tablo 4.13 incelendiğinde, hastalara uygulanan Paliperidon Palmitat tedavisinin bazı nörobilişsel bozulma süreçleri üzerinde etkili olduğu ve sıra ortalamaları incelendiğinde de daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Paliperidon palmitat kullanan hastaların nörobilişsel bozulma sürecindeki alt boyutları ele aldığımızda kısa süreli öğrenme, dikkati sürdürme, odaklanma, yakın zaman hafıza, farklı planlar geliştirme, çözüme yönelik karar verme ve toplumsal biliş becerilerinin daha iyi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.14. BDG ile PANSS puanları arasındaki ilişkiler

Değişkenler		PANSSP	PANSSN	PANSSG
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hasta)	r	.185	.504	.314
	p	.234	.001	.040
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Yakını)	r	.405	.592	.484
	p	.007	.000	.001
BDG Kısa Süreli Sözel Öğrenme (Hekim)	r	.489	.526	.507
	p	.001	.000	.001
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hasta)	r	.301	.594	.494
	p	.050	.000	.001
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Yakını)	r	.363	.568	.522
	p	.017	.000	.000
BDG Zihinsel İşlem Yapma Hesaplama (Hekim)	r	.337	.591	.464
	p	.027	.000	.002
BDG Dikkati Sürdürme (Hasta)	r	.288	.458	.457
	p	.061	.002	.002
BDG Dikkati Sürdürme (Yakını)	r	.313	.488	.525
	p	.041	.001	.000
BDG Dikkati Sürdürme (Hekim)	r	.264	.462	.536
	p	.087	.002	.000
BDG Odaklanma (Hasta)	r	.330	.502	.510
	p	.031	.001	.000
BDG Odaklanma (Yakını)	r	.412	.517	.587
	p	.006	.000	.000
BDG Odaklanma (Hekim)	r	.437	.579	.616
	p	.003	.000	.000
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hasta)	r	.360	.474	.458
	p	.018	.001	.002
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Yakını)	r	.390	.492	.424
	p	.010	.001	.005
BDG Sözel Öğrenme ve Hatırlama (Hekim)	r	.415	.541	.459
	p	.006	.000	.002
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hasta)	r	.372	.358	.499
	p	.014	.018	.001
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Yakını)	r	.358	.413	.432
	p	.019	.006	.004
BDG Son Zamanlardaki Olayları Hatırlama (Hekim)	r	.385	.400	.449
	p	.011	.008	.003
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hasta)	r	.388	.497	.548
	p	.010	.001	.000
BDG Farklı Plan Geliştirme (Yakını)	r	.459	.492	.567
	p	.002	.001	.000
BDG Farklı Plan Geliştirme (Hekim)	r	.483	.480	.498
	p	.001	.001	.001
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Hasta)	r	.533	.534	.539
	p	.000	.000	.000
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Yakını)	r	.430	.509	.495
	p	.004	.000	.001
BDG Çözüme Yönelik Karar Verme (Hekim)	r	.416	.496	.454
	p	.006	.001	.002
BDG İş Yapma Hızı (Hasta)	r	.292	.635	.449
	p	.058	.000	.003
BDG İş Yapma Hızı (Yakını)	r	.505	.678	.625
	p	.001	.000	.000
BDG İş Yapma Hızı (Hekim)	r	.346	.695	.565
	p	.023	.000	.000
BDG Toplumsal Biliş (Hasta)	r	.381	.603	.501
	p	.012	.000	.001
BDG Toplumsal Biliş (Yakını)	r	.467	.633	.606
	p	.002	.000	.000
BDG Toplumsal Biliş (Hekim)	r	.544	.681	.643

	p	.000	.000	.000
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hasta Notu)	r	.337	.726	.452
	p	.027	.000	.002
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Yakınının Notu)	r	.487	.759	.638
	p	.001	.000	.000
Bilişsel Bozulmanın Genel Klinik İzlenimi (Hekim Notu)	r	.510	.688	.600
	p	.000	.000	.000

Tablo 4.14 incelendiğın BDG'nin tüm alt boyut skorları ile PANSS negatif, pozitif ve genel skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görölmektedir. BDG alt boyut puanları arttıkça PANSS' ait puanların da arttığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Biz bu tez çalışmamızda şizofreni hastalarının ve şizofreni hastalarının kardeşlerinin nörobilişsel bozulma süreçlerinin serum zonulin düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Ayrıca ikincil amaç olarak şizofreni hastalarında ve şizofreni hastalarının kardeşlerinde serum zonulin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiğini ve bu veriden yola çıkarak zonulinin psikoz için bir öngörücü (endofenotip adayı) olup olamayacağını incelemeyi hedefledik.

Çalışmamızın hipotezleri ise, şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde serum zonulin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık gösterir. Şizofreni hastalarının hastalık şiddeti ile serum zonulin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır. Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde serum zonulin düzeyleri ile nörobilişsel bozulma süreçleri arasında anlamlı bir farklılığın olduğu şeklindedir.

Tez çalışmamıza 43 şizofreni hastası, 43 şizofreni hastasının kardeşi, 43 sağlıklı kontrol olmak üzere 129 gönüllü dâhil edilmiştir. Hasta grubumuzun yaş ortalamasının 40.98 ± 9 olduğu bulunmuştur. Literatüre baktığımızda şizofrenin en sık 15-44 yaş aralığında görüldüğünü öğrenmekteyiz(27). Çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama yaşının literatür ile uyumlu olduğunu görmekteyiz. Çalışmamıza dâhil edilen hastalar cinsiyetlerine göre analiz edildiğinde %32.6'sının kadın %67.4'ünün erkek olduğunu görmekteyiz. Şizofreni görülme sıklığının kadın ve erkeklerde eşit olduğun geçmişte yapılan çalışma ve meta-analizlerden bilmekteyiz(24). Bu noktada çalışmamıza dahil olan hasta popülasyonu literatür ile farklılık göstermektedir. Buradaki farkın hastaların poliklinik başvuruları sırasındaki cinsiyet farklılığından ve bu farklılık göz ardı edilerek hastaların rastgele seçiminden kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışma dizaynında katılımcıların cinsiyet açısından eşitlenmeye çalışılmamasının sebebi literatürde serum zonulin seviyelerinin cinsiyetler arasında bir farklılık göstermediğini bildiren çalışmaların mevcut olmasıdır. Dolayısı ile bu sayısal farklılığın çalışma sonuçlarına etkisi olmadığını düşünmekteyiz.(220)

Şizofreni hastaları, şizofreni hastalarının kardeşleri ve sağlıklı kontroller grubunun her birinde katılımcıların medeni durumu, yaşadığı yer, kilo ve boy uzunluklarının istatistiksel olarak benzer oldukları görülmektedir. Fakat cinsiyet,

eğitim düzeyleri, çalışma durumları, gelir düzeyleri ve yaş düzeylerine ilişkin dağılımlarının istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Eğitim durumu, çalışma durumu ve gelir düzeyi arasındaki farklılığı ele alacak olursak, bu farklılığın şizofreni hastalarının bilişsel becerilerindeki bozulma ve işlevselliğindeki azalmalar nedeniyle eğitim düzeylerinin toplum ortalamasına göre düşük olduğu, çalışma hayatına olan katılımlarının sınırlı düzeyde olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.(111,122,123) Yine benzer şekilde şizofreni açısından yüksek riskli olarak görülen birinci derece yakınlarında da, şizotipal özellikler, silik nörolojik belirtiler gibi işlevselliği azaltan faktörler olduğunu bilmekteyiz.(197,199) Dolayısı ile şizofreni ve kardeşleri gruplarındaki bu başlıklardaki dağılımsal farklılık hastalığın temel özellikleri ile uyumludur.

Serum zonulin düzeyini etkileyebileceği düşünüldüğü için şizofreni hastaları ve kardeşleri grubunda kronik hastalık öyküsü olan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmamızda hasta grubunda ek psikiyatrik hastalık öyküsü ve şizofreni kardeşlerinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bu sebeple bu iki grupta ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü değerlendirmeye alınmıştır. Bunun ile ilgili yapılan analizde şizofreni hastalarının ailesinde en sık %20.9 ile şizofreni ve %14 ile anksiyete bozukluğu tanılarının olduğu tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarının kardeşleri grubunda ise en sık %18.6 ile anksiyete bozukluğu, %7 ile depresyon tanılarının bulunduğu tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda şizofreni hastalarının yakınlarında artmış psikiyatrik hastalık riskinin olduğunu görmekteyiz.(221–223) Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bu grupların ailelerindeki diğer kronik hastalıkların iki grup için benzer dağılımda olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan şizofreni ve şizofreni kardeşleri gruplarında alkol, sigara ve madde kullanım durumlarıyla ilgili analizleri incelediğimizde, bu iki grup arasında madde kullanım oranlarının benzer dağılımda olduğu bulunmuştur. Alkol kullanım oranının şizofreni hastalarının kardeşlerinde %27.9, şizofreni hasta grubunda %2.3 olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Şizofreni grubunda sigara kullanımı %58.1, şizofreni kardeşleri grubunda %41.9 olarak tespit edilmiştir. Bu oranların yüksekliği, şizofreni ve birinci derece yakınlarının sigara kullanımının toplum ortalamasının çok üzerinde olması ile

açıklanabilir. Literatüre baktığımızda bu oranları destekleyen verilere rastlamaktayız.(224–226)

Çalışmamıza katılan hasta grubunda tedavide en fazla kullanılan farmakolojik tedavinin klorzapin olduğu tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak hasta örneklemimizin büyük kısmını tedaviye dirençli hastaların oluşturduğunu ve şizofreninin semptomlarından belirgin düzeyde etkilendiklerini söyleyebiliriz.(227)

Şizofreni hasta grubunun hâlihazırda kullandığı antipsikotik tedavi ile BDG (CAI) skorları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, klorzapin, aripiprazol ve paliperidon palmitat tedavileri ile olan ilişki analiz edilebilmiştir. Diğer farmakolojik tedavileri kullanan hastalarındaki sayısal yetersizlik nedeniyle nörobilişsel bozulma süreci ile ilişkisi istatistiksel olarak incelenememiştir. Klorzapin kullanan şizofreni hastalarına baktığımızda bu grupta hastaların BDG skorlarının tüm alt boyutlarda daha yüksek olduğu yani nörobilişsel etkilenenin daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Klorzapinin bilişsel süreçler üzerine olumlu etkilerinin olduğu daha önce yapılan birçok çalışma sayesinde bilinmektedir.(227–229) Çalışma tasarımı prospektif yapılırsa ve daha uzun süreli izlem yapılırsa bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri görme fırsatımız olacağını düşünmekteyiz. Kesitsel yapılan çalışmamızda bilişsel açıdan daha kötü durumda olan hastaların klorzapin kullanması, tedaviye dirençli hastalarda ve yıkımı daha fazla olan hasta gruplarında klorzapinin tedavide tercih edilme eğiliminin bir sonucu olduğunu düşünüyoruz. Bu çıkarımı destekleyen çalışmalar literatürde çokça mevcuttur.(227,230)

Aripiprazol kullanan şizofreni hasta grubunun nörobilişsel değerlendirmesi incelendiğinde, diğer medikal tedavilere kıyasla aripiprazol kullanan hastaların BDG alt skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışma tasarımının kesitsel olması nedeniyle, klinik kullanımda aripiprazol tedavisinin şizofreni hastasının nörobilişsel sürecine bir etkisinin olup olmadığı ile ilgili çıkarım yapmanın doğru olmayacağını düşünüyoruz. Literatüre baktığımızda bilişsel fonksiyonlar üzerine hem belirgin etkisinin olmadığını bildiren hem de olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.(231–233) Fakat bilişsel fonksiyonlar üzerinde pozitif yönde etkisinin olduğunu bildiren çalışmaların çoğunlukta olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda Paliperidon Palmitat tedavisinin bazı nörobilişsel bozulma süreçleri ile ilişkili olduğu ve sıra ortalamaları incelendiğinde de tedaviyi kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Paliperidon palmitat kullanan hastaların BDG alt skorları incelendiğine kısa süreli öğrenme, dikkati sürdürme, odaklanma, yakın zaman hafıza, farklı planlar geliştirme, çözüme yönelik karar verme ve toplumsal biliş becerilerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Uzun etkili antipsikotik kullanımının ilaç uyumunu artırması, psikotik alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltması sonucunda bilişsel yıkım sürecini geciktirdiğini düşünüyoruz. Nörobilişsel bozulma sürecindeki pozitif farklılığın bundan kaynaklandığı çıkarımını yapıyoruz. Bu konuda yapılmış birçok çalışmanın literatürde yer aldığı ve bu çıkarımımızı desteklediği görülmüştür.(234–237)

Çalışmamızın şizofreni grubundaki hastaların serum zonulin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin serum zonulin düzeylerine kıyasla anlamlı oranda farklı olduğu tespit edilmiştir (bkz tablo 4.6). Bu bulgu ‘şizofreni hastalarında serum zonulin düzeyleri sağlıklı kontrollere anlamlı farklılık gösterir’ hipotezimiz ile uyumludur. Son yıllarda şizofreni etiyopatogenezi alanında çalışılmaya başlanan bu biyobelirteçle ilgili literatürden elde edilen veriler, hipotezimizi ve verilerimizi destekler niteliktedir.(17,238,239) Bu veriler ışığında zonulin proteinin şizofreni hastalığının etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Gelecekte yapılacak yeni araştırmalarla desteklenirse, zonulinin şizofreni tanı ve takibinde kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç konumuna gelebileceğini ümit ediyoruz.

Şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri grubunda serum zonulin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (bkz tablo 4.6). Yine bu veri de hipotezimiz ile uyumludur. Yaptığımız literatür araştırmasında daha önce şizofreni hastalarının yakınlarında serum zonulin düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda psikiyatri literatürüne katkı sağladığımıza inanmaktayız. Yakın zamanda şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalar endofenotip üzerinde yoğunlaşmaktadır. Daha önce; yapısal ve fonksiyonel beyin anormallikleri, duyuşsal süreç ölümleri, nöromotor anormallikler, silik nörolojik bulgular ve minor fiziksel anomaliler gibi endofenotipler literatürde yerini almıştır. Yine bazı aday genler endofenotip adayları olarak çalışılmıştır ve sonuçlar umut vaat

etmektedir.(6,194,240,241) Şimdiye kadar ki literatürde zonulin ilk kez bir endofenotip adayı olarak çalışmıştır. Biz bu çalışmamızdaki veriler doğrultusunda bir biyokimyasal ölçüm olan serum zonulin düzeyinin endofenotip adayı olarak daha fazla çalışılmaya muhtaç olduğunu düşünmekteyiz. Zonulinin şizofreni açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesi, bu bireylerin takibi ve önleyici çabaların sarf edilmesini kolaylaştıracak yeni bir perspektif sağlayacağını düşünüyoruz. Diğer endofenotipler düşünüldüğünde, yapısal görüntüleme yöntemleri, nöropsikiyatrik testler ve genetik testlere göre biyokimyasal ölçümler çok daha pratik ve uygulanabilir. Bu açıdan zonulinin bir endofenotip adayı olarak diğer adaylara göre gelecekte ön plana çıkabileceğini düşünmekteyiz. Genel çerçevede değerlendirecek olursak bu kronik hastalığın hem hasta ve yakınlarına hem de sağlık sektörüne oluşturdukları yükü azaltmak adına hastalık riskinin önceden belirlenmesinin kıymetli olacağını düşünüyoruz. Şüphesiz bu konuda yapılacak yeni araştırmalar şizofreni hastalığına yaklaşımda yeni ufuklar açacaktır.

Çalışmamızda şizofreni tanılı bireylerin kardeşleri grubuna nörobilişsel becerilerini ölçmek adına BDG uygulanmıştır. Daha önce literatür verilerinden şizofreni birinci derece yakınlarının bazı endofenotipal özellikler taşıdığını ve bunlardan birinin de nörobilişsel belirtiler olduğunu biliyoruz.(242,243) Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde şizofreni kardeşlerinde nörobilişsel alanların total skorunun 1.63 olduğunu görüyoruz. Kullanılan ölçeğe göre, 1 puan normal bilişsel süreçlere ve 2 puan hafif işlevselliği bozmayacak düzeyde hafif bilişsel bozulmaya karşılık gelmektedir. Buradan yola çıkarak çalışmaya alınan şizofreni kardeşlerinde hafif düzeyde de olsa bilişsel etkilenmenin olduğunu tespit etmekteyiz. Bu bulgumuz literatür ile uyumludur.(244,245) Yine aynı ölçek skorlarını şizofreni hastaları ve kardeşlerinin sonuçları için ayrı ayrı incelediğimizde; kendi değerlendirmesi, yakın değerlendirmesi ve hekim değerlendirme puanlarının şizofreni kardeşlerinde birbirine çok yakın olduğunu görüyoruz. Şizofreni hastalarında ise bu üç değerlendirme skorlarının aralarındaki farkın daha fazla olduğunu görmekteyiz. Bunun şizofreni hastalarındaki iç görü kaybı ve öz değerlendirme eksikliğinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamız kapsamında şizofreni hastalarının serum zonulin değerleri ile PANSS ölçek skorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan bu incelemede

şizofreni hastalarının serum zonulin seviyesi ile pozitif ve negatif semptom şiddetlerinden zihinsel aşırı uğraşı ve manyerizm ile pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişkinin olduğu diğer pozitif ve negatif semptom şiddetleri ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürde konu ile ilgili yapılan araştırmaları incelediğimizde, bu çalışmaların sayısının kesin veriler elde etmek için kısıtlı olduğunu düşünmekteyiz. Literatür araştırmamıza göre şizofreni hastalarının PANSS total skorları ve alt boyut skorları ile serum zonulin düzeyinin pozitif yönde korelasyonun olduğunu bildiren yalnızca bir çalışma mevcuttur.(246) Ayrıca pozitif belirtiler ile arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu söyleyen ve negatif belirtilerle herhangi bir ilişkisi olmadığını bildiren yalnızca bir çalışmaya literatür araştırmamızda rastlamaktayız(17). Bu konudaki çelişkili sonuçların henüz yeni araştırılmaya başlanmış bir biyobelirteç olmasın ve az sayıda çalışma olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Yapılacak yeni çalışmalar, bu alandaki bilgi birikimimizi artıracak gibi şizofreni belirtilerinin şiddetini değerlendirmek ve hastalığın gidişatı hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamız için kıymetli olacaktır.

Araştırma kapsamında şizofreni hastaları ve şizofreni kardeşleri gruplarında serum zonulin düzeyleri ile nörobilişsel bozulma süreçleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak adına spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, şizofreni hastaları için nörobilişsel bozulma sürecini ölçmek için kullanılan BDG total skorunda ve bütün alt boyut skorlarında serum zonulin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yine şizofreni kardeşleri grubunda serum zonulin düzeyi ile BDG total skorları ve BDG tüm alt boyut skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu iki bulgu ‘şizofreni hastaları ve şizofreni tanılı bireylerin kardeşlerinde serum zonulin düzeyi ile nörobilişsel bozulma süreci arasında anlamlı bir ilişki vardır’ hipotezimiz ile uyumlu değildir. Literatür araştırmamızda serum zonulin düzeyinin bilişsel bozulmalar ile giden Alzheimer, Parkinson ve MS gibi hastalıklarda sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiğini görmekteyiz.(13,193,247) Ek olarak covid-19 salgını ile beraber, enfekte olan bir kısım hastada görülen nörolojik belirtilerin zonulin sebepli olabileceğini destekleyen 2021 yılında Llorens ve ark. yayınladığı bir çalışmada da mevcuttur.(248) Zonulinin TJ’lardaki kritik görevi düşünüldüğünde ve serumdaki artışının KBB

fonksiyonundaki bozukluklarla ilişkili olduğu düşünöldüğünde çalışmamızda elde edilen verileri daha kapsamlı değerlendirmek gerektiğini düşünöyoruz.(188) Yakın zamanda yayınlanan bu çalışmalardaki verilerden yola çıkarsak ve zonulinin KBB'deki aşırı geçirgenliğin göstergesi olması ve nöroinflamasyon süreçlerini artırması bilgilerini de ekleyecek olursak kurduğumuz hipotezin yerinde olduğunu düşünmekteyiz. Verilerimizin hipotezimizi doğrulamasının sebepleri olarak, nörobilişsel bozulma sürecinin WCST (Wisconsin Kart Eşleme Testi), Stroop testi, İz Sürme Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, WAIS Memory Testi, Boston Adlandırma Testi gibi klasikleşmiş, yaygın kullanılan nöropsikolojik bataryalar ile ölçmemiz gösterilebilir. Zamansal kazanç açısından görece daha az yaygın olan BDG (Bilişsel değerlendirme ölçeğı)'nin kullanılması ve bu ölçekte hastanın beyanı, yakının beyanı ve hekim gözleminin bir ortalamasının alınmasının subjektif verilere sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Daha yaygın kullanılan nöropsikolojik bataryalar ile bilişsel bozulma sürecinin değerlendirileceğı yeni çalışmaların bu hipotez çerçevesinde çalışılmaya değer olduğunu düşünöyoruz.

6. KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlılıklar dâhilinde ele alınmalıdır. Bunlardan ilki çalışmamızın kesitsel bir tasarıma sahip olmasıdır. Çalışmaya dâhil olan gruplar prospektif bir değerlendirmeye ele alınmamış olup bir tek kez değerlendirilmiştir. Dolayısı ile özellikle bilişsel özelliklerindeki zamansal değişimsel değerlendirilememiştir. Özellikle alınan medikal tedavilerin zamansal olarak bilişsel beceriler üzerine etkisi ortaya konulamamıştır. Ayrıca bilişsel becerilerin zamansal değişimi ile serum zonulin seviyesinin de değişimlerle ilişki olup olmadığı ortaya konulamamıştır.

İkinci kısıtlılık olarak serum zonulin değerlerindeki muhtemel diurnal değişimlerin çalışmamıza olan etkisi sayılabilir. Tüm gruplardan alınan kan numuneleri saat 10.00-12.00 aralığında alınmıştır. Bu yaklaşım sayesinde diurnal değişimler açısından tüm gruplar eşitlenmeye çalışılsa da serum zonulin değerinin gün içi değimi, pikleri ve dalgalanmaları çalışmaya dâhil edilememiştir.

Yaptığımız literatür araştırmasında serum zonulin seviyesinin metabolik değerler, beslenme ve egzersiz gibi faktörlerden etkilendiği görülmektedir. Ek dâhili hastalıkları olan kişiler çalışmaya gruplarından dışlanarak çalışma sonuçlarını etkilemesinin önüne geçilmiştir. Fakat diyet ve egzersiz gibi sonucu etkileyecek faktörlerin çalışmaya dâhil edilememesi kısıtlılık olarak sayılabilir. Yine ek medikal hastalıklar çalışmaya katılan kişilerin beyanı ve o an ulaşılabilen geçmiş tıbbi veriler kapsamında değerlendirilebilmiştir. Katılımcıların yakın zamanda yapılan tetkikleri incelenmiş eğer son 3 ay içerisinde yapılan tetkiki yok ise temel biyokimyasal testler ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıntılı tarama yapılamamıştır. Çalışma sürer iken ve sonlandığı süreçte, katılımcıların halihazırda var olan bir ek hastalık tanısı alıp almadığına dair bir veri elde edilememiştir. Bu da kısıtlılıklar arasından sayılabilir.

Çalışmamızın tek merkezli olarak planlanması ve çalışmaya katılanların sayısının güç analizi açısından yeterli olsa da görece az sayıda kişi ile yapılması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir. Bu iki durum çalışma sonuçlarının tüm evreni kapsayacak şekilde genellemesi konusunda engel teşkil edebilmektedir.

Bir diğer kısıtlılık ise şizofreni hastaları ve kardeşleri grubuna uygulanan ve

nörobilişsel süreçlerini değerlendiren BDG ile ilgilidir. Bu testin içindeki sorular hasta ve yakınlarının subjektif beyanlarını ve hekimin subjektif gözlemi ile skorlanmaktadır. Görece daha az yaygınlıkta kullanılan bu test yerine, yaygın kullanılan WCST, iz sürme testi, stroop testlerin kullanılabileceğini düşünüyoruz. Daha objektif veri elde etmemizi sağlayan bu klasik tip nöropsikiyatrik bataryaları kullanmanın, çalışma sonuçları etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Çalışma sonuçları bize zonulin şizofreni etiyolojisinde yer alabileceğini ve bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği çıkarımını yapmamızı sağlamaktadır. Bununla beraber şizofreni etiyolojisinde yer alan etkenlerin multifaktöriyel olduğunu bilmekteyiz. Bu perspektiften baktığımızda çalışma sırasında sosyodemografik verilerden elde edilen bilgiler ile genel anlamda risk olduğu düşünülen sınırlı sayıda parametre değerlendirilmiş olup, bu nedenle hastalığın doğasında yer alan diğer bazı doğumsal ve çevresel faktörlerin çalışmaya dahil edilmemesi kısıtlılık olarak kabul edilmelidir.

7. SONUÇ

Çalışma verilerimize göre şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum zonulin düzeyleri anlamlı olarak yüksektir. Şizofreni etiolojisinde genetik, çevresel, nörogelişimsel, nörokimyasal ve nöroinflamatuvar gibi birçok faktörün yer aldığı ve be sebeple multifaktöryel bir hastalık olduğunu biliyoruz. Bugüne kadar birçok etiyojik faktör araştırılıp ortaya konulsa da, bu hastalığı tanımak ve daha iyi tedavi edebilmek için halen yeterli bilgiye sahip olmadığımızı düşünmekteyiz. Çalışma verilerimiz sayesinde, hem bağırsak geçirgenliğinin hem de KBB geçirgenliğinin bir biyobelirtecisi olan ve dolayısı ile nöroenflamasyonun bir göstergesi olan zonulinin şizofreni etiolojisinde rolü olabileceği sonucuna varıyoruz. Psikiyatri alanında özellikle de şizofreni hastalığında yeni çalışılmaya başlanan bu biyobelirtecisi, bu alanda daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyacı olduğunu düşünüyoruz.

Tez çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bir diğer önemli sonuç ise; serum zonulin düzeyinin, şizofreni hastalarının kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğudur. Şizofreni hastalarının yakınlarının psikotik tablolar açısından yüksek riskli bireyler olduğunu biliyoruz. Son yıllarda bu yüksek riskli bireyleri tespit edip, takip altına almaya ve gelişebilecek psikiyatrik tablolara müdahale edip işlevselliklerini artırmaya yönelik çalışmalar git gide artmaktadır. Burada bu yüksek riskli bireyleri tanımlamaya yönelik endofenotip çalışmaları da literatürde giderek artmaktadır. Şizofreni kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek bulduğumuz serum zonulin düzeyi, bir endofenotip adayı olarak daha fazla araştırılmalıdır. Çalışmamızın bu bağlamda literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Şizofrenide şu ana kadar araştırılmış ve henüz yeterince araştırılmamış endofenotip adayları ile ilgili yapılacak çalışmalar, şizofreninin etiyojik ve genetik temellerinin aydınlatılmasına önemli katkı sağlayacaktır. Özgül olmayan ve daha geniş bir hastalık yelpazesi ile ilişkili gibi görünen endofenotip adaylarının bir araya getirilmesi ile biyolojik olarak tutarlı yeni fenotiplerin oluşturulması mümkün olabilir. Böylece şizofrenide klinik sınıflandırmalar için geçerlik ölçütleri yeniden yapılandırılabilir, bunun sonucunda da yeni tedavi yaklaşımları geliştirilebilecektir.

8. KAYNAKÇA

1. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R, Narrow WE, Reed GM. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*. 2017;18(2):72-145.
2. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, vd. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(7):485-515.
3. Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1973;122(566):15-30.
4. Breton F, Planté A, Legauffre C, Morel N, Adès J, Gorwood P, vd. The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*. 2011;49(2):203-8.
5. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, vd. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):107-20.
6. Chan RC, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(5):957-71.
7. McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophrenia bulletin*. 1996;22(2):201-22.
8. Murphy R. An investigation of event-related potentials in adolescents with psychotic-like experiences [PhD Thesis]. Dublin: Royal College of Surgeons in Ireland. 2012;
9. Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *AJP*. Nisan 2003;160(4):636-45.
10. Siever LJ, Davis KL. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives From the Spectrum. *AJP*. Mart 2004;161(3):398-413.
11. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1165(1):195-205.
12. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10):1096-100.
13. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020;9.
14. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;915(1):214-22.

15. Massier L, Chakaroun R, Kovacs P, Heiker JT. Blurring the picture in leaky gut research: how shortcomings of zonulin as a biomarker mislead the field of intestinal permeability. *Gut*. 2021;70(9):1801-2.
16. Kartalcı G, Çalışkan Demir A, Kartalcı Ş, Üremiş N, Türköz Y. Evaluation of Blood Zonulin Levels, Inflammatory Processes and Neuronal Changes in Children with Autism Spectrum Disorder. *Psychiatria Danubina*. 2022;34(2):279-87.
17. Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2021;271:767-73.
18. Zengil S, Laloğlu E. Evaluation of Serum Zonulin and Occludin Levels in Bipolar Disorder. *Psychiatry Investigation*. 2023;20(4):382.
19. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 30 Eylül 2010;12(3):271-87.
20. Kyziridis TC. Notes on the History of Schizophrenia.
21. Wycherley RE. The Scene of Plato's "Phaidros". *Phoenix*. 1963;17(2):88-98.
22. Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. *The Lancet*. 29 Ocak 2022;399:473-86.
23. Karagülleoğlu ZY, Çarhan A. Tarihteki İlk İzleri ile Şizofreni. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 22 Eylül 2021;11(3):400-10.
24. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 30 Haziran 2017;26(2):251-251.
25. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res*. 19 Aralık 1997;28(2-3):105-9.
26. Mueser KT, Jeste DV. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. Guilford Press; 2011. 673 s.
27. Uyan TT, Köroğlu A, Hocaoglu Ç. Şizofreni: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımlarında Güncel Durum.
28. Beyazyuz M, Albayrak Y, Kuloglu M. Deficit Syndrome Schizophrenia: A Review about Biological Evidences. *NYS*. 2015;53(3):43.
29. Shorter E. The History of DSM. İçinde: Paris J, Phillips J, editörler. *Making the DSM-5: Concepts and Controversies* [Internet]. New York, NY: Springer; 2013 [a.yer 16 Şubat 2024]. s. 3-19. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6504-1_1
30. Coyle JT. Schizophrenia: Basic and Clinical. İçinde: Beart P, Robinson M, Rattray M, Maragakis NJ, editörler. *Neurodegenerative Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [a.yer 17 Şubat 2024]. s. 255-80. (Advances in Neurobiology; c. 15). Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57193-5_9
31. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*. Mayıs 2009;110(1-3):1-23.
32. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophrenia research*. 2011;127(1-3):3-13.

33. Larøi F, Sommer IE, Blom JD, Fernyhough C, Ffytche DH, Hugdahl K, vd. The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr Bull.* Haziran 2012;38(4):724-33.
34. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, vd. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry.* Temmuz 2015;72(7):697-705.
35. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of general psychiatry.* 1982;39(7):784-8.
36. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British medical journal.* 1980;280(6207):66.
37. Carpenter Jr WT. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophrenia research.* 2004;72(1):69-73.
38. Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American journal of psychiatry.* 1988;145(5):578-83.
39. Andreasen NC. Thought, language, and communication disorders: I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of general Psychiatry.* 1979;36(12):1315-21.
40. Hecker E. Die Hebephrenie: Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. *Archiv f pathol Anat.* Mart 1871;52(3):394-429.
41. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology.* 2002;111(2):211.
42. Lehoux C, Everett J, Laplante L, Émond C, Trépanier J, Brassard A, vd. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research.* 2003;62(3):269-73.
43. Ungvari GS, Goggins W, Leung SK, Gerevich J. Schizophrenia with prominent catatonic features ('catatonic schizophrenia'). II. Factor analysis of the catatonic syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2007;31(2):462-8.
44. Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Owens DG, Johnstone EC. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophrenia research.* 1999;35(3):247-53.
45. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *The American journal of psychiatry.* 1988;145(1):11-8.
46. Dworkin RH. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophrenia bulletin.* 1994;20(2):235-48.
47. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain.* 2008;138(1):70-8.
48. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia bulletin.* 2005;31(4):962-77.
49. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World psychiatry.* 2019;18(2):146-61.
50. King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL. The clinical correlates of neurological soft

- signs in chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 1991;158(6):770-5.
51. Tweedy J, Reding M, Garcia C, Schulman P, Deutsch G, Antin S. Significance of cortical disinhibition signs. *Neurology*. Şubat 1982;32(2):169-169.
52. UYAN TT, KÖROĞLU A, HOCAOĞLU C. Şizofreni: Etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarında güncel durum. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 10(1):19-35.
53. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Türk Psikiyatri Dergisi [İnternet]*. 2011 [a.yer 18 Şubat 2024];22(1). Erişim adresi: <https://www.turkpsikiyatri.com/PDF/C22S1/en/6.pdf>
54. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(6):565-71.
55. SUMMAKOĞLU D, ERTUĞRUL B. Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific*. 2018;2(1):43-61.
56. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):67-76.
57. Modinos G, Iyegbe C, Prata D, Rivera M, Kempton MJ, Valmaggia LR, vd. Molecular genetic gene–environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia research*. 2013;150(2-3):356-65.
58. Scherr M, Hamann M, Schwerthöffer D, Froböse T, Vukovich R, Pitschel-Walz G, vd. Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia. *Nordic Journal of Psychiatry*. Nisan 2012;66(2):107-14.
59. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2011;133(1-3):133-42.
60. Hosak L. New findings in the genetics of schizophrenia. *World journal of psychiatry*. 2013;3(3):57.
61. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, vd. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2015;20(5):555-62.
62. Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, vd. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7.
63. Rybakowski J. Etiopathogenesis of schizophrenia – the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol*. 30 Nisan 2021;55(2):261-74.
64. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, vd. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *nature*. 2008;455(7210):232-6.
65. Tang SX, Gur RE. Longitudinal perspectives on the psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome. *American J of Med Genetics Pt A*. Ekim 2018;176(10):2192-202.
66. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, vd. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*. 25 Nisan 2008;320(5875):539-43.
67. Šerý O, Sultana N, Kashem MA, Pow DV, Balcar VJ. GLAST But Not Least—Distribution,

- Function, Genetics and Epigenetics of l-Glutamate Transport in Brain—Focus on GLAST/EAAT1. *Neurochem Res.* Aralık 2015;40(12):2461-72.
68. Grove J, Børglum AD, Pearce BD. GWAS, Cytomegalovirus Infection, and Schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep.* Aralık 2014;1(4):215-23.
 69. Notaras M, Hill R, Van den Buuse M. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2015;51:15-30.
 70. Lochman J, Plesník J, Janout V, Povová J, Míšek I, Dvořáková D, vd. Interactive effect of MTHFR and ADRA2A gene polymorphisms on pathogenesis of schizophrenia. *Neuroendocrinol Lett.* 2013;34:792-7.
 71. Šerý O, Lochman J, Povová J, Janout V, Plesník J, Balcar VJ. Association between 5q23.2-located polymorphism of CTXN3 gene (Cortexin 3) and schizophrenia in European-Caucasian males; implications for the aetiology of schizophrenia. *Behav Brain Funct.* 2015;11(1):10.
 72. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry.* Mart 2010;52(1):21.
 73. Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, Kuroki N, Nakagome K, Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research.* Haziran 2002;43(2):93-110.
 74. Bogerts B, Falkai P, Hapts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, vd. Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics: Initial results from a new brain collection. *Schizophrenia Research.* 1990;3(5-6):295-301.
 75. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, vd. Abnormalities of the Left Temporal Lobe and Thought Disorder in Schizophrenia: A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study. *N Engl J Med.* 27 Ağustos 1992;327(9):604-12.
 76. Yamasue H. Structural abnormality of prefrontal and temporal regions in chronic schizophrenia: relationship to neuropsychological performance and clinical symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2002 [a.yer 20 Şubat 2024]; Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698600039388032>
 77. Barta PE, Pearlson GD, Brill L 2nd, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, vd. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry.* 1997;154(5):661-7.
 78. Hirayasu Y, McCarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, vd. Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of general psychiatry.* 2000;57(7):692-9.
 79. Fuster JM. The prefrontal cortex and its relation to behavior. *Progress in brain research.* 1991;87:201-11.
 80. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Archives of general psychiatry.* 1995;52(10):805-18.

81. Levitt JJ, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Ludwig AS. Premorbid adjustment in schizophrenia: implications for psychosocial and ventricular pathology. *Schizophrenia research*. 1994;12(2):159-68.
82. Rossi A, Bustini M, Prosperini P, Marinangeli MG, Splendiani A, Daneluzzo E, vd. Neuromorphological abnormalities in schizophrenic patients with good and poor outcome. *Acta Psychiatr Scand*. Şubat 2000;101(2):161-6.
83. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1999;45(1):41-8.
84. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 1990;147(11):1457-62.
85. Delisi LE, Hoff AL, Neale C, Kushner M. Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia research*. 1994;12(1):19-28.
86. Coyle JT, Konopaske GT. The Neurochemistry of Schizophrenia. İçinde: *Basic Neurochemistry* [Internet]. Elsevier; 2012 [a.yer 21 Şubat 2024]. s. 1000-11. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123749475000584>
87. Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of Cortical GABA Neurons and Network Oscillations in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. Ağustos 2010;12(4):335-44.
88. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, vd. Association of promoter variants in the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(12):1085-96.
89. Wonodi I, Schwarcz R. Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2010;36(2):211-8.
90. Aricioglu F, Ozkartal CS, Unal G, Dursun S, Cetin M, Müller N. Neuroinflammation in Schizophrenia: A Critical Review and The Future. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. Aralık 2016;26(4):429-37.
91. Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:20-34.
92. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;132(1):96-110.
93. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry*. 2011;70(7):663-71.
94. Rothmundt M, Ahn JN, Jörgens S. S100B in schizophrenia: an update.
95. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *European journal of pharmacology*. 2004;500(1-3):399-411.
96. Layé S, Gheusi G, Cremona S, Combe C, Kelley K, Dantzer R, vd. Endogenous brain IL-1

- mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 01 Temmuz 2000;279(1):R93-8.
97. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;48:277-86.
 98. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial Physiology: Unique Stimuli, Specialized Responses. *Annu Rev Immunol*. 01 Nisan 2009;27(1):119-45.
 99. Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neuroscience letters*. 1999;271(2):126-8.
 100. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2009;3:670.
 101. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, vd. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:115-21.
 102. Takahashi N, Sakurai T. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. *Neurobiology of disease*. 2013;53:49-60.
 103. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(5):499.
 104. Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Tzeng NS, vd. Inflammation in Patients with Schizophrenia: The Therapeutic Benefits of Risperidone Plus Add-On Dextromethorphan. *J Neuroimmune Pharmacol*. Eylül 2012;7(3):656-64.
 105. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, vd. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(6):1230-41.
 106. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(1):181-91.
 107. Harrow M, MacDonald III AW, Sands JR, Silverstein ML. Vulnerability to delusions over time in schizophrenia and affective disorders. *Schizophrenia bulletin*. 1995;21(1):95-109.
 108. Jobe TH, Harrow M. Schizophrenia Course, Long-Term Outcome, Recovery, and Prognosis. *Curr Dir Psychol Sci*. Ağustos 2010;19(4):220-5.
 109. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Long-term outcome of major psychoses: I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Archives of General Psychiatry*. 1979;36(12):1295-301.
 110. Harrison G, Hopper KIM, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling JOE, vd. Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *The British journal of psychiatry*. 2001;178(6):506-17.

111. Herbener ES, Harrow M. Are negative symptoms associated with functioning deficits in both schizophrenia and nonschizophrenia patients? A 10-year longitudinal analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2004;30(4):813-25.
112. Harrow M, Jobe TH. How frequent is chronic multiyear delusional activity and recovery in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up. *Schizophrenia Bulletin*. 2010;36(1):192-204.
113. Harvey PD, Keefe RS. Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS spectrums*. 1997;2(8):41-55.
114. Keefe RS, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia research*. 2011;125(2-3):161-8.
115. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*. 2000;109(4):743.
116. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, vd. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(7):618-24.
117. Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*. 1985;11(3):409-19.
118. Carter C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shoro-Celaya L. Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological psychiatry*. 1996;40(9):930-2.
119. Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, vd. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):2033-46.
120. Walker E, Lewine RJ. The positive/negative symptom distinction in schizophrenia validity and etiological relevance. *Schizophrenia Research*. 1988;1(5):315-28.
121. Goldberg TE, Green MF. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. 1995;1245-57.
122. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*. 2000;26(1):119-36.
123. McClure MM, Bowie CR, Patterson TL, Heaton RK, Weaver C, Anderson H, vd. Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophrenia research*. 2007;89(1-3):330-8.
124. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?: A controlled study of teaching the wisconsin card sorting test. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(11):1008-14.
125. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(7):660-9.

126. Gold JM, Wilk CM, McMahon RP, Buchanan RW, Luck SJ. Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*. 2003;112(1):61.
127. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia. *AJP*. Ekim 2003;160(10):1809-16.
128. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1995;17(1):5-13.
129. Drury VM, Robinson EJ, Birchwood M. ‘Theory of mind’ skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological medicine*. 1998;28(5):1101-12.
130. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein J, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychological bulletin*. 1997;121(1):114.
131. Pinkham AE, Loughhead J, Ruparel K, Overton E, Gur RE, Gur RC. Abnormal Modulation of Amygdala Activity in Schizophrenia in Response to Direct- and Averted-Gaze Threat-Related Facial Expressions. *AJP*. Mart 2011;168(3):293-301.
132. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, Palmer BW, Patterson T, Jeste DV. The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biological psychiatry*. 2003;53(5):422-30.
133. Malla AK, Norman RMG, Manchanda R, Townsend L. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*. 2002;32(6):1109-19.
134. Robinson-Agramonte M de los A, Noris García E, Fraga Guerra J, Vega Hurtado Y, Antonucci N, Semprún-Hernández N, vd. Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3033.
135. Bell MD, Bryson G. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophrenia bulletin*. 2001;27(2):269-79.
136. McGurk SR, Mueser KT, Feldman, K, Wolfe, R, Pascaris, A. Cognitive Training for Supported Employment: 2-3 Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial. *AJP*. Mart 2007;164(3):437-41.
137. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RSE. Relationship of Cognition and Psychopathology to Functional Impairment in Schizophrenia. *AJP*. Ağustos 2008;165(8):978-87.
138. Donohoe G, Owens N, O’donnell C, Burke T, Moore L, Tobin A, vd. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *European Psychiatry*. 2001;16(5):293-8.
139. Patterson TL, Lacro J, McKibbin CL, Moscona S, Hughs T, Jeste DV. Medication management ability assessment: results from a performance-based measure in older outpatients with schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2002;22(1):11-9.
140. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*.

1994;36(11):717-25.

141. George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, vd. Nicotine Transdermal Patch and Atypical Antipsychotic Medications for Smoking Cessation in Schizophrenia. *AJP*. Kasım 2000;157(11):1835-42.
142. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811-8.
143. Kelly J, Kennedy P, Cryan J, Dinan T, Clarke G, Hyland N. Breaking Down the Barriers: The Gut Microbiome, Intestinal Permeability and Stress-related Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [İnternet]. 2015 [a.yer 25 Şubat 2024];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2015.00392>
144. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(5):431-8.
145. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology*. 2011;2:94.
146. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(3):926-38.
147. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(5):306-14.
148. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J of Gastro and Hepatol*. Mayıs 2003;18(5):479-97.
149. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2005;2(9):416-22.
150. Madara JL. REGULATION OF THE MOVEMENT OF SOLUTES ACROSS TIGHT JUNCTIONS. *Annu Rev Physiol*. Ekim 1998;60(1):143-59.
151. Yu LCH, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2012;3(1):27.
152. Barrett E, Kerr C, Murphy K, O’Sullivan O, Ryan CA, Dempsey EM, vd. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(4):F334-40.
153. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut*. 2002;51(5):748-54.
154. Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *The American journal of pathology*. 2010;177(2):512-24.
155. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, vd. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* [İnternet]. 19 Kasım 2014 [a.yer 26 Şubat 2024];6(263). Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3009759>

156. Daneman R, Rescigno M. The gut immune barrier and the blood-brain barrier: are they so different? *Immunity*. 2009;31(5):722-35.
157. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological reviews*. 2005;57(2):173-85.
158. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(9):509-18.
159. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. Haziran 2010;298(6):G807-19.
160. Swanson PA, Kumar A, Samarin S, Vijay-Kumar M, Kundu K, Murthy N, vd. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 24 Mayıs 2011;108(21):8803-8.
161. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'connor EM, Cusack S, vd. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178-84.
162. Frasca D, Blomberg BB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology*. Şubat 2016;17(1):7-19.
163. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Rezzi S, Martínez C, vd. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterology Motil*. Ağustos 2012;24(8):740.
164. Moussaoui N, Braniste V, Ait-Belgnaoui A, Gabanou M, Sekkal S, Olier M, vd. Changes in intestinal glucocorticoid sensitivity in early life shape the risk of epithelial barrier defect in maternal-deprived rats. *PLoS one*. 2014;9(2):e88382.
165. Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS one*. 2012;7(6):e39935.
166. Silva SD, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, vd. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O -glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 15 Ağustos 2014;307(4):G420-9.
167. Smith F, Clark JE, Overman BL, Tozel CC, Huang JH, Rivier JEF, vd. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. Mart 2010;298(3):G352-63.
168. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, vd. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nature communications*. 2015;6(1):7735.
169. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS, vd. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol*. Aralık 2014;14(1):189.

170. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, vd. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;48:186-94.
171. Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;40:235-43.
172. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:598.
173. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. Ekim 2016;4(4):e1251384.
174. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*. 2000;113(24):4435-40.
175. Lee JF, Zeng Q, Ozaki H, Wang L, Hand AR, Hla T, vd. Dual roles of tight junction-associated protein, zonula occludens-1, in sphingosine 1-phosphate-mediated endothelial chemotaxis and barrier integrity. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(39):29190-200.
176. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, Linfield D, Rezaee F, Janigro D, vd. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;507(1-4):274-9.
177. Veres-Székely A, Szász C, Pap D, Szebeni B, Bokrossy P, Vannay Á. Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *International Journal of Molecular Sciences*. Ocak 2023;24(8):7548.
178. Asbjornsdottir B, Snorraddottir H, Andresdottir E, Fasano A, Lauth B, Gudmundsson LS, vd. Zonulin-dependent intestinal permeability in children diagnosed with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(7):1982.
179. Esnafoglu E, Cırrık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, vd. Increased serum zonulin levels as an intestinal permeability marker in autistic subjects. *The Journal of pediatrics*. 2017;188:240-4.
180. Özyurt G, Öztürk Y, Appak YÇ, Arslan FD, Baran M, Karakoyun İ, vd. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2018;87:138-42.
181. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu WQ, Metz LM, Yong VW. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Mult Scler*. Ekim 2020;26(11):1340-50.
182. Karim A, Iqbal MS, Muhammad T, Ahmad F, Qaisar R. Elevated plasma zonulin and CAF22 are correlated with sarcopenia and functional dependency at various stages of Alzheimer's diseases. *Neuroscience Research*. 2022;184:47-53.
183. Kılıç F, Işık Ü, Demirdağ A, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2020;266:37-42.
184. Galea I. The blood–brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cellular & Molecular*

- Immunology. 2021;18(11):2489-501.
185. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. Aralık 2019;16(1):3.
186. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, vd. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *The Journal of Clinical Investigation* [İnternet]. 2021 [a.yer 02 Mart 2024];131(14). Erişim adresi: https://www.jci.org/articles/view/149633?fbclid=IwAR1_FshmKr1Uci-1WmYfaLjK0v37-nJJ1ZIJVotrF7Bbzj7DWCY9qv9i-c
187. Miranda-Ribera A, Serena G, Liu J, Fasano A, Kingsbury MA, Fiorentino MR. The Zonulin-transgenic mouse displays behavioral alterations ameliorated via depletion of the gut microbiota. *Tissue Barriers*. 03 Temmuz 2022;10(3):2000299.
188. Stuart CM, Varatharaj A, Winberg ME, Galea P, Larsson HB, Cramer SP, vd. Zonulin and blood–brain barrier permeability are dissociated in humans. *Clinical and Translational Medicine* [İnternet]. 2022 [a.yer 02 Mart 2024];12(7). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9270641/>
189. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, vd. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 29 Eylül 2009;106(39):16799-804.
190. McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research Reviews*. 2000;31(2-3):130-7.
191. Wei J, Hemmings GP. Gene, gut and schizophrenia: The meeting point for the gene–environment interaction in developing schizophrenia. *Medical hypotheses*. 2005;64(3):547-52.
192. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2016;173(3):200-12.
193. Boschetti E, Caio G, Cervellati C, Costanzini A, Rosta V, Caputo F, vd. Serum zonulin levels are increased in Alzheimer’s disease but not in vascular dementia. *Aging Clin Exp Res*. 19 Haziran 2023;35(9):1835-43.
194. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(1):21-32.
195. Thaker GK. Schizophrenia endophenotypes as treatment targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Eylül 2007;11(9):1189-206.
196. Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A. Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğindeki sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımların yeri. *Türk Psikiyatri Derg*. 2004;15:125-37.
197. Siever LJ, Gunderson JG. The search for a schizotypal personality: Historical origins and current status. *Comprehensive Psychiatry*. 01 Mayıs 1983;24(3):199-212.
198. Squires-Wheeler E, Skodol AE, Bassett A, Erlenmeyer-Kimling L. DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder, and normal control parents. *Journal of Psychiatric Research*. 01 Ocak 1989;23(3):229-39.

199. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. A multivariate perspective on schizotypy and familial association with schizophrenia: A review. *Clin Psychol Rev.* Kasım 2011;31(7):1169-82.
200. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, vd. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin.* 2007;33(1):49-68.
201. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia bulletin.* 2007;33(1):69-94.
202. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2008;11(Supp: 4):12-9.
203. Martin LF, Hall MH, Ross RG, Zerbe G, Freedman R, Olincy A. Physiology of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder. *AJP.* Aralık 2007;164(12):1900-6.
204. Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, Picchioni M, Ettinger U, Bramon E, vd. Heritability and Reliability of P300, P50 and Duration Mismatch Negativity. *Behav Genet.* 10 Ekim 2006;36(6):845-57.
205. Van Der Stelt O, Belger A. Application of Electroencephalography to the Study of Cognitive and Brain Functions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 15 Mart 2007;33(4):955-70.
206. Calkins ME, Iacono WG. Eye movement dysfunction in schizophrenia: A heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):72-6.
207. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research.* 2004;72(1):29-39.
208. Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J, Dragović M, Howell S, Michie PT, vd. Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *The American Journal of Human Genetics.* 2005;77(3):468-76.
209. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, vd. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia bulletin.* 2006;32(3):507-24.
210. Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M, Palmer CGS, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist J, vd. Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *American J of Med Genetics Pt B.* Ocak 2003;116B(1):8-16.
211. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods.* Mayıs 2007;39(2):175-91.
212. First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. [İnternet]. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2016 [a.yer 05 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://psycnet.apa.org/record/2016-15667-000>
213. Elbir M, Alp Topbaş O, Bayad S, Kocabaş T, Topak Z, Çetin Ş, vd. Adaptation and reliability

- of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. 2019 [a.yer 05 Mart 2024]; Erişim adresi: <https://gcris.pau.edu.tr/handle/11499/30455>
214. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry*. Aralık 2010;9(1):20.
 215. Ventura J, Reise SP, Keefe RS, Baade LE, Gold JM, Green MF, vd. The Cognitive Assessment Interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition. *Schizophrenia research*. 2010;121(1-3):24-31.
 216. Bosgelmez S, Yildiz M, Yazici E, Inan E, Turgut C, Karabulut U, vd. Reliability and Validity of The Turkish Version of Cognitive Assessment Interview (CAI-TR). *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. Aralık 2015;25(4):365-80.
 217. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardisation. *The British Journal of Psychiatry*. 1989;155(S7):59-65.
 218. Kostakoglu A, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Turk Psikoloji Dergisi* [İnternet]. 1999 [a.yer 05 Mart 2024];14(44). Erişim adresi: <https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/cd5f82fd-b713-4bfb-a365-5135890877d0/reliability-and-validity-of-the-turkish-version-of-the-positive-and-negative-syndrome-scale-panss>
 219. Büyüköztürk Ş. Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. Pegem Atıf İndeksi. 2018;001-214.
 220. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. Mart 2017;18(3):582.
 221. Ohi K, Nishizawa D, Shimada T, Kataoka Y, Hasegawa J, Shioiri T, vd. Polygenetic Risk Scores for Major Psychiatric Disorders Among Schizophrenia Patients, Their First-Degree Relatives, and Healthy Participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 21 Nisan 2020;23(3):157-64.
 222. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychological Medicine*. Şubat 2010;40(2):201-10.
 223. Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychological Medicine*. Mart 1997;27(2):411-9.
 224. De Leon J. Smoking and Vulnerability for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 01 Ocak 1996;22(3):405-9.
 225. Vermeulen J, Schirmbeck F, Blankers M, Van Tricht M, Van Den Brink W, De Haan L, vd. Smoking, symptoms, and quality of life in patients with psychosis, siblings, and healthy controls: a prospective, longitudinal cohort study. *The Lancet Psychiatry*. Ocak 2019;6(1):25-34.

226. Ferchiou A, Szöke A, Laguerre A, Méary A, Leboyer M, Schürhoff F. Exploring the relationships between tobacco smoking and schizophrenia in first-degree relatives. *Psychiatry Research*. Aralık 2012;200(2-3):674-8.
227. Kane JM, Correll CU. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2016;73(3):187-8.
228. Meltzer HY, McGurk SR. The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 01 Ocak 1999;25(2):233-56.
229. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 01 Eylül 1994;55 Suppl B:82-7.
230. Samara M, Leucht S. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2017;210(4):299-299.
231. Topolov MK, Getova DP. Cognitive Impairment in Schizophrenia, Neurotransmitters and the New Atypical Antipsychotic Aripiprazole. *Folia Medica*. 01 Mart 2016;58(1):12-8.
232. Riedel M, Spellmann I, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Ceroveckí A, vd. Effect of Aripiprazole on Cognition in the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. Mart 2010;43(02):50-7.
233. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, vd. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *Journal of Psychiatric Research*. 01 Haziran 2012;46(6):757-61.
234. Garcia-Portilla M, Llorca PM, Maina G, Bozikas V, Devrimci-Ozguven H, Kim SW, vd. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 25 Mayıs 2020;10:204512532092634.
235. Schreiner A, Adamssoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Nezanov NG, vd. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. Aralık 2015;169(1-3):393-9.
236. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*. 2016;10(5):365-77.
237. Castillo EG, Stroup TS. Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics: a clinical perspective: Table 1. *Evid Based Mental Health*. Mayıs 2015;18(2):36-9.
238. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. Upregulation of the Intestinal Paracellular Pathway with Breakdown of Tight and Adherens Junctions in Deficit Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. Ekim 2019;56(10):7056-73.
239. Gokulakrishnan K, Nikhil J, VS S, Holla B, Thirumoorthy C, Sandhya N, vd. Altered Intestinal Permeability Biomarkers in Schizophrenia: A Possible Link with Subclinical Inflammation. *Annals of Neurosciences*. 01 Nisan 2022;29(2-3):151-8.
240. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*. Nisan 2009;109(1-3):24-37.

241. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 07 Aralık 2006;33(1):21-32.
242. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong Q yong. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Mayıs 2010;34(6):889-96.
243. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS, vd. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*. Ağustos 2007;94(1-3):64-73.
244. Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE, vd. Relative Risk of Neurological Signs in Siblings of Patients With Schizophrenia. *AJP*. Kasım 2001;158(11):1827-34.
245. Sail DB, Babhulkar S, Mishra NH, Kadam K, Phutane PV, Nema AK, vd. A comparative study on neurological soft signs in patients suffering from schizophrenia, their first-degree relatives and healthy control. *Telangana Journal of Psychiatry*. Aralık 2021;7(2):105.
246. Karakuła-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, Dzikowska I, Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 30 Ağustos 2016;50(4):747-60.
247. Boncuk Ulaş S, Güzey Aras Y, Irmak Gözükar S, Acar T, Acar BA. Correlates of Zonulin and Claudin-5, markers of intestinal and brain endothelial permeability, in Parkinson's Disease: A pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 01 Mayıs 2023;110:105361.
248. Llorens S, Nava E, Muñoz-López M, Sánchez-Larsen Á, Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Front Immunol [Internet]*. 26 Nisan 2021 [a.yer 01 Nisan 2024];12.

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Melih Mustafa SEDEF
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Telefon numarası	-
E-posta adresi	-

II- Eğitim Bilgileri

2023-Halen	Psikiyatri	T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi
2020-2023	Psikiyatri	SBÜ Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi
2011-2018	Tıp Fakültesi	Hacettepe Üniversitesi Yüksek Öğretim
2007-2011	Lise	Ankara Atatürk Anadolu Lisesi Orta Öğretim
1999-2007	İlköğretim	Ankara 19 Mayıs İlköğretim Okulu İlköğretim

III- İş Tecrübesine Ait Bilgiler

2018-2019	Sarıkaya İlçe Sağlık Müdürlüğü	Pratisyen Tabip
2019-2019	SBÜ Ankara Gülhane EAH Üroloji Kliniği	Asistan Tabip
2019-2020	Sarıkaya İlçe Sağlık Müdürlüğü	Pratisyen Tabip
2020-2023	Ankara Dışkapı Y.B. EAH Psikiyatri Kliniği	Asistan Tabip
2023-Halen	Ankara E.Ş.H. Psikiyatri Kliniği	Asistan Tabip

IV- Üye Olduğu Kuruluşlar

2020-	Türk Psikiyatri Derneği
2020-	Bilişsel Davranışçı Terapi Derneği

v- Bilimsel Etkinlikler ve Aldığı Kurslar

Bilişsel Davranışçı Terapi Temel Eğitimi	2020	Katılımcı
57. Ulusal Psikiyatri Kongresi	2021	Katılımcı
CETAD, Cinsel Terapi Temel Eğitimi	2021	Katılımcı
İnteraktif Psikiyatri Eğitim Kongresi (İPEK)	2023	Katılımcı
14. Uluslar Arası Psikofarmakoloji Kongresi(ICP 14th)	2023	Katılımcı
15. Uluslar Arası Psikofarmakoloji Kongresi(ICP 15th)	2024	Katılımcı

10. EKLER

EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Tarih:

Hasta No:

Cep telefonu:

Ev telefonu:

Sosyodemografik Özellikler:

Lütfen size uygun olan kutucuğu işaretleyiniz ya da boşlukları doldurunuz.

Genel Bilgiler:

Cinsiyetiniz

☐ Kadın

☐ Erkek

Medeni durumunuz

☐ Bekâr

☐ Evli

☐ Boşanmış

☐ Dul/Eşi vefat etmiş

Doğum Tarihiniz(Ay/Yıl):. /

Eğitim durumu

☐ Okula gitmedim/okur-yazar değilim

☐ Okula gitmedim /okur-yazarım

☐ İlkokul mezunuyum

☐ Ortaokul mezunuyum

☐ Lise mezunuyum

☐ Yüksekokul mezunuyum (2 yıllık)

☐ Üniversite mezunuyum (4 yıl ve üzeri)

Çalışma durumu

☐ İşsizim

☐ Öğrenciyim

☐ Ev hanımıyım/Çalışmıyorum

☐ İşçiyim

☐ Memurum

☐ Emekliyim

Gelir Düzeyi (Ailenin toplam gelir düzeyi-ayda)

☐ 12000 TL'den az

☐ 12000-30000TL

☐ 30000 TL ve üzeri

Yaşadığınız Yer
o Şehir Merkezi
o İlçe
o Köy

Birlikte yaşadığınız kişiler
o Yalnız
o Anne ve/veya babamla
o Eşimle/partnerimle
o Arkadaşlarımla
o Çocuklarımla

Kilonuz:.....

Boyunuz:.....

Aileye İlişkin Bilgiler :

Kardeş sayısı
o Yok
o 1
o 2
o 3
o 4
o 5 ve üstü (---)

Ailenizde kronik (uzun süreli) bedensel bir hastalığı olan ve ilaç kullanan birey var mı?
o Evet
o Hangi hastalık..... (isimlerini yazınız)
o İlaç..... (isimlerini yazınız)
o Hayır

Ailenizde Psikiyatrik bir hastalığı olan ve ilaç kullanan birey var mı?
o Evet
o Hangi hastalık..... (isimlerini yazınız)
o İlaç..... (isimlerini yazınız)
o Hayır

Klinik Özellikler:

Psikiyatrik hastalığınız nedeniyle tedavi kullanıyor musunuz?
o Evet
o Hangi hastalık..... (isimlerini yazınız)
o İlaç..... (isimlerini yazınız)
o Hayır

Sigara Kullanır mısınız?
o Evet
o Günde kaç tane.....
o Hayır

Alkol Kullanır mısınız?

- ☐ Evet
- ☐ Günde ne kadar.....
- ☐ Hayır

Hiç alkol-sigara dışı madde kullanımınız var mı? (esrar, eroin, kokain, hap, tiner, bally .. gibi)

- ☐ Evet
- ☐ Ne kullanıyorsunuz/kullandınız ?(açıklayınız)
- ☐ Geçmişte kullandıysanız, kaç yaşındaydınız?.....
- ☐ Günde ne kadar?.....
- ☐ Hayır

Geçmişte veya şu anda kronik (uzun süreli) bedensel bir hastalığınız ve kullandığınız ilaç oldu mu/ var mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hangi hastalık..... (isimlerini yazınız)
- ☐ İlaç..... (isimlerini yazınız)
- ☐ Hayır

İşitme kaybınız var mı?

- ☐ Var
- ☐ Yok

Geçmişte veya şu anda sindirim sisteminizi etkileyen bir hastalığınız ve/veya rahatsızlığınız var mı?

- ☐ Var
- ☐ Yok

EK-2.GLOBAL İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(GAF)

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS) 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 değerlendirilmeyiniz.

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 başkalarınca 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 iyibir 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 yada 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-3.BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(BDG,CAI-TR)

BDG

BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ

Joseph Ventura, Robert Bilder, Steve Reise, and
Richard Keefe
University of California, Los Angeles, Semel Institute
for Neuroscience and Human Behavior,Duke
University, Durham, North Carolina

Genel Bilgiler	
HASTA ile ilgili alanlar	
Hasta	
Gözlem / Değerlendirme	
Görünüm – genel temizlik, giyim (giyimin mevsime uygunluğu, düzgünlüğü, renk uyumu, ilikli olup olmaması, bağcıkları vb).	Not alın:
Tüm bilgi kaynaklarını kullanın.	Kaynakları kaydedin:
Tedavi uyumu	
İlaçlarını önerildiği şekilde uygun doz ve uygun zamanda alıyor mu?	
İlaç Değişimleri.	
Genel yönelim	
Zaman (gün, yıl, tarih), yer (şehir, ilçe-mahalle-semt, klinik), kişi.	
Hastanın kiminle ve nerede yaşadığını tanımlayın.	
Hastanın psikotik belirtileri var mı? Örn. Varsanılar.	Lütfen tanımlayın:
Hastanın yazı yazmak için hangi elini baskın olarak	

kullandığını belirtiniz.		
Hastaya bilgi veren kişi ile ilişkisini sorunuz.		
Haftada kaç saat birlikte zaman geçirirler?	Bilgiyi kaydedin:	
HASTA ve BİLGİVEREN ile ilgili alanlar		
	Hasta	Yakını
İlişkili öykü		
Yakın zamandaki klinik durumlar, hastanın diğer hastalıkları, önemli toplumsal ya da kişisel olaylar. Klinik durumdaki belirgin dalgalanmalar (Kontrol değerlendirmesi için :İlk görüşmeden sonraki klinik durumlar).		
Nüfus Bilgileri		
xEğitim düzeyi (Yıl)		
Meslek / Öğrencilik durumu		
Doğum tarihi		
Görüşmenin Süresi	Dakika olarak kaydedin:	Dakika olarak kaydedin:
Notları kaydedin		

ALAN: İşlem belleği									
1. Yeni öğrenilen sözel bilgileri kısa sürede akılda tutmada güçlük çekme (anlık kullanıma yetecek kadar)									
Yeni tanıştığınız insanların isimlerini hatırlamakta zorluk çeker misiniz? Size söylenen telefon numaralarını tekrar etmekte sorun yaşar mısınız? Doktorunuzun görüşme sırasında söylediklerini hatırlamakta sorun yaşar mısınız? Bilgileri hatırlamak için bir yere yazma gereksinimi duyar mısınız? Bir toplantıya gittiniz, beş kişiyle yeni tanıştınız, bu kişilerin isimlerini duyduktan kısa bir süre sonra bu isimlerden kaç tanesini hatırlayabilirsiniz? Hatırlayamadıklarınız varsa: Bu isimleri hatırlamanız için kaç kere daha tekrarlanması gerekir? Bir numarayı öğrenmek için 118'ni aradığınızda, söylenen numarayı aklınızda tutabilir misiniz?									
Hasta örneği					Yakının örneği				
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7					Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7				
					Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7				
2. Zihinsel işlem ya da hesaplamaları "anında" yapmada güçlük çekme									
Alış veriş yaparken beklediğiniz para üstünü hesaplama konusunda güçlük yaşar mısınız? Kredi kartı hesabını ya da faturaları öderken rakamlarınızda tutmakla ilgili sorun yaşar mısınız? (Hatırlatma: Hasta faturaları kendisi ödemiyorsa nedenini sorun. Eğer hasta, bu tür işleri annesinin yaptığını söylerse, ödemeyi siz yapıyor olsaydınız sayıları aklınızda tutabilir miydiniz? şeklinde sorulabilir.)									
Hasta örneği					Yakının örneği				
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7					Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7				
					Görüşmeci YB 1 2 3 4 6 7 5				

ALAN: Dikkat / Uyanıklık									
3. Dikkati sürdürmede (yoğunlaşmada) sorun yaşama (Dikkat dağıtan bir durum olmaksızın)									
Dikkatinizi sürdürmede sorun yaşar mısınız? Sıklıkla ara verir misiniz? Televizyon izlerken, radyo dinlerken ya da bir metin okurken dikkatinizi vermekte sorun yaşar mısınız? (Okuma / dinleme / tüm makale / bölüm / programı bitirecek kadar) Bir yazı okuduktan ya da film izledikten sonra ne okuduğunuzu/izlediğinizi hatırlayabiliyor ya da başkaları ile bunları tartışabiliyor musunuz? Az önce okuduğunuz yazıyı/ izlediğiniz televizyon yayını unuttuğunuz oluyor mu?									
Hasta örneği					Yakının örneği				
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7					Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7				
					Görüşmeci YB 1 2 3 4 6 7 5				
4. Bir konu üzerine odaklanmada güçlük çekme (Eğer ortada dikkat dağıtan belirgin bir durum yoksa)									
Markette ihtiyacınız olan şeyi bulmakta sorun yaşar mısınız? Yönlendirme işaretlerine bakarak yolunuzu bulmakta zorluk çekersiniz? Hatırlatma: Hastaya hastanede tabelalara bakarak gideceği yeri bulmada sorun yaşayıp yaşamadığını sorduğunuzda hasta bu hastaneyi zaten çok iyibildiğini söylüyorsa, hastaya eğer ilk defa gittiği bir hastanede olsaydı gideceği yeri bulmada sorun yaşayıp yaşamayacağı sorulabilir.									
Hasta örneği					Yakının örneği				
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7					Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7				
					Görüşmeci YB 1 2 3 4 6 7 5				

ŞİDDET DERECELENDİRMESİ			
YB= Derecelendirmeye uygundeğil ya da yetersiz bilgi	1. Normal, bozukluk yok	2. En düşük düzeyde bilişselbozulma, fakat işlevsellik genellikle olağan	3. İşlevsellik üzerinde biraz etkili olan hafif düzeyde bilişselbozulma
4. İşlevsellik üzerinde belirgin etkili olan orta dereceli bilişselbozulma	5. Günlük işlevselliği etkileyecek düzeyde ciddi bilişsel bozulma	6. Bağırsız yaşamayı engelleyecek düzeyde ağır bilişsel bozulma	7. Kişinin kendisine ya da başkalarına zarar verecek düzeyde bilişsel bozulma

ALAN: Sözel öğrenme ve bellek
5. Sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamada sorun yaşama

Yönergeleri ya da önemli bilgileri öğrenme ve daha sonra hatırlamada sorun yaşar mısınız (Ör: ilaçların isimleri)? Tanıştıktan sonra insanların isimlerini öğrenme ve hatırlamada sorun yaşar mısınız? Hatırlamak için bazı şeyleri yazmaya gerekisinim duyar mısınız? Biryere yazmazsanız ne olur? Yazdığınız halde başkalarının yardımına gerekisinim duyduğunuz olur mu?																	
Hasta örneği						Yakının örneği											
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7						Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7						Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7					
6. Son zamanlardaki olayları anımsamada güçlük yaşama																	
Başkalarının size yaşanmış olayları hatırlatmasına gerekisinim duyduğunuz olur mu? Bir akşam önce ne yediğinizi anımsıyor musunuz? Son günlerdeki haberler hakkında bilgi verebilir misiniz? Son günlerde yaptığınız bir etkinlik varsa, bilgi verebilir misiniz?																	
Hasta örneği						Yakının örneği											
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7						Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7						Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7					
ALAN: Akıl yürütme ve sorun çözme																	
7. Gerekliğinde farklı planlar geliştirme konusunda esnekliğin olmaması																	
Planlarınız bozulduğunda yeni seçenekler üretmede zorluk çeker misiniz? (Ör: 0 gün mutlaka halletmeniz gereken bir iş için düzenli olarak kullandığınız ulaşım aracı yoksa ya da genellikle gittiğiniz mağaza kapalıysa ne yaparsınız?) NOT: Hastanın eve döneceğini söylemesi durumunda bunun, seçenek oluşturma yetisindeki bozuluktan mı yoksa yoksunluk belirtilerinden mikaynaklandığının ayırt edilmesi gerekir.																	
Hasta örneği						Yakının örneği											
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7						Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7						Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7					
8. Çözümüne yönelik karar verme durumlarında sorun yaşama																	
Eğer... (elektrikler kesilirse... anahtar evde unutursanız... lavabo tıkanırsa... ampul patlarsa...) ne yaparsınız? Hatırlatma: "Yöneticiyi/çilingiri/tamirciyi/elektrikçiye çağırırım, ararım" yanıtı "Yöneticiye/çilingire/tamirciye/elektrikçiye ulaşamazsanız ne yaparsınız?" şeklinde devam ettirilmelidir.																	
Hasta örneği						Yakının örneği											
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7						Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7						Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7					

ŞİDDET DERECELENDİRMESİ			
YB= Derecelendirmeye uygundeğil ya da yetersiz bilgi	1. Normal, bozukluk yok	2. En düşük düzeyde bilişsel bozulma, fakat işlevsellik genellikle olağan	3. İşlevsellik üzerinde biraz etkili olan hafif düzeyde bilişsel bozulma
4. İşlevsellik üzerinde belirgin etkili olan orta dereceli bilişsel bozulma	5. Günlük işlevselliği etkileyecek düzeyde ciddi bilişsel bozulma	6. Bağımsız yaşamayı engelleyecek düzeyde ağır bilişsel bozulma	7. Kişinin kendisine ya da başkalarına zarar verecek düzeyde bilişsel bozulma
ALAN: İşlem yapma hızı			
9. Görevleri yapma hızında düşme			

Yaptığınız işlerin olması gerekenden daha uzun sürdüğünü düşünür müsünüz (Ör: yemek yapma, alış veriş yapma, eşyaları düzenleme, yönergeleri okuma)?
 Hatırlatma: Hastanın kendi işlem yapma hızı hakkında içgörüsü yoksa bir başkasının (örn: annesinin) hastanın işleri bitirmede yavaş olduğundan şikayet edip etmediği sorulabilir.

Hasta örneği		Yakının örneği	
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7	Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7	Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7	

ALAN: Toplumsal biliş

10. Başkalarının niyet ve bakış açılarını anlamakta zorluk çekme

Diğer insanların düşünce ve niyetlerini anlamakta zorluk çeker misiniz? Yüz ifadelerinden, ses tonlarından ya da davranışlarından o kişilerin niyetlerini ya da duygularını anlayabilir misiniz? Siz konuşurken karşıdaki kişi saatine bakarsa, onun ne hissettiğini düşünürsünüz?

Hasta örneği		Yakının örneği	
Hasta YB 1 2 3 4 5 6 7	Yakını YB 1 2 3 4 5 6 7	Görüşmeci YB 1 2 3 4 5 6 7	

ŞİDDET DERECELENDİRMESİ			
YB= Derecelendirmeye uygundeğil ya da yetersiz bilgi	1. Normal, bozukluk yok	2. En düşük düzeyde bilişsel bozulma, fakat işlevsellik genellikle olağan	3. İşlevsellik üzerinde biraz etkili olan hafif düzeyde bilişsel bozulma
4. İşlevsellik üzerinde belirgin etkili olan orta dereceli bilişsel bozulma	5. Günlük işlevselliği etkileyecek düzeyde ciddi bilişsel bozulma	6. Bağımsız yaşamayı engelleyecek düzeyde ağır bilişsel bozulma	7. Kişinin kendisine ya da başkalarına zarar verecek düzeyde bilişsel bozulma

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL KLİNİK İZLENİMİ

Bu hasta için toplanan tüm bilgileri göz önüne alarak bilişsel işlevsellik alanlarının günlük yaşamı nasıl etkilediğini günlük işlevlerini yerine getiren herhangi biri ile karşılaştırarak bilişsel bozulmanın genel şiddetini derecelendirin, bu kişi bilişsel olarak nasıl etkilendi? (Bir şıkla işaretleyin)

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - HASTA GÖRÜŞMESİNDEN

YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - YAKINIYLA YAPILAN GÖRÜŞMEDEN

YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - GÖRÜŞMECİNİN KARARI

YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

EK-4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ(PANSS)

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı arasına etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasına düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş **veya** çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör:çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılabilir olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör:kelime salatası veya mutizm).

P3. VARSANILAR:

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin

veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı sözkonusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar siktir ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Hastada heran birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya

kendini övme vardır.

4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkuvar nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçektışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur, **veya** tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir **veya** kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

6 AĞIR: İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasına olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir **veya** sınırlıdır.

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

6 AĞIR: İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte **veya** diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde “künttür”.

6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya “heykel gibi” bir ifade içindedir.

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve arasıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmemektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmecisiyle yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entellektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara

mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sosyal aktivitelere arasıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır söz konusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, arasıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendibaşına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlütür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesneleri en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyreder. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim taktik kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sık düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hakketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılamaz.

6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır

cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

G4. GERGINLİK:

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sinirli bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik veya vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir veya kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

5 ORTA/AĞIR: Arasıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir veya uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı veya uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler veya doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak

çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

6. AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamayla ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum bir çok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabileceği üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

5 ORTA/AĞIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.

6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir

7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.

5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır.

Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulunduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

G 11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Arasına dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

6 AĞIR: İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini **veya** hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlamada bozukluk vardır.

4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir **veya** varolan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplulardan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrısız düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunu farkında değildir.

6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez;

uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulumu gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

4 ORTA: Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

5 ORTA/AĞIR: Irade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

7 ÇOK AĞIR: Iradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Arasına tehditkar, tahripkar olabilir veya dövüşle karşılaşmaya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla içiçedir. Boş bakışlar, kendikendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendikendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varılanlara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gerektiğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.

4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir **veya** anksiyete, şüphencilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendikendine geçirmeye meyillidir.

6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olabildiğince uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

Pozitif Puan:

Negatif Puan:

Genel Puan:

Toplam Puan:

