



**T.C. Slık Bilimleri Üniversitesi
Konya Slık Uygulama ve Araştırma Merkezi**

**BEYHEKİM Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği**

**DEPRESYON TANISI KONULAN şİZOFRENİ HASTALARINDA
EKLENEN ANTİDEPRESAN İLAÇ TEDAVİSİNİN DEPRESİF
BELİRTİLER VE BİLİşSEL İşLEVLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Emine nal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2024



**T.C. Slık Bilimleri Üniversitesi
Konya Slık Uygulama ve Araştırma Merkezi**

**BEYHEKİM Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği**

**DEPRESYON TANISI KONULAN şİZOFRENİ HASTALARINDA
EKLENEN ANTİDEPRESAN İLAÇ TEDAVİSİNİN DEPRESİF
BELİRTİLER VE BİLİşSEL İşLEVLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Emine nal

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Bilge etin İlhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Doç. Dr. İkbâl İnanlı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Uzm. Öğr. Üyesi Dr. Bilge Çetin İhan'a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı Doç.Dr. Medine Gıynaş Ayhan'a, Doç. Dr. İsmet Esra Çiçek'e, Doç. Dr. Erdiñ Çiçek'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği uzmanlarına,

Eğitimime olan kıymetli katkılarından dolayı Doç. Dr. Faruk Ömer Odabaş'a ve Prof. Dr. Serhat Türkoğlu'na,

Desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği asistanlarına özellikle Merve Sivri, Emre Aykut, Özge Değerli'ye,

Eğitim hayatımın başından beri yanımda olan sevgili aileme özellikle canım teyzeme, canım dayıma ve canım kardeşim Melih'e,

Sevgisini, desteğini her zaman hissettiğim yıllardır her zaman yanımda olan ve bana ikinci bir aile olan canım dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İçindekiler Tablosu

TIPTA UZMANLIK TEZİ.....	I
TIPTA UZMANLIK TEZİ.....	II
TEŞEKKÜR.....	I
SİMGE VE KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. ŞİZOFRENİ	2
2.1.1.TANIMI.....	2
2.1.2. TARİHÇE	3
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.4. ETYOLOJİ.....	4
Genetik	4
Perinatal ve Çevresel Faktörler.....	4
İnflamasyon	5
Biyokimyasal Faktörler	5
Beyinde Yapısal, Metabolik ve Endokrinolojik Değişiklikler	7
2.1.5 KLİNİK BULGULAR	7
2.1.6. GİDİŞ VE SONLANIM	8
2.2. ŞİZOFRENİDE DEPRESYON	9
2.3. ŞİZOFRENİDE İNTİHAR	10
2.4. DEPRESYONDA BİLİŞSEL İŞLEVLER	11
2.5. ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLER	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	15
3.2.ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	16
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu	16
3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	17
3.2.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇSDÖ).....	17
3.2.4. Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI).....	17
3.2.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS).....	17
3.2.6. İştisel ve Sözel Öğrenme Testi (İSÖT).....	18
3.2.7. İz Sürme Testi (İST)	18
3.2.8. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19

4.BULGULAR.....	21
4.1. SOYODEMOGRAFİK VERİLER.....	21
4.2. KLİNİK VERİLER	24
4.3. KULLANILAN ÖLÇEK PUANLARI.....	29
4.4. DEPRESYON TANISI KONULDUĞU ANDA VE ANTİDEPRESAN TEDAVİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARININ KORELASYON KARŞILAŞTIRILMASI.....	33
4.5. DEPRESYON TANISI KONULDUĞU ANDA VE ANTİDEPRESAN TEDAVİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARININ REGRESYON ANALİZLERİ.....	41
5.TARTIŞMA	46
5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	48
5.2. Klinik Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi	53
5.3. Bilişsel Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi.....	56
5.4. Depresyon Tanısı Konulduğu Anda ve Antidepresan Tedavi Sonrası Ölçek Puanlarının Korelasyon Değerlendirilmesi.....	59
5.5 Depresyon Tanısı Konulduğu Anda ve Antidepresan Tedavi Sonrası Ölçek Puanlarının Regresyon Analizleri	62
6. SONUÇLAR.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67

SİMGE VE KISALTMALAR

CB1: Kannabinoid Reseptörü 1

CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği

CGI-I: Klinik Global İzlenim Ölçeği – İyileşme Alt Ölçeği

CGI-S: Klinik Global İzlenim Ölçeği – Hastalık Şiddeti Alt Ölçeği

CYP: Sitokrom P450 Enzim Sistemi

CÇDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

DNA: Dioksiribonükleik Asit

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması

EKT: Elektrokonvulzif Tedavi

EPS: Ekstra Piramidal Sistem Semptomları

GABA: Gamaaminobütirik Asit

GAS: Global Değerlendirme Ölçeği

İSÖT: İşitsel Sözel Öğrenme Testi

İST: İz Sürme Testi

İÖÖ: İntihar Olasılığı Ölçeği

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

NMDA: N-metil-D-aspartat

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive And Negative Syndrome Scale)

PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin Pozitif Belirtiler Alt Ölçeği

PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin Negatif Belirtiler Alt Ölçeği

PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği

PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin Toplam Puanı

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SNRI: Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörü

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TCA: Trisiklik Antidepresan

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

UEP: Uzun Etkili Antipsikotik

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	22
Tablo - 2 Hastaların Klinik Özellikleri	25
Tablo - 3.....	28
Tablo - 4Klinik Kullanılan Ölçek Puanları.....	30
Tablo - 5 Kullanılan Bilişsel Ölçek Puanları	32
Tablo - 6 Vortiksetin ve Diğer Antidepresanlar Arası Korelasyon	33
Tablo - 7 Tanı konulduğu anda ve 6 hafta sonrasında yaş, şizofreni başlangıç yaşı ve tanı konulma yaşı arasındaki korelasyon analizi.....	36
Tablo - 8 Depresyon tanısı konulduğu anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonra hastanede yatış sayısına göre ölçekleri karşılaştırılması	38
Tablo - 9 Ölçek Puan Farklarının Korelasyonu	40
Tablo - 10 PANNS genel psikopatoloji (azalma)	41
Tablo - 11 PANNS toplam (azalma)	41
Tablo - 12 CŞDÖ (azalma).....	42
Tablo - 13 CGI hastalık şiddeti (azalma)	42
Tablo - 14 GAS (artış).....	43
Tablo - 15 İSÖT A1 (artış).....	43
Tablo - 16 İSÖT A7	44
Tablo - 17 Toplam Doğru (Artış)	44
Tablo - 18 İz Sürme Testi B saniye (azalma)	45
Tablo - 19 İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk (azalma)	45
Tablo - 20 İntihar Olasılığı Ölçeği Kendini Olumsuz Değerlendirme (azalma).....	46
Tablo - 21 İntihar Olasılığı Ölçeği Toplam (azalma)	46

ÖZET

AMAC: Şizofreni hastalığı algılamada bozulma, düşüncede bozulma, afektif ifadelerde azalma, sosyal iletişimde azalma, davranışlarda bozulma ve nörobilişsel bozulma ile seyreden, aslında pek çok bozukluğun içinde olduğu bir hastalık kümesidir. Hastalığın başlangıcı ve ilerleyişinde hastalar pek çok zorlanma ve bunun getirdiği sıkıntılarla mücadele etmek durumunda kalırlar. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve işlevsellikte azalma klinisyenlerin pek etkin olamadığı ve hemen tüm hastalarda farklı derecelerde de olsa gözlenen bir durumdur. İlk semptomların ortaya çıkmasından sonra hayatlarının herhangi bir döneminde, şizofreni hastalarının kliniğine depresyonun eklenmesi sık rastlanan bir komorbiditedir. Gerek şizofreninin doğası gereği gerek depresyonun eklenmesi ile artabilen bilişsel bozulma hastaların hayat kalitesi üzerinde ciddi etkisi olan bir durumdur. Çalışmamızda klinik görüşme esnasında depresyon ek tanısı alan hastaların değerlendirilmesi ve tedavi düzenlenmesi sonrası durumlarında değişmeyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamıza, şizofreni tanısı ile takip edilen, klinik değerlendirme sırasında depresyon tanısı alan ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nden (CŞDÖ) 11 ve üzeri puan alan 53 hasta dahil edildi. Hastalara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ), İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (İSÖT) ve İz Sürme Testi A/B (İST A/B) uygulanmıştır. Hastalar 6 hafta (42 gün) takip edildi ve 42. günde PANSS, CŞDÖ, CGI, GAS, İÖÖ, İSÖT ve İST A/B ölçekleri çalışma kriterlerine uyum sağlayabilen 40 hastaya tekrar uygulandı. Başlangıç ve sondaki veriler değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın ve çalışmayı tamamlayan 40 hastanın verileri incelendiğinde, klinik ölçek puanları depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi aldıktan sonrası karşılaştırıldığında; ilk görüşmede PANSS toplam puanı $82,63 \pm 17,26$, PANSS pozitif puanı $18,3 \pm 4,6$, PANSS negatif puanı $20,9 \pm 5,1$ ve PANSS genel psikopatoloji puanı ise $43,3 \pm 8,8$ olarak bulunmuştur. Antidepresan tedavi sonrası PANSS toplam puanı $62,3 \pm 14,8$, PANSS pozitif puanı $12,9 \pm 4,1$, PANSS negatif puanı $17,1 \pm 4,4$ ve PANSS genel psikopatoloji puanı ise $32,3 \pm 7,7$ olarak bulunmuştur. ($p < 0,05$) Depresyon tanısı aldıkları zamanda Calgary Şizofrenide Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (CŞDÖ) puanı $13,4 \pm 2,4$, antidepresan tedavi sonrasında ise $4,0 \pm 2,2$ olarak saptandı. ($p < 0,05$) Depresyon tanısı aldıkları zamanda İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) toplam puan $77,05 \pm 15,28$, alt ölçeklerden

umutsuzluk $27,73 \pm 6,57$, intihar düşüncesi $13,45 \pm 4,76$, kendini olumsuz değerlendirme $23,05 \pm 5,55$, düşmanlık $12,70 \pm 3,72$ olarak bulundu. Antidepresan tedavi kullanımı sonrası İÖÖ toplam puan $61,20 \pm 11,67$, alt ölçeklerden umutsuzluk $20,83 \pm 5,49$, intihar düşüncesi $10,48 \pm 2,93$, kendini olumsuz değerlendirme $19,23 \pm 4,70$, düşmanlık $10,68 \pm 2,80$ olarak saptandı. ($p < 0,05$) ($p < 0,05$) Bilişsel fonksiyonları değerlendiren İSÖT ve İST A-B testlerinde depresyon tanısı aldıkları anda hastaların İSÖT A1 skoru ortalama 4,0 (2,0), A1-A5 ortalama toplam puanı 32,0 (10,7), İSÖT B1 ortalama puanı 3,0 (1,7), İSÖT A6 ortalama puanı 7,0 (3,0), İSÖT A7 ortalama puanı ise 7,0 (2,7), İSÖT toplam doğru ortalama değeri 49,5 (19,5), toplam yanlış ortalama değeri 1,5 (5,5) olarak saptandı. Antidepresan kullanımları sonrasındaki İSÖT A1 skoru ortalama 6,0 (2,0), hastaların A1-A5 toplam puanı ortalama 39,0 (16,5), İSÖT B1 ortalama puanı 4,0 (2,0), İSÖT A6 ortalama puanı 8,0 (3,0), İSÖT A7 ortalama puanı ise 8,0 (3,0), İSÖT toplam doğru ortalama değeri 58,0 (20,0), toplam yanlış ortalama değeri 1,0 (2,5) olarak saptandı. ($p < 0,005$) Depresyon tanısı aldıkları anda İST-A testi ortalama saniye 84,0 (54,2), İST-B testi ortalama saniye 226,5 (207,2), İST-B-A ortalama değeri ise 131,00 (168,25) olarak saptandı. Hastaların antidepresan tedavi kullandıktan sonra İST-A testi ortalama saniye 62,0 (56,5), İST-B testi ortalama saniye 169,5 (115,2), İST-B-A ortalama değeri ise 97,00 (78,75) olarak saptandı. ($p < 0,005$)

SONUÇ: Çalışmamızda klinik görüşme esnasında depresyon ek tanısı alan hastalar değerlendirilmiş olup, tedavilerine antidepresan ilaç eklenerek kullanımlarından sonra bilişsel fonksiyonlarının birçok ölçek ve alt ölçekle değerlendirilen bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi kısımlarında iyileşme olduğu saptandı. Hastaların şizofreni semptomlarında, genel klinik görünümünde ve depresif semptomlarında iyileşme ve depresyonun en önemli risklerinden birisi olan intihar olasılığının da antidepresan tedavi sonrası azaldığı saptandı. Antidepresan tedavi eklenmesinin, şizofreni hastaları açısından bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeye yardımcı olması umut vadetmektedir. Daha kapsamlı verilere ulaşmak için geniş örneklemli ve daha uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, depresyon, bilişsel fonksiyonlar, intihar

ABSTRACT

OBJECTIVE: Schizophrenia is a cluster of disorders characterized by impaired perception, thought disorder, decreased affective expression, decreased social communication, behavioral disturbances, and neurocognitive impairment. Patients with schizophrenia often face many challenges and struggles in coping with the onset and progression of the illness. Impairment in cognitive functions and decreased functionality are commonly observed in varying degrees in almost all patients, making it difficult for clinicians to effectively intervene. The addition of depression to the clinic of schizophrenia patients at any stage of their lives after the onset of initial symptoms is a common comorbidity. Cognitive impairment, which can increase due to both the nature of schizophrenia and the addition of depression, is a condition that significantly affects the quality of life of patients. In our study, we aimed to examine the changes in patients' conditions after the evaluation and treatment adjustment of those diagnosed with depression during clinical interviews.

METHOD: In our study, 53 patients diagnosed with schizophrenia, who were also diagnosed with depression during clinical assessment and scored 11 or higher on the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), were included. Patients were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI), Global Assessment Scale (GAS), Scale for Suicide Probability (SSP), Auditory-Verbal Learning Test (AVLT), and Trail Making Test A/B (TMT A/B). Patients were followed for 6 weeks (42 days), and on the 42nd day, PANSS, CDSS, CGI, GAS, SSP, AVLT, and TMT A/B scales were re-administered to 40 patients who met the study criteria. Data from the baseline and final assessments were evaluated.

RESULTS: When the data of 53 patients included in the study and 40 patients who completed the study were examined, it was found that; the PANSS total score at the initial assessment was 82.63 ± 17.26 , PANSS positive score was 18.3 ± 4.6 , PANSS negative score was 20.9 ± 5.1 , and PANSS general psychopathology score was 43.3 ± 8.8 . After antidepressant treatment, the PANSS total score was found to be 62.3 ± 14.8 , PANSS positive score was 12.9 ± 4.1 , PANSS negative score was 17.1 ± 4.4 , and PANSS general psychopathology score was 32.3 ± 7.7 ($p < 0.05$). The Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) score at the time of depression diagnosis was 13.4 ± 2.4 , and after antidepressant treatment it was found to

be 4.0 ± 2.2 ($p < 0.05$). At the time of diagnosis of depression, The Suicide Probability Scale (SPS) total score was found to be 77.05 ± 15.28 , with subscale scores of hopelessness at 27.73 ± 6.57 , suicidal ideation at 13.45 ± 4.76 , negative self-evaluation at 23.05 ± 5.55 , and hostility at 12.70 ± 3.72 . After antidepressant treatment, the SPS total score was determined to be 61.20 ± 11.67 , with subscale scores of hopelessness at 20.83 ± 5.49 , suicidal ideation at 10.48 ± 2.93 , negative self-evaluation at 19.23 ± 4.70 , and hostility at 10.68 ± 2.80 ($p < 0.05$). In the cognitive function assessments of AVLT and TMT A-B tests, patients' AVLT A1 score at the time of diagnosis of depression had an average of 4.0 (2.0), A1-A5 average total score of 32.0 (10.7), AVLT B1 average score of 3.0 (1.7), AVLT A6 average score of 7.0 (3.0), AVLT A7 average score of 7.0 (2.7), AVLT total correct average value of 49.5 (19.5), and total incorrect average value of 1.5 (5.5). After antidepressant use, the average AVLT A1 score was found to be 6.0 (2.0), the patients' A1-A5 total score averaged 39.0 (16.5), AVLT B1 averaged 4.0 (2.0), AVLT A6 averaged 8.0 (3.0), AVLT A7 averaged 8.0 (3.0), AVLT total correct average value was 58.0 (20.0), and total incorrect average value was 1.0 (2.5) ($p < 0.005$). When diagnosed with depression, the TMT-A test had an average of 84.0 seconds (54.2), TMT-B test had an average of 226.5 seconds (207.2), and TMT-B-A average value was 131.00 (168.25). After patients used antidepressant treatment, the TMT-A test had an average of 62.0 seconds (56.5), TMT-B test had an average of 169.5 seconds (115.2), and TMT-B-A average value was 97.00 (78.75) ($p < 0.005$).

CONCLUSION: In our study, patients who received an additional diagnosis of depression during clinical interviews were evaluated, and it was found that after adding antidepressant medication to their treatment regimen, there was improvement in various aspects of cognitive function, including memory, attention, and executive functions, assessed with multiple scales and subscales. Improvement was observed in patients' schizophrenia symptoms, overall clinical presentations, and depressive symptoms, and it was found that the likelihood of suicide, one of the most significant risks of depression, decreased after antidepressant treatment. The addition of antidepressant treatment holds promise for improving cognitive function in schizophrenia patients. However, more extensive and longitudinal studies are needed to obtain more comprehensive data.

Key words: Schizophrenia, depression, cognitive functions, su

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; kişinin benlik bilinci ve beyin yapılanmasında kompleks değişikliklere neden olan dikkatte, yürütücü işlevlerde ve belleğin pek çok alanında bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; algılama, duygu ve düşünceyi etkileyen; kronik seyreden, genel doğasında geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde başlayan bir hastalıktır. (1) Şizofrenide açıkça düşünme, duygulanım ve duyguların ifadesi, sosyal durumları algılayarak normal ilişkiler kurabilme kapasitesi, geçmiş olayları düşünerek gelecekle ilgili plan yapabilme yetisi etkilenir. Ek olarak algı bozuklukları (varsanılar), düşünce bozuklukları (sanrılar), negatif belirtiler (affektif görünümde azalma-küntlük, sosyal olaylara katılımda azalma, vb.), davranışta bozulmalar (dezorganize davranışlar, katatoni vb.), nörobilişsel bozulmalar (dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma vb.) izlenir. (2)

Şizofrenili hastaların yaşamlarının herhangi bir döneminde depresif semptomlar görülme riski oldukça fazladır. Gerek çevresel faktörler gerek hastalığın doğası bu duruma yatkınlığı artırmaktadır. Şizofreni hastalığında alevlenme dönemlerinin prodromu olarak, akut psikoz atağının parçası olarak ya da psikotik atak geçtikten sonra gibi hastaların farklı klinik dönemlerinde depresyon görülebilmektedir. (3) Depresyonun gelişmesi ile hastalarda öz kıyım riskinde artma, psikotik alevlenmelerde artma ve bunlarla da bağlantılı olarak hastane yatış sayılarında artış olmaktadır. (4) Şizofreni hastalarında hastalık başlangıcı ve sonrasında stabilitenin sağlanması, düzenli takip ve uyumun sağlanması bu hastalarda oldukça güçtür. Bununla beraber tabloya depresyonun eklenmesi klinik gidişte olumsuzluk ve azalmış yaşam kalitesine neden olmaktadır. (5)

Depresyonun neden olduğu umutsuzluk ve değersizlik düşünceleri bu hastalarda toplumla uyumun azalmasına ve öz kıyım riskinin artmasına neden olmaktadır. Bleuler'den beri şizofreni ve öz kıyım riski arasındaki ilişki bilinmektedir. (6) Hastalığın ilk yıllarında riskin daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (7) Bu hastalarda ölüm sebeplerinden önemli birisi de öz kıyımdır. Son yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarındaki öz kıyım girişiminin yaşam boyu yaygınlık oranı %5 olarak bulunmuştur. (8) Erkek olmak, genç yaş, eğitim düzeyinin yüksek olması, yalnız yaşanması, psikotik belirtilerin şiddetli olması, hastane yatışlarının fazla olması, ilaç uyumunun kötü olması, iç görünün korunması, zeka

düzeyinin yüksek olması, sosyal desteğin yetersizliği, daha öncesinde öz kırım girişiminin olması riski artıran faktörlerdir. (9)

Şizofreni hastalarında bilişsel bozulma, artık hastalığın pozitif ve negatif belirtileri gibi temel özelliklerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Bilişsel bozulma, hastaların uyum sağlamasında ve işlevselliklerinin yüksek olmasında diğer faktörlerden daha önemli bir yere sahiptir. Bilişsel alanlar; işleme hızı (processing speed), dikkat, bellek, yürütücü işlevler/çalışma belleği (working memory) ve sosyal işlevler olarak farklı alanlarda değerlendirilirler. Son yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında tüm bu alanlarda bozulma olduğu gözlenmiştir. (10) Hastalığın kendisinin başlangıcından itibaren olan doğası gereği, bir bilişsel yeti yitiminin yanında depresif semptomların da eklenmesi ile bu bozulmanın artabileceği de öne sürülmektedir. (11) Depresif semptomların düzelmesi ile hastalarda bilişsel fonksiyonlarda iyileşme olabileceği varsayılabilir.

Çalışmamızın amacı depresif semptomları olan şizofreni hastalarının mevcut tedavilerine antidepresan ilaç eklenmesi ve düzenli kullanımı sonrasındaki bilişsel fonksiyonlarındaki ve depresif belirtilerindeki değişimi gözlemlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1.TANIMI

Şizofreni; yaşamın erken yıllarında başlayan, premorbid dönem, prodrom dönemi ve atak dönemleriyle seyreden (12) pozitif, negatif ve depresif belirtilerin bulunması ve şiddetine göre farklı şekillerde görülebilen (13) benlik algısında bozulma ve benlik sınırlarında bulanıklaşma nedeniyle sosyal hayattan ve yaşamın gerçeklerinden uzaklaşmaya neden olan (14), genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklı klinik görünüm ve prognozla gidebilen, düşünce, davranış ve duygularda önemli bozuklukların izlendiği ciddi yeti yitimine neden olabilen nörogelişimsel bir hastalıktır. (12)

2.1.2. TARİHÇE

Günümüzde şizofreni diye adlandırdığımız semptom ve bulguların çok eski tarihlere dayandığına dair kanıtlar saptanmıştır. (15) Eski Yunan ve Roma tarihine bakıldığında ruhsal bozuklukları olan hastalar evlerine kapatılmış, tıbbi bir bakım gereken bir durum değil, yasalarca denetlenmesi gereken bir durum olarak nitelendirilmiştir. (16) 17. ve 18. yüzyıllarda Willis ve Pinel psikiyatrik hastaların tanınması ve değerlendirilmesi konusunda araştırmalar yapmıştır. (17)

İlk olarak Morel 1860 yılında ‘Demence Precoce’ terimini kullanmıştır. Sonrasında Hecker ve Kahlbaum’un da katkıları olmuştur. Tüm bunları toparlayarak 1896 yılında Kraepelin ‘Dementia Praecox’ tanısını oluşturmuştur. Buna göre hastalıkta bunama ve erken başlangıç olmalı demiştir. (18)

20. yüzyıl ve sonrasında öncelikle Eugene Bleuler’in ‘Şizofreni’ tanımlamasını kullanması ardından Kurt Schneider’in birinci sıra belirtilerden bahsetmesi ile şizofreni tanımı ve hastalık artık iyice yerleşmeye ve geliştirilmeye başlanmıştır. (19)

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psikozlar toplumda çeşitlilik gösterir. Eşik altı psikotik semptomlardan şizofreniye kadar uzanan bir klinik tablolar bütününden söz edilebilir. Şizofreni tüm psikotik bozuklukların bir prototipidir desek yanlış olmaz. (20) Şizofreni hastalığının tüm toplumlarda aynı oranda izlenmediğinin araştırmalarla gösterilmesi ile birlikte ortalama olarak görülme oranı %1 olarak saptanmıştır. (21) Ülkemizde yapılan kesitsel bir çalışmada ise bu oran %0,89 olarak bulunmuştur. (22)

Önceden cinsiyetler arasında fark olmadığı düşünülürken son zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde daha sık ortaya çıktığı bulunmuştur. (23) Şizofreni için ortalama olarak başlangıç yaşı 15-25 yaş aralığındadır. Yine ortalama olarak değerlendirildiğinde erkeklerde 19, kadınlarda 23 yaş başlangıç yaşları olarak bulunmuştur. Hastalık çocukluk ve ergenlik çağlarında başlayabileceği gibi kırklı yaşlardan sonra da başlayabilmektedir. (24)

Şizofreni hastalığının doğası gereği başlangıç yaşları, sonrasında işlevsellikte de bozulma izlenmesinden dolayı bu hastaların eğitim düzeyleri genel toplumdan daha düşük olarak izlenmektedir. Yine bu duruma bağlı olarak herhangi bir yerde düzenli olarak çalışmaları da oransal olarak daha düşüktür. Bu hastaların gerekli sorumlulukları alıp yerine getirebilme becerileri ciddi oranda etkilendiğinden dolayı bekar veya boşanmış olma olasılıkları da daha yüksektir. (25)

Şizofreni tüm toplumlarda gözlenebilen bir hastalıktır. Sosyo-ekonomik olarak düşük toplumlarda daha sık izlendiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak hastalığın gelişmiş toplumlarda daha kötü gidiş ile seyrettiği de ulaşılan bir başka veridir. Gelişmiş ülkelerde kent nüfusunda kırsal kesime göre 2-4 kat daha fazla izlendiği gözlenmiştir. (26)

Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları, tıpkı pozitif ve negatif belirtiler gibi hastalığın temel özelliklerinden biri olarak kabul ediliyor. Tanı koydurucu olarak kullanmasak da hastalığın takip ve tedavisi esnasında izlemde göz önünde bulundurulması gereken bir durum olarak düşünülebilir. Literatürde şizofreni hastaları ile yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada etki büyüklüğün 0.64-1.20 arasında değişen bilişsel bozulma izlenmiştir. (27)

2.1.4. ETYOLOJİ

Genetik

Şizofreni hastalığı genetik yükü yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalar takip edildiğinde 1. derece akrabalarında da hastalığın görülme riski 10 kat yüksek olarak gözlenmiştir. Tek yumurta ikizi olan hastalarda hasta olan bireyin ikizinde risk %50 olarak saptanmıştır. Genetik çalışmalara bakıldığında hastalık çok faktörlü olarak gözlenmiştir. Bu faktörler genetik olarak yapıtaşımız kabul edilen DNA’da bir değişiklik olmadan çevresel faktörlerin de etkisiyle gen ekspresyonunda değişiklik olması yani epigenetiğe dayanarak etki eder denilmektedir. (28)

Perinatal ve Çevresel Faktörler

Şizofreni hastalığının ortaya çıkma riski kış ve bahar aylarının erken dönemlerinde doğanlarda görece olarak daha yüksek bulunmuştur. (29) Doğum esnasında, öncesi veya sonrasında gelişebilecek kanama, prenatal enfeksiyonlar, Rh uyumsuzlukları, toksemi, fetal

hipoksi, asfiksi, preterm doğum eylemi gibi komplikasyonlar hastalığın gelişim riskini iki kat artırmaktadır. Araştırmalar, gebelikte annenin yetersiz beslenmesi, yüksek stres düzeyine sahip olması, vitamin eksikleri gibi durumların da hastalığın ortaya çıkması açısından risk oluşturabileceğini öne sürmektedir. (30)

İnflamasyon

Gelişim döneminde ortaya çıkabilecek anormal immün reaksiyonlar nörometabolik, nörogelişimsel ve nöroendokrinolojik durumları etkileyerek şizofreni gelişiminde rol oynamaktadır. Şizofreni hastalarında yapılan araştırmalarda proinflamatuvar süreçlerin daha fazla aktif olduğu sitokin yanıt komponentlerinde bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların vücut sıvısı örneklerinde interlökin-1 interlökin-6, C reaktif protein ve tümör nekrozis faktör-alfa seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. (31)

Biyokimyasal Faktörler

Şizofreni hastalığının etyolojisini ortaya çıkarmak amacıyla pek çok hipotez geliştirilmiştir. Bunlardan günümüzde en çok kabul görenleri 'dopamin hipotezi' ve bununla ilişkili olarak 'N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör hipofonksiyonu' hipotezidir. Şizofreni tanısı için esas bulgulardan olan pozitif belirtilerden, mezolimbik yolakta ortaya çıkan dopaminerjik aktivite artışının olması sorumlu tutulmuştur. Prefrontal korteks ve hipokampusta glutamat reseptörlerinden biri olan NMDA reseptörlerinde hipofonksiyonun bu artışa sebep olan faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Beyindeki dopamin yollarından biri olan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik hipoaktivasyonun ise şizofreninin negatif, bilişsel ve affektif semptomlarıyla bağlantılı olduğu savı kabul görmektedir. (32)

Serotonerjik hipoteze baktığımızda; serotoninin halüsinatif etkisi göz önünde bulundurularak, beyinde serotonin ve dopamin yollarının etkileşim halinde olması çıkış noktasıdır. Atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörü üzerinde etkisi olanların, serotonerjik antagonizma ile prefrontal kortekste dopamin düzeyini artırarak negatif semptomlarda iyileşme sağlaması da destekleyicidir. Merkezi sinir sisteminde genel olarak inhibitör rol oynayan gamaaminobütirik asit (GABA), dopamin reseptörleri ve salınım üzerinde düzenleyici görev yapar. (18)

Esrar kullanımının bazı bireylerde şizofreni hastalığının ortaya çıkmasını tetiklemesi üzerine endokannabinoidlerin de şizofreni hastalığı üzerindeki etkisi incelenmeye başlanmıştır.

Özellikle merkezi sinir sisteminde yer alan kannabinoid reseptörü 1 (CB1); daha çok striatum, hipokampus ve serebellumda dopamin, serotonin, glutamat, GABA ve asetilkolin salınımının olduğu presinaptik bölgede yer almakla bu nörotransmitterlerin salıverilmesini etkiler. (33)

Nörogelişimsel Teoriler

Şizofrenide yaşamın erken dönemlerinde hem genetik hem de gelişimsel patolojilerin olması nörogelişimsel teorileri de akla getirir. Daha sonrasında ise adolesan ve erken erişkinlik dönemlerinde nöronal iletimde de problemlerin ortaya çıktığının saptanması yine bu teorilerde yordayıcı olmuştur.

‘İki vuruşlu nörogelişimsel teori’ şizofreninin bu bağlamda araştırılması ile ortaya çıkmıştır. Bu teoriye göre; kalıtsal yatkınlık ve gelişimsel hasarlarının olması kişide ileride şizofreni hastalığının ortaya çıkması için ortam hazırlaması açısından önemlidir der.

Kalıtsal olarak yatkın olan kişilerde, prenatal dönem veya yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stres ya da enfeksiyon gibi nedenlerle inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi, nöronal ve hormonal bozulmalara yol açan çevresel etkenler, gelişimsel beyin anormalliklerine yol açabilmektedir. Bu teoride bahsedilen “ilk vuruş”tur. İkinci vuruş yine bir takım endojen faktörler veya travma gibi çevresel etkenlerle meydana gelir. Özellikle nöronal mikrogial hücrelerde aktivasyon olması ile gelişebilecek anormallikler sonucunda psikotik belirtiler ortaya çıkar denilmektedir. Bu durumun ortaya çıkması genellikle 20’li yaşlara denk gelmektedir. Bunun nedeninin ise prenatal dönemden sonra gerçekleşen nörogelişimin ve sinaps bağlantılarının sonrasında uygun olarak devam etmemesi ve kısmen kesintilerin olması olarak düşünülebilecek ‘sinaptik budanma’ olduğu teorisi destek görmektedir. Anormal ve patolojik bağlantıları azaltmak amacıyla yapılan bu budanmanın şizofreni hastalarında amacını aşan bir seviyede olmasından dolayı bu kişilerde psikotik belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarında gelişim basamaklarında akranlarından kısmen geri kalınması, beyin yapısındaki akuadukt stenozu, kist oluşumu, korpus kallozumda hipoplazi olması, normalde olan asimetrielerin bozulması gibi normal toplumda olandan daha sık izlenen hem klinik bulguların hem de görüntüleme bulgularının ortaya çıkması, şizofreni hastalığının nörogelişimsel bir temeli olduğu hipotezini destekleyen diğer kanıtlardır. (34)

Beyinde Yapısal, Metabolik ve Endokrinolojik Değişiklikler

Şizofreni hastalarında total beyin hacminde azalma ve ventrikül genişliklerinde artış, yapılan çalışmalarda ortaya çıkmış olan bulgulardandır. Yine subkortikal alanlarda değişiklikler, hipokampus ve talamus hacminde azalma, globus pallidus hacminde ise artış olması diğer bulgulardandır. (35) Metabolik değişiklikleri izlemek amacıyla manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kullanılan şizofreni araştırmalarında, daha çok frontal bölgede bir nöron kaybı olduğunu gösteren N-asetil aspartat yoğunluğunda azalma bulunmuştur. (36)

2.1.5 KLİNİK BULGULAR

Şizofreni hastaları ve yakınları ile görüşüldüğünde premorbid dönem öykülerinde sessiz, iletişime kısmen kapalı, sosyal aktivite ve iletişimden uzak durmayı tercih eden, pek fazla arkadaş olmayan, duygusal ilişkiler kurmak konusunda çekimser kişiler olarak tanımlanmaları sıklıkla rastlanan bir durumdur. (37)

Sonrasında prodromal dönem olarak ilerleyen tabloda okul derslerinde başarısızlık, dalgınlık, ilgisizlik, garip davranışlarda bulunma, takıntılı davranışlar izlenebilmektedir. (2)

Klinik olarak bakıldığında hastaların semptom ve bulguları çok fazla çeşitlilik gösterebilmektedir. Duygularını yansıtmayan, çekingen, gergin, tedirgin, öz bakımına dikkat etmeyen bir görünümde olabilecekleri gibi kendi kendine konuşma, nedensiz yere gülebilmek, sinirli veya saldırgan tutumda da olabilirler. (34)

Hastalık kendini göstermeye ve hissettirmeye başladığında bireylerde ağır bir bunalım ve sıkıntı durumu izlenir. Sonrasında tablo oturmaya başlar ve afekte küntleşme ile beraber genel olarak duygusal katılım ve paylaşımda azalma ile çevreye olan ilgide de azalma gözlenir. Bu hastalarda duruma veya konuya uygunsuz duygulanım, taşkınlık hali ya da psikoz sonrasında ortaya çıkabilecek çökkün duygudurum da izlenebilmektedir. (2)

Şizofrenide tüm duyularla ilgili halüsinasyonların olabileceği klinik olarak izlenmekle beraber en sık olarak rastlanan işitsel halüsinasyonlardır. Yine yanılsama, depersonalizasyon ya da derealizasyon gibi algısal patolojiler de gözlenebilmektedir. (29)

Şizofreni tanımlı bireylerde paleolojik düşünce sistemi gözlenebilir. Paleolojik düşüncenin üç temel özelliği bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde göre iki nesne, olay ya da durum arasında bir

benzerlik olması bu iki olgunun aynı ya da çok benzer kabul edilmesi için yeterlidir. Hastalar bu düşünce yapısına bağlı olarak aslında durumla bağdaşmayacak yargılara varabilmektedirler. İkinci özellik, doğa kanunlarıyla ilerleyen olağan süreçlerin hasta tarafından kendisine dair yorumlanmasıdır. Üçüncü özellik ise eldeki kanıtlardan yargıya varmak yerine önce yargıya varılıp sonrasında da bu düşüncesini destekleyecek kanıtlar aramaktır. (2) Düşünce içeriği genelde ilk bozulan ve ortaya çıkan semptomlardan olmakla beraber aşırı değer verilmiş düşünceler ya da sanrılar gözlenebilmektedir. Psikotik belirtiler gösteren diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında garip ya da acayip (bizar) denilen sanrılara şizofrenide daha çok rastlanmaktadır. En çok kötülük görme, alınma, büyüklük, kıskançlık, günahkarlık/suçluluk, düşünce okunması/yayınlanması/ çekilmesi/sokulması, kontrol edilme sanrıları izlenmektedir. Düşüncenin biçim ve süreci açısından bakıldığında ise; konuşma içeriğinin fakirleşmesi, konuşma hızı ve miktarının artması, baskılı konuşma, raydan çıkma, çevresel ya da teğetsel konuşma, konuşmada blokların olması, neolojizm, klang çağrışım, enkoherans, verbijerasyon izlenebilir. (34)

Şizofreni hastalarında belirli bir postürü ve konumda sabit kalma, yememe, içmeme, konuşmama şeklinde katatonik semptomların gözleendiği devinimin azaldığı durumlar izlenebilirken taşkınlığa kadar da varabilen artmış devinim veya ajitasyon durumları da izlenebilmektedir. (18)

2.1.6. GİDİŞ VE SONLANIM

Şizofreni hastalığının hastalar üzerindeki klinik ekspresyonu çok fazla farklılık gösterebilmektedir. Tam remisyona hali ile işlevselliğin çokça korunduğu bir tablodan tamamen kronikleşen bir tabloya kadar bir spektrum düşünülebilir. Genelde sinisi başlayan, aralıklı olarak hastanın işlevselliğinde bozulmalara yol açabilen alevlenme dönemleri gözlenebilir. Sonrasında çoğu hasta kısmen remisyona dönemleri ile hayatlarına devam ederler. Alevlenme dönemleri kendiliğinden veya tedavi ile gerileyebilir. Fakat bu hastaların %30'u düzenli takip ve tedaviye rağmen 1 yıl içerisinde tekrar hastalık dönemi geçirebilmektedir. Semptomların başlaması ile özellikle ilk yılların sonrasındaki süreç, hastalığın nasıl ilerleyeceği konusunda fikir sahibi olmamızı sağlayabilir. Hastaların %20- 30'u kısmen ya da tamamen sosyal işlevselliğini koruyabilirken, geri kalan kısım ise toplumsal ve bireysel hayatlarında belli bir düzen oluşturamayarak sıkıntı yaşayan, sık sık hastane yatışları gereken bir bölüm olur. (29)

Hastalığın gidişatında olumlu olabilecek etmenler araştırmalarda; geç yaşta başlaması, cinsiyetin kadın olması, evli olunması, kırsal bölgede yaşanması, hastalığı tetikleyebilen bir stres faktörünün olması, ani başlaması, ailede duygu ekspresyonunun az olması, alevlenme dönemlerinin kısa sürmesi, , katatonik ya da paranoid alt türlerin ortaya çıkması, premorbid dönem uyumunun iyi olması, tedaviye erken dönemde başlanması ve düzenli tedaviye uyumun olması, komorbid durumun olmaması, pozitif klinik semptomların ağırlıkta olması, duygudurum belirtilerinin gözlenmesi, ailenin tedavi ekibiyle işbirliği içinde takibi sürdürmesi, yüksek zeka düzeyine sahip olunması ve epizodik gidişlerin yoğunlukta olması olarak saptanmıştır. Erken yaşlarda başlayan, erkek cinsiyette olan, kentte yaşayan, sinisi başlangıç gösteren, bekar olan, psikososyal desteği az olan, ailede duygu ekspresyonu fazla olan, perinatal komplikasyon öyküsü olan, premorbid uyumu iyi olmayan, negatif semptomların ağırlıklı olan, hastalığın alevlenme süreleri uzun süren, ailesinde şizofreni hastalığı bulunan, düzenli tedavi kullanımı ve takibi olmayan ve remisyon dönemi olmadan süregelen bir gidiş gösteren hastalarda ise hastalığın gidişatının olumsuz yönde ilerleyebileceği yordanmaktadır. (18, 38)

Şizofrenili bireylerin takibinde yapılan çalışmalarda, ölüm oranlarının normal popülasyona göre 2-4 kat attığı bulunmuştur. Bu durum ile ilgili nedenler ise hastalar tarafından sedanter yaşam tarzının benimsenmesi, obezite, sigara ve madde kullanımının fazla olması, beslenmenin düzensiz olması, kazalar, kalp-damar hastalıkları ve çok sık enfeksiyon geçirmek olarak düşünülebilir. Bu hastalarda normal toplumdan daha fazla oranda izlenen bir ölüm nedeni ise intihardır. İntiharın 10 kat fazla olduğu bilinmektedir. İntihar riskinde artışa neden olan etkenler ise erkek cinsiyet, genç yaş, yüksek eğitim düzeyi, yalnız yaşamak, şiddetli psikotik belirtilerin varlığı, sık hastane yatışı, ilaç uyumsuzluğu, korunmuş içgörü, sosyal destek azlığı zeka düzeyinin yüksek oluşu olarak düşünülmektedir. (2)

2.2. ŞİZOFRENİDE DEPRESYON

Şizofreni hastalarında depresyon dikkatle değerlendirilmesi ve tedavide göz önüne alınması gereken bir klinik durumdur. Hastalık başladıktan sonra hayatlarının herhangi bir döneminde şizofreni hastalarının büyük bir kısmında depresyon izlenebilmektedir. Araştırmalarda ve yapılan değerlendirmelerde gözlenen depresyon oranları farklılık göstermektedir. Bunda hastalardaki negatif belirtiler ile depresyon ayrımının yapılmasında güçlük olması neden olarak gösterilebilir. (39) Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında depresyon eş tanısının ortalama %25-30 oranında izlendiği saptanmıştır. (40)

Son zamanlarda şizofreni hastalarındaki depresyon daha sıklıkla araştırılmaya başlanmıştır. Bu hastalarda kendi kendini damgalama, utanç, sanrısız inanışlardan kurtulduktan sonra kişinin kendi düşüncülerine güvenini sağlamada zorlanma ve zayıf motivasyon; depresyonun biyolojik temelli semptomlarından daha fazla etkide bulunur. (41) Şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek için oluşturulan Calgary Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), diğer depresyon ölçeklerinde görülen ajitasyon, anhedoni ve paranoid semptomlardan daha ziyade umutsuzluk, suçluluk ve öz kıyım düşüncesi gibi da subjektif verilere dayanarak oluşturulmuştur. (42)

Ultra yüksek riskli şizofreni hastalığına sahip olabilecek bireylerde, hastalığın belirtileri ortaya çıkmaya başlarken görülen duygusal instabilite belirtilerinin, sonrasında hastalık prodrom evresine girdikçe ve yerleşmeye başladıkça depresyona doğru ilerleyebileceğine dair görüşler ön plana çıkmıştır. (43)

Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımı ile ilgili literatürde, atipik antipsikotik kullanan olgularda, klasik antipsikotik kullananlara göre daha az oranda depresyon gözleendiği, ekstrapiramidal yan etki gelişen ve antikolinerjik kullanımı olan hastalarda da daha sık depresyon izlendiği saptanmıştır. Bazı çalışmalarda şizofrenide depresif belirtilerle pozitif belirtiler arasında pozitif yönde ilişki olduğu; psikozun alevlenmesiyle depresif belirtilerin de alevlendiği, psikozun gerilemesiyle yatışabildiği ifade edilmiştir. (44)

Şizofreni hastalarında depresyon, antipsikotik tedaviye sekonder ya da başka bir tıbbi durum nedeniyle olabilir. Bunun yanında Bleuler'in tanımladığı gibi hastalığın temel belirtilerinden birisi de olabilir. (45) Şizofreni hastalarında depresyonun gözlenmesi sonucunda daha yüksek bir öz kıyım riski, psikotik alevlenmelerde ve yatarak tedavi görme oranında artma, klinik olarak gidişin kötüleşmesi ile yaşam kalitesinde azalma izlenebilmektedir. Hastalar, tüm etkilerden dolayı uyum sağlamada problem yaşamakta ve hastalığın prognozu da negatif yönde etkilenebilmektedir. (2, 46)

2.3. ŞİZOFRENİDE İNTİHAR

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) intiharı, intihar eylemi ve intihar girişimi olarak iki gruba ayırmaktadır. İntihar eylemi, kişinin bilinçli olarak ve kendi isteği ile hayatına son vermesi, intihar girişimi, bireyin kendisini yok etmek, zarar vermek, zehirlemek gayesiyle gerçekleştirdiği intihara yönelik tüm istemli girişimler olarak tanımlamaktadır. (47) İntihar girişimi, tamamlanan intiharlardan 10- 40 kat daha sık olarak izlenmektedir. İntihar girişimi

olan kişilerin % 98'inin psikiyatrik tanısının olduğu ve bunun intihar riski açısından en güçlü belirleyici unsur olduğu bildirilmiştir. (48)

Literatüre bakıldığında, şizofreni hastaları ve diğer psikiyatrik hastalıkları olan hastalar karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarının şiddet eğilimlerinin daha fazla olmadığı bulunmuştur. (49) Buna ek olarak farklı bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında sadece iyi iç görü, yüksek zeka ve eğitim düzeyine sahip olanlarda tanı alınmasından sonra intihar riskinde artış olduğu bulunmuştur. (50)

Yapılan araştırmalara göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastaların, bipolar ve majör depresif bozukluğu olanlardan daha öldürücü yöntemlerle intihar girişiminde bulundukları, ancak şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda kullandıkları yöntemler açısından aralarında fark olmadığı saptanmıştır. (51) Bu intihar girişimleri arasında en tehlikeli olanların belirlenmesinde, halüsinasyon ve delüzyonlar gibi önemi ön plana çıkarken, yine yapılan başka araştırmalarda ise sanrı ve varsanılarla intihar arasında ilişki olmadığı, özellikle eşlik eden depresyonun etkili olduğu vurgulanmıştır. (52)

Psikiyatri hastalarında en çok kullanılan intihar yöntemleri, kendini asma (% 60), hareket eden objelerin önüne atlama (% 14,3), yüksekten atlama olarak saptanmıştır (% 11,4). (53) Yapılan başka bir çalışmada, şizofreni dışındaki psikiyatrik tanılı hastalarda en yaygın kullanılan yöntem asi iken, şizofreni hastaları arasında yüksekten atlama ve hareket halindeki aracın önüne atlamının daha yaygın olduğu bildirilmiştir. (54)

Şizofreni hastalarında depresyonla ilintili olarak öz kıyım riskinin de arttığı son yapılan çalışmalarla artık netleşmiştir. Son çalışmalara göre şizofreni hastalarında öz kıyım riski %5 olarak bulunmuştur. (8) Hastalığın ilk zamanlarında, sonrasına göre intihar davranışının daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. (55) Erkek olmak, genç yaşta olmak, yüksek eğitim düzeyi, psikotik belirtilerin şiddetli olması, yalnız yaşamak, hastaneye yatışların sık olması, ilaç uyumunun kötü olması, iç görünün gelişmiş olması, sosyal desteğin yetersiz olması, yüksek zeka düzeyi, daha önce intihar girişimi öyküsü olması bu hastalarda öz kıyım riskini artırmaktadır. (8)

2.4. DEPRESYONDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

Depresyonda tanı kriterlerinde yer verilen, sık izlenen semptomların arasında olan düşünmede veya odaklanmada zorlanma ya da karar vermede güçlük çekme, aktiviteleri sürdürmede

zorluk yaşama bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Depresyonda odaklanma, dikkat, karar verme, planlama, dürtü kontrolü gibi unsurları içeren yürütücü işlevlerdeki bozulma belirgindir. (56) İsveç'te yapılmış 20-64 yaş arası depresif belirtisi olmayan katılımcıların (n=708) üç yıllık uzunlamasına takibinin sonrasında anısal bellek testlerindeki düşük performansın ileride depresyon gelişimine neden olabileceği saptanmıştır. (57) Prospektif olarak yürütülmüş bir çalışmada 27 yıl izlem sonucunda zeka skorunun (intelligence quotient-IQ) düşük olması, gelecekte depresyonun ortaya çıkma riskinde yordayıcı faktör olarak bulunmuştur. (58) Depresyonun semptomları gözlenmeye başlamadan önce bilişsel işlev bozukluklarının görülebilmesi, bu durumun depresyonun endofenotip özelliklerinden olabileceği şeklinde tartışmalarına neden olmuştur. (59)

Depresyonu olan bireylerde bilişsel fonksiyonlarda gerileme olmakta ve bu durum kişilerin sorunlarla başa çıkmasında zorlanmalarına neden olmaktadır. Bilişsel fonksiyonlardaki bu kayıp depresyonun yinleme, nüks ve kalıntı belirtileriyle ilişkili olarak saptanmıştır. (60)

Literatürdeki kapsamlı bir çalışmada, ilk depresif epizodu olan hastalarda psikomotor hız, dikkat, görsel öğrenme, bellek, sözel akıcılık ve bilişsel esneklik alanlarında belirgin bilişsel bozulma olduğu saptanmıştır. (61) Yapılan başka bir meta-analizde, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ötimik izlenen depresyon hastalarının yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat, işlem hızı, sözel ve görsel bellek alanlarında belirgin bilişsel bozulma yaşadığı gösterilmiştir. (62) Kalıcı bilişsel işlev bozuklukları, kişilerin başa çıkma yeteneğini etkileyebilmekte, nükse yatkınlık oluşturabilmekte ve tedavi uyumunu güçleştirebilmektedir. Bu sebepler nedeniyle klinik olarak önemli bir yere sahiptir. (56) Kişilerde süreklilik kazanan bilişsel bozulma sosyal ve mesleki işlevsellik üzerinde, hayat kalitelerini önemli oranda etkileyebilecek etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı tedavide duygudurum semptomlarında iyileşme olmasının hedeflenmesi yanında, bilişsel belirtilerde de iyileşmeyi ön plandaki amaçlarımız kapsamında değerlendirmek gerekmektedir. (63)

Şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtilere depresyonun eşlik etmesi ile bilişsel fonksiyonlarda da bozulmanın arttığı, bu hastaların bilişsel komponentlerde kontrollerle karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlar aldığı son zamanlarda yapılan araştırmalarda gösterilmeye başlanmıştır. (64) Depresyon kendi başına da bilişsel fonksiyonlarda ve işlevsellikte kısıtlılığa yol açmaktadır. Şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonlarında bozulma olması hastalığın doğası gereğidir. Hastalarda nadir görülmeyen depresif semptomların da eklenmesi ile dikkat ve sözel bellek gibi alanlarda fonksiyonların daha fazla

bozulabileceği gösterilmiştir. (11) Hastaların tedavi düzenlenmesinde antidepresan ilaç eklenmesinin yeri tartışmalıdır. Ancak literatüre baktığımızda mevcut tedavilerine antidepresan eklenen hastaların bilişsel fonksiyonlarında iyileşmenin olması umut vaat etmektedir. (65) (66)

2.5. ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLER

Şizofreni hastalarında bilişsel alanlara yönelik çalışmalara bakıldığında işleme hızı (processing speed), dikkat, bellek, yürütücü işlevler/çalışan bellek (working memory) ve sosyal biliş olarak sınıflandırılan ana bilişsel alanların hemen hepsinde bozulma olduğu saptanmıştır. (67)

Yapılan çalışmalarda hem ilaçsız dönemde olan kronik şizofreni hastalarında hem de ilk atak hastalarda yaygın bilişsel bozuklukların olduğu gözlenmiştir. Buna göre hastalığın kronik olarak ilerlemesinden bağımsız olarak hastalığın doğası gereği bilişsel fonksiyonlarda bozulma olur çıkarımı yapılabilmektedir. Bu bağlamda yapılan görüntüleme çalışmalarında da kortiko-serebellar-talomo-kortikal döngülerde bir etkilenme gösterilmiştir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma hem tek tek işlev kaybına yol açarken hem de birbirleri arasındaki etkileşim de bozukluğa yol açarak ‘kognitif dismetri’ denen durumun oluşumuna da neden olmaktadır. (68)

Bilişsel bozulmanın sadece şizofreni hastalarında değil, diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda da görülebiliyor olması, bilişsel bozukluğun tanı koymada kullanılamayacağını destekler. Ancak hastaların takibinde ve tedavi düzenlenmesinde yardımcı olabilir, hastanın klinik durumu ile ilgili bilgi sahibi olmamızda veri sağlayabilmektedir. (69)

Şizofreni hastalarında bilişsel bozulmanın seyri ile ilgili çok fazla araştırma yapılmıştır. Belli süreler takip edilen farklı yaş ve klinik tablolarındaki hastaların sonrasında bilişsel bozulmalarının derecesinde bir farklılık olmadığı gösteren çalışmalar mevcuttur. (70, 71) Literatürdeki bu bilgiler ışığında şizofreni hastalarında yaşlanma ile birlikte bilişsel bozulmada değişiklik olmadığı söylenmektedir. Hastalık öncesinde ya da ilk ataktan itibaren gözlenen bilişsel bozulmanın sonrasında da aynı kaldığı düşünülmektedir. (2)

Klinik olarak bakıldığında ise şizofreni hastalarında psikososyal işlevselliğin sağlanması açısından tedavi ile bilişsel fonksiyonlarda iyilik halinin olması önem arz etmektedir. Bu hastalardaki bilişsel işlevlerde bozulma durumu sosyal ve mesleki alanlardaki işlevlerde ve toplum içinde bağımsız olarak yaşama gibi alanlarda etkilidir. Literatürde tedavi uyumu ile bilişsel işlevlerde bozulmanın bir etkileşim içinde olduğuna dair veriler bulunmuştur. Klinik olarak öznel iyilik hali tarifleyen şizofreni hastalarının, bilişsel bozukluk düzeyinin diğer hastalardan daha fazla olduğu ve iç görülerinin de daha düşük olduğu, bu hastaların tedaviyi bırakma oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (2, 72)

Son zamanlarda şizofreni hastalarında araştırılan yeni konular ise sosyal biliş ve metabilştir. Sosyal biliş kavramın nöroloji ile ilişkilendirilmeyen, bilişsel süreçlerin toplum kavramı ile ilişkisini ve bunun santral sinir sistemi ile olan ilgisini ele alan bir kavram olarak geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalara göre canlılardaki karmaşık davranışların gelişiminde çevreden gelen uyarıların ve zorlamanın etkin olduğu, bu bağlamda beklenmedik olaylarla baş edebilme becerisinin ve sosyal olayları yönetebilme becerisinin geliştiği gözlenmiştir. (73, 74) Literatürde şizofreni hastalarında sosyal biliş alanında araştırmalarda; sosyal bilişin duygu algılama, atıfsal yanlılık, sosyal algı-sosyal bilgi ve zihin teorisi şeklindeki bileşenlerinde bozulma olmasının hastaların, sosyal işlevlerini etkileyerek bağımsız yaşamalarını engellediğine dair yayınlar vardır. Bu bireylerde uyarıyı yorumlamakta, algılamakta, bütünleştirmekte ve bu doğrultuda başkalarıyla ilişki kurmakta zorluk yaşamaktadırlar. (75)

Meta-biliş ya da üstbiliş olarak adlandırılan kavram ise kişinin öğrenebilmesi üzerindeki farkındalık hali ve bunu kontrol edebilmesi olarak tanımlanır. (76) Şizofreni hastalarında üstbilişsel düzlemde takip edebilme ve kontrol edebilme becerilerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Hastaların dikkat dağıtıcı uyarıların ihmal edebilme yetisinin düşük olması bunda etkilidir. Sanrı ve varsanılarında bu yanlış üstbiliş değerlendirmelerinin etkin olduğuna dair yayınlar mevcuttur. (77)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışma prospektif izlem çalışmasıdır ve çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmaya SBÜ Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniklerine, yataklı servislerine ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezine takip ve tedavi amacıyla başvuran ve çalışmanın belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun hastalar dahil edildi. Araştırma gönüllülük prensibine uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam formu imzalatılıp çalışmaya alındı. Katılımcılara öncelikle sosyodemografik verilerin elde edilmesi amacıyla Sosyodemografik Veri Formu uygulandı. Ardından şizofrenide depresyonun değerlendirilmesi amacıyla Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulanarak ve bu ölçekten 11 ve üzeri puan alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya devam eden katılımcılara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS), İşitsel Sözel Öğrenme Test (İSÖT), İz Sürme Testi (İST) ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uygulandı. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinden sonraki 6. Haftada (42.gün) ölçekler tekrarlandı. Veriler toplanırken hastalarla yüz yüze görüşerek her bir ölçek öncesinde açıklama yapıldıktan sonra yönergelerle uygun olacak şekilde formlar dolduruldu.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1-DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- 2-Antipsikotik ilaç tedavisine düzenli devam ediyor ve en az 3 aydır aynı ilaç tedavisini düzenli olarak kullanıyor olması
- 3-18-65 yaş arasında olmak
- 4-En az ilkokul mezunu olmak
- 5-Çalışma tanımı ve prosedürlerinin tam olarak açıklanmasının ardından hastanın kendisi ya da vasisinden yazılı onam alınmış olması
- 6-6 hafta boyunca mevcut tedavilerini düzenli kullanan ve 6. haftada (42.gün) ölçeklendirme yapabilen hastalar
- 7-İlaç tedavisinin dışında tedavi/terapi almıyor olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1- Mental retardasyon, demans, atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler, nörolojik olarak santral sinir sistemi etkileyen diğer durumlar ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı
- 2-Alkol ya da madde uygunsuz kullanımı ya da bağımlılığı olması
- 3-Son 6 ay içinde EKT uygulanması
- 4-Mevcut tedavilerini aksatma ya da ilaçlarından herhangi birini kullanmayı bırakma
- 5-Ölçeklendirme gününde ölçeklerin yapılamamış olması
- 6-Ölçek randevusu vermek için aranmış ancak telefon ile ulaşılamamış olması
- 7-Tedavi takibinin yapılamamış olması

3.2.ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmamıza, Haziran 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören, ayaktan polikliniğe başvuran toplum ruh sağlığı merkezinde tedavi gören dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun hastalar çalışmaya alınmıştır. Bütün katılımcılara DSM-5 tanı ölçütleri esas alınarak klinik görüşme uygulanmıştır. Katılımcıların tamamına araştırmamız hakkında bilgi verilmiş ve kendilerinden aydınlatılmış onam formlarını okuyarak imzalamaları istenmiştir.

Hastaların klinik durumu hakkındaki bilgiler hastalarla ve yakınlarıyla yapılan klinik görüşmelerden ve hastanemiz veritabanından elde edilmiş olup, klinisyen tarafından sosyodemografik veri formuna kaydedilmiştir.

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, ilaç kullanım sürelerini, hikayesini, özgeçmişini içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleki durumu gibi sosyodemografik veriler değerlendirildi.

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddeden oluşan ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesinin olduğu yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Maddelerin ilk 7si pozitif belirtileri, sonraki 7si negatif belirtileri ve son 16 madde ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her sorudaki yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=Yok, 2=Çok hafif, 3=Hafif 4=Orta 5=Orta/ağır 6=Ağır 7=Çok Ağır. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (78)

3.2.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)

Addington ve ark. tarafından geliştirilmiş olan, şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmeye ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yarayan, görüşmeciler tarafından uygulanan bir ölçektir. Toplam 9 maddeden oluşmakta, dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin Türkçe için duyarlılık ve özgüllük çalışmasında kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir. (79)

3.2.4. Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI)

Bu ölçek ile hastalığın şiddeti, tedaviye verilen yanıt, öneri ve farmakolojik tedavi protokolüne uyum değerlendirilir. Genel anlamda hastalığın şiddeti ile bulgulardaki gerilemeyi ölçer ve belgelendirir. Hastalığın şiddeti ile bulgulardaki gerilemenin derecesini, 1 ila 7 aralığında tanımlı Likert tipi bir derecelendirme kullanarak (1- sağlıklı, normal, 2- sınır düzey patoloji, 3- hafif düzey patoloji, 4- orta düzey patoloji, 5- belirgin düzey patoloji, 6- ileri düzey patoloji, 7- çok ileri düzey patoloji) değerlendirir. Psikiyatrideki tüm patolojik durumların seyrini gözlemlemek maksadıyla tüm yaş gruplarına uygun olarak tasarımı yapılmıştır. (80)

3.2.5. Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Bu ölçek klinisyen tarafından yapılır ve genel işlevselliğin derecelendirmesidir. Puanlandırma 1 (“kendine veya başkalarına ciddi şekilde zarar vermenin sürekli tehlikesi”) ile 100 (“üstün işlevsellik”) arasında değişir. Ölçekte 10 işlevsellik aralığı bulunur ve ara değerler de verilebilir. Ölçekten yüksek puan alınması işlevselliğin yüksek olması ile ilişkilendirilir. (81)

DSM-IV'ün beş eksenli tanılama sistemine göre işlevselliği değerlendirmesi amacıyla geliştirilen bu ölçek, Shaffer ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. (82)

3.2.6. İşitsel ve Sözel Öğrenme Testi (İSÖT)

İşitsel-Sözel Öğrenme Testi Rey tarafından geliştirilmiştir. (83) Testin Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması Açıkgöz tarafından yapılmıştır. Test sözel öğrenme ve serbest hatırlamayı, geriye ve ileriye doğru bozucu etkiyi, anlık ve gecikmeli serbest hatırlamayı ve ayrıca tanıma belleğini ölçmektedir.

Testin ilk bölümünde kelime listesi her kelime 1 saniyede okunur, her okuma sonunda deneğin tekrarlaması istenir ve bu uygulama 5 kez tekrar edilir. 6. ve 7. denemede ise deneğe liste okunmadan hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. 6. deneme, 5. denemeden sonra farklı kelimelerden oluşan B listesinin okunup tekrar edilmesinden sonra yapılır. 7. deneme, test tamamlandıktan 20 dakika sonrasında deneğe A listesinden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek gerçekleştirilir. Her tekrar sonrasında deneğin hatırlayabildiği kelime sayısı ve 5 okuma için toplam hatırlanan kelime sayısı hesaplanır. İlk 5 okumada hatırlanan toplam kelime sayısı anlık belleği ve öğrenmeyi değerlendirmek amacıyla 6. ve 7. okumalarda hatırlanan kelime sayısı ise öğrenmeyle birlikte yakın belleği değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Testin ikinci kısmında ise; deneğe hedef listedeki (A listesi) 15 kelimeyi, karıştırıcı listedeki kelimeleri (B listesi) ve iki listede de olmayan kelimeleri içeren toplamda 50 kelimeden oluşan bir kelime listesi okunarak her kelime için bir değerlendirme yapması, kelimeler listelerde mevcutsa hangi listede yer almış olduğunu söylemesi istenir.

3.2.7. İz Sürme Testi (İST)

Bu test dikkat hızını, zihinsel esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirmek amacıyla kullanılır. (84) A bölümünde 1–25 sayıları arası noktalar tek ve sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak, sırayla bir harf ve bir sayı birleştirilir. Testin değerlendirmesinde literatürde süre ve hata sayıları kullanılmış ancak hata yapılan son itemde hatasız geline son noktaya döndürmek suretiyle hatanın süre puanına etkisi ile sadece sürenin kullanılabileceği de bildirilmiştir. Ayrıca türetilmiş alt test puanlarının (A+B, B-A, B/A) kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmamızda her iki bölüm için ayrı ayrı sadece süre puanları ve her iki bölüm arasındaki süre farkı değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Testin Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışması Türkeş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. (85)

3.2.8. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)

Cull ve Gill tarafından 1988’de geliştirilmiştir. (86) Ölçeğin Türkçeye çevirisi ve ilk çalışma Eskin tarafından üniversite öğrencileri üzerinde yapılmış olup ölçeğin faktör yapısının özgün ölçek ile bire bir uyduğu, geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. (87) Takip eden süreçte, Şahin ve Batıgün tarafından yürütülen başka bir çalışmada ölçeğin özgün formunda yer alan bazı maddelerin doğrudan intiharı düşündürücü olabileceği kanısıyla rahatsızlık uyandırabileceği düşünülmüş ve kişileri olumsuz etkileyebileceği yönünde duyulan etik kaygılar nedeniyle bazı maddelerde bir miktar değişiklik yapılmıştır. Ölçeğin özgün formunda maddelere verilen yanıtlar “hiçbir zaman veya nadiren” (1), “bazen” (2), “sık sık” (3) ve “çoğu zaman veya her zaman” (4) şeklindedir. Puan aralığı 36-144 olup ölçekten alınan yüksek puanlar intihar olasılığının yüksekliğine işaret etmektedir. Şahin ve Batıgün tarafından yukarıda aktarılan bazı gerekçeler nedeniyle yapılan değişiklikler sonucunda yanıtlar, sizi tanımlama derecesine dönüştürülmüş ve bazı maddeler ters çevrilmiştir. Böylece ölçekte 2., 6., 7., 10., 11., 18., 20., 21., 22., 24., 25., 26., 27., 30., 32., 35. ve 36. maddeler ters olarak puanlanmaktadır. Yapılan değişiklikler neticesinde ölçek; umutsuzluk, intihar düşüncesi, düşmanlık ve olumsuz benlik değerlendirmesi olmak üzere intiharın bilişsel ve duygusal bileşenlerini ölçen dört alt ana başlığı içeren toplam 36 sorudan oluşmaktadır ve her bir madde 1 ile 4 arasında değişen 4’lü Likert tipi bir ölçek üzerinden puanlanmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ayşegül Durak Batıgün ve Nesrin Hisli Şahin tarafından yapılmıştır. İÖÖ’nün Cronbach alfa güvenilirlik katsayıları; toplam puanı için .87, “Sosyal Destek/Benlik Algısı” alt boyutu için .81, “Öfke/Düşmanlık” alt boyutu için .71, “Umutsuzluk/Yalnızlık” alt boyutu için .73 ve “İntihar Düşüncesi” alt boyutu için .74 olarak belirlenmiştir. Doğrulayıcı faktör analizi sonuçları, model uyum indekslerinin kabul edilebilir sınırlar içerisinde bulunduğunu göstermektedir. (88)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistikler kategorik değişkenlerde birim sayısı (n), yüzde (%) olarak verildi. Sayısal değişkenlerde ise özet istatistikler verilerin dağılımına göre aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, kartiller arası uzaklık, minimum

ve maksimum değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Ölçek puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmaları farkların normal dağılım göstermesi durumunda eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Wilcoxon testi ile yapıldı. Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçek puanlarının karşılaştırılmasında verilerin normal dağılması durumunda tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Verilerin normal dağılmaması durumunda gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Ölçek puanları ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde ölçek puanları ile istatistiksel olarak önemli bulunan değişkenler çoklu doğrusal regresyon modeline dahil edildi. Çoklu doğrusal regresyon analizinde sonuç modele ulaşmak için geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı. Tablolarda son modelde kalan değişkenler için yorumlar yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. SOYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya 53 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 44'ü (%83,0) erkek, 9'u (%17,0) kadındı (Tablo-1).

Hastaların doğum yerleri değerlendirildiğinde 5'i (%9,4) köy/kasabada, 25'i (%47,2) ilçede ve 23'ü (%43,4) şehir merkezinde doğmuştur (Tablo-1).

Katılımcılar, yaşadığı yer açısından değerlendirildiğinde 2'si (%3,8) köy/kasabada, 12'si (%22,6) ilçe merkezinde ve 39'u (%73,6) şehir merkezinde yaşamakta idi (Tablo-1).

Hastaların eğitim düzeylerine bakıldığında 27'si (%49,1) ilköğretim mezunu, 18'i (%34,0) lise mezunu, 8'i (%15,1) üniversite mezunuydu (Tablo-1).

Hastalarının medeni durumuna bakıldığında 30'u bekar (%56,6), 10'u evli (%18,9) ve 13'ü boşanmış/dul (%24,5) olarak saptandı (Tablo-1).

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının 9'u (%17,0) çalışıyor iken 36'sı (%67,9) çalışmıyordu/işsizdi, 5'i (%9,4) ev hanımı, 2'si (%3,8) emekli, 1'i (%1,9) ise öğrenciydi (Tablo-1).

Katılımcıların 40'ı (%75,5) sigara içerken, 6'sında (11,3) sosyal olarak alkol tüketimi mevcuttu. (Tablo-1).

Hastaların sosyoekonomik durumu değerlendirildiğinde 6'sının (%11,3) alt seviyede, 46'sının (%86,8) orta seviyede ve 1'inin (%1,9) üst seviyede gelir düzeyine sahip olduğu belirlendi (Tablo-1).

Katılımcıların psikiyatri dışı hastalığı değerlendirildiğinde 15'inde (28,3) ek hastalık bulunurken 38'inde (71,7) bulunmamaktaydı. Ek hastalığı olan katılımcılar değerlendirildiğinde 6'sında (%40,0) diyabetes mellitus, 1'inde (%6,6) kardiyak hastalıklar, 1'inde (%6,6) hipertansiyon, 2'sinde (%13,3) tiroid hastalığı, 5'inde (%33,3) diğer hastalıklar bulunuyordu. (Tablo-1).

Hastaların psikiyatrik komorbiditeleri değerlendirmeye alındığında 53'ünde (%100) depresyon tanısının eşlik ettiği saptanmıştır. (Tablo- 1).

Tablo 1 Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta (n=53=)
		Ort+-ss
		n (%)
Cinsiyet	Erkek	44 (%83)
	Kadın	9 (%17)
Doğum Yeri	Köy/Kasaba	5 (%9,4)
	İlçe	25 (%47,2)
	Şehir	23 (%43,4)
Yaşanılan Yer	Köy/Kasaba	2 (%3,8)
	İlçe	12 (%22,6)
	Şehir	39 (%73,6)
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	27 (%49,1)
	Lise	18 (%34,0)
	Üniversite	8 (%15,))
Medeni Durum	Bekar	30 (%56,6)
	Evli	10 (%18,9)
	Boşanmış	13 (%24,5)
Çalışma Durumu	Çalışıyor	9 (%17,0)
	Çalışamıyor/İşsiz	36 (%67,9)
	Ev hanımı	5 (%9,4)

	Emekli	2 (%3,8)
	Öğrenci	1 (%1,9)
Sigara Kullanımı	Var	40 (%75,5)
	Yok	13 (%24,5)
Alkol Kullanımı	Var	6 (%11,3)
	Yok	47 (%88,7)
Sosyoekonomik Durum	Alt	6 (%11,3)
	Orta	46 (%86,8)
	Üst	1 (%1,9)
Ek Hastalık Durumu	Var	15 (%28,3)
	Yok	38 (%71,7)
Ek Hastalıklar	Diabetes Mellitus	6 (%40)
	Hipertansiyon	1 (%6,6)
	Kalp Hastalığı	1 (%6,6)
	Tiroid Hastalığı	2 (%13,3)
	Diğer	5 (%33,3)
Psikiyatrik Komorbidite Durumu	Var	53 (%100)
	Yok	0 (%0)
Psikiyatrik Komorbiditeler	Depresyon	53 (%100)
	Anksiyete bozukluğu	0 (%0,0)
	OKB	0 (%0,0)
	TSSB	0 (%0,0)

4.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların geçmişte depresyon tanısı konulma oranı 11 (%20,8) olup, tanı almamış olanların oranı 41(%77,4), tanı alıp almadığı net olmayan 1 (%1,8) olarak belirlendi. (Tablo-2).

Geçmişte depresyon tanısı alarak tedavi gören hastaların 9'u (%75,0) SSRI, 1'i (%8,3) SNRI, 1'i (%8,3) Trisiklik Antidepresan, 1'i (%8,3) diğer gruplardan antidepresan kullanmıştı. (Tablo-2).

Geçmiş tedavilerinde antidepresan ilaç kullanan hastaların 8'i (%57,1) sertraline, 1'i (%7,4) paroksetin, 2'si (%14,2) fluoksetin, 1'i (%7,4) venlafaksin, 1'i (%7,4) duloksetin, 1' (%7,4) klomipramin tedavisi aldığı öğrenildi. (Tablo-2).

Çalışmaya alınan hastaların geçmişte intihar girişimi olup olmadığı incelendiğinde, 11'inde (%20) intihar girişimi olduğu, 42'sinde (%80) olmadığı belirlendi. (Tablo-2)

Geçmişte intihar girişim öyküsü olan 11 hastanın intihar planı olup olmadığı sorgulandığında 6'sının (%54,5) olduğu, 5'inin (%45,5) olmadığı öğrenildi. (Tablo-2)

Geçmişte intihar girişimi olan ve bunu planlayan hastaların yöntemleri 7'si (%53,8) ilaç/kimyasal yolla, 1'i (%7,7) yüksekten atlama ile, 2'si (%15,4) kesici/delici aletle, 1'i (%7,7) ateşli silah ile intihar girişiminde bulunmuşlardı. Bu hastalardan 2'sinde (%15,4) çoklu girişim yöntemi mevcuttu. (Tablo-2)

Hastaların tanı almalarından sonrasında düzenli ilaç kullanımı 42'sinde (%79,2) var, 4'ünde (%7,5) yok, 7'sinde (%13,2) yetersizdi. (Tablo-2)

Katılımcıların şizofreni tanısı almalarından sonra düzenli antipsikotik kullanımı 46'sında (%86,8) var, 7'sinde (%13,2) yoktu. (Tablo-2).

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları antipsikotiklerin dağılımı 4'ü (%7) tipik antipsikotik, 49'u (%93) atipik antipsikotikti. Katılımcıların mevcut durumlarında kullandıkları antipsikotikleri sorgulandığında 4'ünün (%5,3) haloperidol, 18'inin (%24)

olanzapin, 6'sının (%8) ketiyapin, 1'inin (%1,33) risperidon, 16'sının (%21,3) paliperidon, 10'unun (13,3) aripiprazol, 20'sinin (%26,6) klozapin kullanımı olduğu öğrenildi. (Tablo-2)

Hastaların depo antipsikotik kullanımı 15'inde (%28,6) var 38'inde (%71,6) yoktu. (Tablo-2). Depo antipsikotik kullanan hastaların dağılımı 8'i (%53,3) paliperidon, 4'ü (%26,6) aripiprazol, 1'i (%6,6) haloperidol, 1'i (%6,6) risperidon, 1'i (%6,6) zuklopentiksol kullanmaktaydı. (Tablo-2).

Çalışmaya alınan hastaların ailelerinde psikiyatrik hastalık varlığı sorgulandığında 9'unda (%17) var, 40'ında (%75,5) yok, 4'ünde (%7,5) bilinmiyordu. (Tablo-2). Ailesinde psikiyatrik hastalığı olan hastaların dağılımları 3'ü (%5,7) şizofreni/şizoafektif bozukluk, 1'i (%1,9) bipolar duygudurum bozukluğu, 3'ü (%5,7) depresyon, 1'i (%1,9) obsesif kompulsif bozukluk, 1'i (%1,9) diğer tanılarına sahipti. (Tablo-2).

Hastalara ailede intihar öyküsünün varlığı sorulduğunda 4'ünde (%7,5) var, 46'sında (86,8) yok, 3'ünde (%5,7) bilinmiyordu. (Tablo-2). Bu ailelerdeki tamamlanmış intihar dağılımı ise 2'sinde (%3,8) var, 50'sinde (%94,3) yok, 1'inde (%1,8) bilinmiyordu. (Tablo-2).

Katılımcılara aile desteğini nasıl tanımladıkları sorulduğunda 1'i (%1,9) yok, 29'u (%54,7) yeterli, 23'ü (%43,4) yetersiz olarak nitelemekteydi. (Tablo-2).

Tablo - 2 Hastaların Klinik Özellikleri

		Hasta (n=88)
		Ort +-ss
		n (%)
Geçmiş Depresyon Tanısı	Var	11 (%20,8)
	Yok	41 (%77,4)
Kullanılan Antidepresan İlaç Grubu	SSRI	9 (%75,0)
	SNRI	2 (%16,6)
	TCA	1 (%8,3)
Kullanılan Antidepresan	Sertralin	8 (%57,1)

	Paroksetin	1 (%7,14)
	Fluoksetin	2 (%14,2)
	Venlafaksin	1 (%7,14)
	Duloksetin	1 (%7,14)
	Klomipramin	1 (%7,14)
Geçmişte İntihar Girişimi	Var	12 (%22,6)
	Yok	41 (%77,4)
Geçmişte İntihar Girişimi Varsa Planı	Planlı	6 (%54,5)
	Plansız	5 (%45,5)
İntihar Girişim Yöntemi	İlaç/Kimyasal	7 (%53,8)
	Yüksekten Atlama	1 (%7,7)
	Kesici/Delici Alet	2 (%15,4)
	Ateşli Silah	1 (%7,7)
	Çoklu Girişim şekli	2 (%15,4)
Düzenli İlaç Kullanımı	Var	42 (%79,2)
	Yok	4 (%7,5)
	Yetersiz	7 (%13,2)
Düzenli Antipsikotik Kullanımı	Var	46 (%86,8)
	Yok	7 (%13,2)
Kullanmakta Olduğu Antipsikotik Grubu	Tipik	4 (%7)
	Atipik	49 (%93)
Kullanmakta Olduğu Antipsikotik	Haloperidol	4 (%5,3)

	Olanzapin	18 (%24)
	Ketiyapin	6 (%8)
	Risperidon	1 (%1,33)
	Paliperidon	16 (%21,3)
	Aripiprazol	10 (%13,3)
	Klozapin	20 (%26,6)
Depo Antipsikotik Kullanımı	Var	15 (%28,3)
	Yok	38 (%71,6)
Depo Antipsikotik Adı	Paliperidon	8 (%53,3)
	Aripiprazol	4 (%26,6)
	Haloperidol	1 (%6,6)
	Zuklopentiksol	1 (%6,6)
	Risperidon	1 (%6,6)
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	9 (%17,0)
	Yok	40 (%75,5)
	Bilinmiyor	4 (%7,5)
Ailede Psikiyatrik Hastalık Adı	Şizofreni/Şizoafektif Bozukluk	3 (%5,7)
	Bipolar Duygudurum Bozukluğu	1 (%1,9)
	Depresyon	3 (%5,7)
	OKB	1 (%1,9)

Ailede İntihar Öyküsü	Var	4 (%7,5)
	Yok	46 (%86,8)
	Bilinmiyor	3 (%5,7)
Ailede Tamamlanmış İntihar	Var	2 (%3,8)
	Yok	50 (%94,3)
Aile Desteği	Yok	1 (%1,9)
	Yeterli	29 (%54,7)
	Yetersiz	23 (%43,4)

Çalışmaya alınan hastaların yaşları ortalama $40,7 \pm 11,08$ olarak bulunmuştur. (Tablo-3). Şizofreni hastalık başlangıç yaşları ortalama $24,34 \pm 8,75$ 'ti (Tablo-3). Tanı konulma yaşı $26,77 \pm 8,75$ olarak saptandı. (Tablo-3). Hastanede yatış sayıları $5,26 \pm 4,08$ 'di. (Tablo-3).

Katılımcıların ilk depresyon görülme yaşı $21,36 \pm 8,89$ olarak saptandı. (Tablo-3). Hastaların geçmiş depresyon tedavi sayısı $1,80 \pm 1,93$ 'tü (Tablo-3). Toplam intihar girişim sayısı $1,08 \pm 0,29$ olarak bulundu. (Tablo-3). Toplam antipsikotik kullanım süreleri ise $7,09 \pm 6,54$ olarak saptandı. (Tablo-3).

Tablo - 3

	Hasta (n=53) ort±ss
Yaş	$40,77 \pm 11,08$
Şizofreni başlangıç yaşı	$22,34 \pm 8,75$

Tanı konulma yaşı	26,77 ± 8,75
Hastanede yatış sayısı	5,26 ± 4,08
İlk depresyon görülme yaşı	21,36 ± 8,89
Geçmiş depresyon tedavi sayısı	1,80 ± 1,93
Toplam intihar girişim sayısı	1,08 ± 0,29
Antipsikotik kullanım süreleri (yıl)	7,09 ± 6,54

4.3. KULLANILAN ÖLÇEK PUANLARI

Hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi aldıktan sonrası karşılaştırıldığında; antidepresan tedavi eklenmesinden önce PANSS toplam puanı 82,63±17,26, PANSS pozitif puanı 18,3±4,6, PANSS negatif puanı 20,9±5,1 ve PANSS genel psikopatoloji puanı ise 43,3±8,8 olarak bulunmuştur. Antidepresan tedavi eklendikten sonraki PANSS toplam puanı 62,3±14,8, PANSS pozitif puanı 12,9±4,1, PANSS negatif puanı 17,1±4,4 ve PANSS genel psikopatoloji puanı ise 32,3±7,7 olarak bulunmuştur. Öncesinde ve sonrasında karşılaştırılan grupta PANSS değerlerinde anlamlı sonuç saptanmıştır. ($p<0,05$) (Tablo-4).

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları zamanda Calgary Şizofrenide Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (CŞDÖ) puanı 13,4±2,4, antidepresan tedavi sonrasında ise 4,0±2,2 olarak saptandı. Antidepresan kullanımı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında CŞDÖ puanları anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-4).

Depresyon tanısı alınan zamanda Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) hastalık şiddeti puanı 4,1±0,8, antidepresan tedavi sonrası 1,7±0,7'ydi. Hastaların depresyon tanısı aldıkları andaki Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) puanı 60,2±9,6, antidepresan tedavi sonrasında ise 83,6±5,6 olarak bulunmuştur. Antidepresan kullanımı öncesinde ve sonrasında CGI hastalık

şiddeti puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı. ($p<0,05$) Antidepresan tedavi öncesinde ve sonrasında GAS ölçeği puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. ($p<0,05$) (Tablo-4).

Çalışmaya alınan hastaların İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) puanlamasında ise depresyon tanısı aldıkları zamanda toplam puan $77,05\pm15,28$, alt ölçeklerden umutsuzluk $27,73\pm6,57$, intihar düşüncesi $13,45\pm4,76$, kendini olumsuz değerlendirme $23,05\pm5,55$, düşmanlık $12,70\pm3,72$ olarak bulundu. Antidepresan tedavi kullanan hastalar tekrar değerlendirildiğinde İÖÖ toplam puan $61,20\pm11,67$, alt ölçeklerden umutsuzluk $20,83\pm5,49$, intihar düşüncesi $10,48\pm2,93$, kendini olumsuz değerlendirme $19,23\pm4,70$, düşmanlık $10,68\pm2,80$ olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları andaki ve antidepresan tedavi başladıktan sonraki İÖÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme bulundu. ($p<0,05$) (Tablo-4).

Tablo - 4Klinik Kullanılan Ölçek Puanları

	Tedavi		Test İstatistikleri	
	Öncesi	Sonrası	Test değeri	p değeri
PANSS Pozitif	$18,3\pm4,6$	$12,9\pm4,1$	7,834	$<0,001^{\dagger}$
PANSS Negatif	$20,9\pm5,1$	$17,1\pm4,4$	6,182	$<0,001^{\dagger}$
PANSS Genel Psikopatoloji	$43,3\pm8,8$	$32,3\pm7,7$	7,527	$<0,001^{\dagger}$
PANSS Toplam	$82,63\pm17,26$	$62,3\pm14,8$	7,812	$<0,001^{\dagger}$
CŞDÖ	$13,4\pm2,4$	$4,0\pm2,2$	18,256	$<0,001^{\dagger}$
CGI Hastalık Şiddeti	$4,1\pm0,8$	$1,7\pm0,7$	18,043	$<0,001^{\dagger}$
GAS	$60,2\pm9,6$	$83,6\pm5,6$	-15,739	$<0,001^{\dagger}$
İÖÖ Umutsuzluk	$27,73\pm6,57$	$20,83\pm5,49$	6,982	$<0,001^{\dagger}$

İÖÖ İntihar Düşüncesi	13,45±4,76	10,48±2,93	4,101	<0,001 [†]
İÖÖ Kendini Olumsuz Değerlendirme	23,05±5,55	19,23±4,70	4,246	<0,001 [†]
İÖÖ Düşmanlık	12,70±3,72	10,68±2,80	3,566	0,001 [†]
İÖÖ Toplam	77,05±15,28	61,20±11,67	6,074	<0,001 [†]

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) değerleri olarak özetlenmiştir. [†]: Eşleştirilmiş t testi, [&]: Wilcoxon testi

Hastaların bilişsel fonksiyonlarını ölçmek amacıyla uygulanan ölçeklerin depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonra sonuçları kıyaslandığında hastaların tanı konulan andaki İSÖT A1 skoru ortalama 4,0 (2,0), hastaların A1-A5 ortalama toplam puanı 32,0 (10,7), İSÖT B1 ortalama puanı 3,0 (1,7), İSÖT A6 ortalama puanı 7,0 (3,0), İSÖT A7 ortalama puanı ise 7,0 (2,7), İSÖT toplam doğru ortalama değeri 49,5 (19,5), toplam yanlış ortalama değeri 1,5 (5,5) olarak saptandı. Antidepresan kullanımları sonrasındaki İSÖT A1 skoru ortalama 6,0 (2,0), hastaların A1-A5 toplam puanı ortalama 39,0 (16,5), İSÖT B1 ortalama puanı 4,0 (2,0), İSÖT A6 ortalama puanı 8,0 (3,0), İSÖT A7 ortalama puanı ise 8,0 (3,0), İSÖT toplam doğru ortalama değeri 58,0 (20,0), toplam yanlış ortalama değeri 1,0 (2,5) olarak saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda antidepresan kullanımı sonrasında hastaların çeşitli öğrenme ve bellek alanlarında anlamlı olarak iyileşme saptandı. (p<0,005) İleriye doğru bozucu etki altında serbest hatırlamanın ölçüldüğü A6 listesinin hatırlanmasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. (p=0,008) (Tablo-5).

Katılımcılara uygulanan depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımları sonrasında karşılaştırıldığında; depresyon tanısı aldıkları andaki İSÖT Tanıma listesi puanlarında ise; A listesi doğru tanıma ortalama değeri 11,0 (5,0), B listesi doğru tanıma ortalama değeri 3,00 (5,0), tanıma listesi doğru tanıma ortalama toplam değeri 13,5 (6,7)'tu. İSÖT tanıma listesi çeldiricilere tepki ortalama 2,0 (4,7) iken toplam hata ortalama 2,5 (4,0) olarak saptandı. Antidepresan tedavi kullanımlarından sonra İSÖT Tanıma listesi puanlarında ise; A listesi doğru tanıma ortalama değeri 13,00 (3,0), B listesi doğru tanıma ortalama değeri 5,0 (5,5), tanıma listesi doğru tanıma ortalama toplam değeri 18,0 (7,0)'dı. İSÖT tanıma listesi çeldiricilere tepki ortalama 1,0 (2,0), toplam hata ortalama 2,0 (3,0) olarak saptandı.

Tanıma listesinin depresyon tanısı aldıktan sonra ve antidepresan tedavi kullanımı sonrasındaki istatistiksel analizinde İSÖT tanıma testi toplam hata alt grubu ve çeldiricilere tepki alt grubunda anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. ($p>0,005$). İSÖT tanıma testi diğer alt gruplarında antidepresan kullanımı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. ($p<0,005$) (Tablo-5).

Hastalara depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi başladıktan sonra uygulanan İST test puanları karşılaştırıldığında; depresyon tanısı aldıkları anda İST-A testi ortalama saniye 84,0 (54,2), İST-B testi ortalama saniye 226,5 (207,2), İST-B-A ortalama değeri ise 131,00 (168,25) olarak saptandı. Hastaların antidepresan tedavi kullandıktan sonra İST-A testi ortalama saniye 62,0 (56,5), İST-B testi ortalama saniye 169,5 (115,2), İST-B-A ortalama değeri ise 97,00 (78,75) olarak saptandı. Hastaların antidepresan tedavi kullanımları sonrasında İST alt testlerinin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. ($p<0,005$) (Tablo-5)

Tablo - 5 Kullanılan Bilişsel Ölçek Puanları

	Tedavi		Test İstatistikleri	
	Öncesi	Sonrası	Test değeri	P değeri
İSÖT A1	4,0 (2,0)	6,0 (2,0)	4,618	<0,001 ^{&}
İSÖT A1-A5 Toplam	32,0 (10,7)	39,0 (16,5)	4,218	<0,001 ^{&}
İSÖT B1	3,0 (1,7)	4,0 (2,0)	3,781	<0,001 ^{&}
İSÖT A6	7,0 (3,0)	8,0 (3,0)	2,673	0,008 ^{&}
İSÖT A7	7,0 (2,7)	8,0 (3,0)	2,926	0,003 ^{&}
Toplam Doğru	49,5 (19,5)	58,0 (20,0)	4,640	<0,001 ^{&}
Toplam Yanlış	1,5 (5,5)	1,0 (2,5)	3,496	<0,001 ^{&}
İSÖT Tanıma A Doğru	11,0 (5,0)	13,00 (3,0)	3,354	0,001 ^{&}

İSÖT Tanıma B Doğru	3,00 (5,0)	5,0 (5,5)	3,367	0,001 ^{&}
İSÖT Doğru Toplam	13,5 (6,7)	18,0 (7,0)	4,062	<0,001 ^{&}
İSÖT Çeldiricilere Tepki	2,0 (4,7)	1,0 (2,0)	2,188	0,029 ^{&}
İSÖT Tanıma Toplam Hata	2,5 (4,0)	2,0 (3,0)	1,399	0,162 ^{&}
İST-A Saniye	84,0 (54,2)	62,0 (56,5)	4,140	<0,001 ^{&}
İST-B Saniye	226,5 (207,2)	169,5 (115,2)	4,973	<0,001 ^{&}
İST B-A	131,00 (168,25)	97,00 (78,75)	4,114	<0,001 ^{&}

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) değerleri olarak özetlenmiştir. [†]: Eşleştirilmiş t testi, [&]: Wilcoxon testi

4.4. DEPRESYON TANISI KONULDUĞU ANDA VE ANTİDEPRESAN TEDAVİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARININ KORELASYON KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcılara eklenen antidepresan tedaviler karşılaştırıldığında 36 (%90) hasta vortioksetin, 4 (%10) hasta ise diğer antidepresanları (paroksetin, fluoksetin sertralin) kullanmıştır.

Çalışmaya alınan 53 hastanın tedavilerine, hastaları takip eden hekimlerce 45'ine vortioksetin, 8'ine ise diğer antidepresan (sertralin, fluoksetin, paroksetin) ilaç tedavisi eklenmiş olup; vortioksetin kullanan hastaların %80'i diğer antidepresan tedavilerde ise %50'si tedavi kullanımına düzenli olarak devam edebilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları andaki ve antidepresan tedavi kullandıktan 6 hafta (42 gün) sonra uygulanan ölçekler birbirleriyle ilişkileri açısından korelasyon analizine alınmıştır. Yapılan istatistiksel analize göre antidepresanlar arasında ölçek puanları değerlendirmesinde benzer sonuçlar saptanmıştır. (Tablo-6)

Tablo - 6 Vortioksetin ve Diğer Antidepresanlar Arası Korelasyon

Vortioksetin Kullanımı						Gruplar arası Karşılaştırmalar		
Yok			Var					
T. Öncesi	T. Sonrası	P	T. Öncesi	T. Sonrası	P	p _ö	p _s	p _f

PANSS Pozitif	18,4±4,7	13,3±4,1	<0,001 [†]	17,0±3,9	10,0±3,6	0,002 [†]	0,558 _Φ	0,129 _Φ	0,419 _Φ
PANSS Negatif	21,1±5,2	17,2±4,6	<0,001 [†]	19,5±5,0	16,0±2,6	0,087 [†]	0,556 _Φ	0,607 _Φ	0,854 _Φ
PANSS Genel Psikopatoloji	43,4±9,1	32,6±7,8	<0,001 [†]	42,5±7,6	29,8±7,0	0,010 [†]	0,843 _Φ	0,492 _Φ	0,705 _Φ
PANSS Toplam	83,0±17,6	63,1±15,1	<0,001 [†]	79,0±15,9	55,8±11,5	0,008 [†]	0,664 _Φ	0,358 _Φ	0,710 _Φ
CŞDÖ	13,5±2,5	4,1±2,1	<0,001 [†]	12,5±1,3	3,5±3,1	<0,001 [†]	0,427 _Φ	0,621 _Φ	0,799 _Φ
CGI Hastalık Şiddeti	4,2±0,8	1,8±0,7	<0,001 [†]	3,8±1,0	1,8±0,5	<0,001 [†]	0,294 _Φ	0,941 _Φ	0,322 _Φ
GAS	59,4±9,7	83,3±5,7	<0,001 [†]	67,5±4,7	86,5±4,5	<0,001 [†]	0,113 _Φ	0,289 _Φ	0,328 _Φ
İSÖT A1	4,0 (2,0)	6,0 (2,0)	<0,001 ^{&}	4,5 (1,8)	7,0 (4,3)	0,102 ^{&}	0,586 _‡	0,499 _‡	0,712 _‡
İSÖT A1-A5 Toplam	32,0 (12,3)	37,5 (16,0)	<0,001 ^{&}	32,5 (7,5)	45,5 (13,8)	0,066 ^{&}	0,744 _‡	0,281 _‡	0,191 _‡
İSÖT B1	3,0 (2,0)	4,0 (2,0)	<0,001 ^{&}	2,5 (1,0)	3,5 (1,0)	0,102 ^{&}	0,499 _‡	0,472 _‡	0,845 _‡
İSÖT A6	7,5 (3,8)	8,0 (3,0)	0,003 ^{&}	8,5 (4,8)	11,0 (5,8)	0,581 ^{&}	0,225 _‡	0,191 _‡	0,811 _‡
İSÖT A7	7,0 (2,8)	8,0 (2,8)	0,014 ^{&}	7,0 (5,0)	10,0 (2,3)	0,109 ^{&}	0,879 _‡	0,032 _‡	0,148 _‡
Toplam Doğru	49,5 (21,0)	57,5 (20,8)	<0,001 ^{&}	50,0 (16,8)	66,5 (22,8)	0,068 ^{&}	0,712 _‡	0,445 _‡	0,586 _‡
Toplam Yanlış	1,5 (6,5)	1,0 (3,0)	0,001 ^{&}	2,5 (4,5)	0,0 (1,0)	0,180 ^{&}	0,712 _‡	0,347 _‡	0,499 _‡
İSÖT Tanıma A Doğru	10,5 (4,8)	13,0 (3,0)	0,002 ^{&}	12,0 (4,3)	14,0 (2,8)	0,285 ^{&}	0,225 _‡	0,207 _‡	0,845 _‡
İSÖT Tanıma B Doğru	3,0 (5,0)	4,5 (5,8)	0,003 ^{&}	2,0 (3,5)	6,0 (4,3)	0,109 ^{&}	0,617 _‡	0,302 _‡	0,101 _‡

İSÖT Doğru Toplam	13,0 (7,0)	18,0 (7,0)	<0,001 &	16,0 (3,8)	21,0 (3,5)	0,066 &	0,712 ‡	0,135 ‡	0,281 ‡
İSÖT Çeldiriciler e Tepki	2,0 (5,3)	1,0 (2,0)	0,036&	1,5 (4,5)	0,5 (3,3)	0,655 &	0,528 ‡	0,586 ‡	0,648 ‡
İSÖT Tanıma Toplam Hata	2,5 (4,0)	2,0 (3,0)	0,153&	2,0 (3,5)	1,5 (5,3)	0,785 &	0,845 ‡	0,778 ‡	0,879 ‡
İST-A Saniye	84,0 (55,8)	62,0 (56,3)	<0,001 &	83,5 (155,3)	49,5 (141,3)	0,068 &	0,712 ‡	0,680 ‡	0,262 ‡
İST-B Saniye	231,5 (209,3)	172,5 (120,5)	<0,001 &	193,0 (242,3)	153,0 (153,8)	0,068 &	0,948 ‡	0,879 ‡	0,983 ‡
İST B-A	134,5 (189,0)	95,5 (87,3)	<0,001 &	109,5 (97,5)	98,5 (20,5)	0,197 &	0,948 ‡	0,948 ‡	0,370 ‡
İÖÖ Umutsuzlu k	28,3±6,3	21,2±5,4	<0,001 ‡	22,5±7,9	17,8±5,9	0,139 ‡	0,094 Φ	0,243 Φ	0,476 Φ
İÖÖ İntihar Düşüncesi	13,7±4,7	10,5±2,9	<0,001 ‡	11,5±5,2	10,0±3,2	0,520 ‡	0,394 Φ	0,737 Φ	0,505 Φ
İÖÖ KOD	23,3±5,5	19,5±4,8	<0,001 ‡	21,3±6,6	16,8±3,5	0,127 ‡	0,501 Φ	0,273 Φ	0,806 Φ
İÖÖ Düşmanlık	12,9±3,8	10,9±2,9	<0,001 ‡	11,0±2,9	9,0±1,6	0,278 ‡	0,342 Φ	0,212 Φ	0,989 Φ
İÖÖ Toplam	78,0±15, 0	62,1±11, 5	<0,001 ‡	68,8±17, 8	53,5±11, 7	0,076 ‡	0,257 Φ	0,167 Φ	0,940 Φ

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) değerleri olarak özetlenmiştir. p₀: Tedavi öncesi gruplar arası karşılaştırmalar, p₁: Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalar, p₂: Tedavi öncesi ve sonrası farkları için gruplar arası karşılaştırmalar KOD: Kendini Olumsuz Değerlendirme, &: Wilcoxon testi, ‡: Mann-Whitney U testi, †: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizinde grup içi karşılaştırmalar, Φ: Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizinde gruplar arası karşılaştırmalar

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda yaş ile İST-A saniye ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası yaş ile İST-A saniye arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona saptanmıştır. Hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonra yaş farkı ile İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme ve İÖÖ toplam puanlar arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. (Tablo-7)

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları anda şizofren başlangıç yaşı ile İST-A saniye arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Antidepresan tedavi sonrasında şizofreni başlangıç yaşı GAS ve İSÖT tanıma B doğru puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Tedavi

öncesi ve sonrası şizofreni başlangıç yaş farkı İSÖT tanıma A doğru puanı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. (Tablo-7)

Çalışmaya katılan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda tanı konulma yaşı ile ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktur. Antidepresan tedavi kullanımı sonrası tanı konulma yaşı ile GAS ve İSÖT tanıma B doğru puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası şizofreni tanısı konulma yaş farkı ile CGI hastalık şiddeti puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. (Tablo-7)

Tablo - 7 Tanı konulduğu anda ve 6 hafta sonrasında yaş, şizofreni başlangıç yaşı ve tanı konulma yaşı arasındaki korelasyon analizi

	Yaş			Şizofren başlangıç yaşı			Tanı konulma yaşı		
	T. Öncesi	T. Sonrası	Fark	T. Öncesi	T. Sonrası	Fark	T. Öncesi	T. Sonrası	Fark
	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>Rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
PANSS Pozitif	0,013	0,058	-0,015	0,264	0,075	0,216	0,113	0,002	0,133
PANSS Negatif	-0,069	-0,179	0,049	0,090	-0,173	0,284	-0,031	-0,279	0,264
PANSS Genel Psikopatoloji	-0,005	-0,077	0,086	0,209	0,072	0,237	0,133	-0,068	0,278
PANSS Toplam	-0,012	-0,069	0,035	0,189	0,020	0,225	0,087	-0,081	0,217
CŞDÖ	0,088	0,012	0,121	0,001	-0,137	0,131	0,086	-0,158	0,195
CGI Hastalık Şiddeti	0,134	0,022	0,155	0,005	-0,236	0,210	0,099	-0,304	0,323*
GAS	-0,160	0,061	-0,251	0,017	0,370*	-0,197	-0,078	0,367*	-0,285
İSÖT A1	-0,212	-0,299	-0,002	0,081	-0,018	0,108	0,134	-0,068	0,250
İSÖT A1-A5 Toplam	-0,260	-0,151	-0,149	0,130	0,041	0,126	0,218	0,047	0,236
İSÖT B1	-0,198	0,016	-0,255	-0,054	-0,015	-0,112	-0,034	0,100	-0,137
İSÖT A6	-0,159	-0,104	-0,110	0,170	0,017	0,177	0,204	0,006	0,224

İSÖT A7	-0,034	-0,292	0,219	0,215	0,016	0,150	0,179	0,066	0,075
Toplam Doğru	-0,223	-0,162	-0,127	0,134	0,005	0,167	0,211	0,023	0,236
Toplam Yanlış	-0,170	-0,061	-0,204	-0,209	-0,267	-0,123	-0,234	-0,273	-0,149
İSÖT Tanıma A Doğru	0,212	-0,043	0,173	0,305	-0,118	0,322*	0,244	-0,048	0,239
İSÖT Tanıma B Doğru	-0,026	0,019	0,026	0,205	0,350*	-0,134	0,238	0,334*	-0,132
İSÖT Doğru Toplam	0,137	-0,014	0,099	0,309	0,201	0,150	0,272	0,218	0,114
İSÖT Çeldiricilere Tepki	0,110	0,003	-0,032	0,232	-0,024	0,232	0,202	-0,062	0,202
İSÖT Tanıma Toplam Hata	0,007	0,121	0,042	0,013	0,004	0,047	-0,042	-0,108	0,079
İST-A Saniye	0,507**	0,444**	0,241	0,353*	0,164	0,232	0,306	0,071	0,283
İST-B Saniye	0,281	0,276	0,174	0,171	0,151	0,162	0,036	0,003	0,088
İST B-A	0,073	0,096	0,075	0,070	0,139	0,066	-0,085	-0,028	-0,037
İÖÖ Umutsuzluk	0,188	0,125	0,154	0,094	0,006	0,151	0,176	0,071	0,193
İÖÖ İntihar Düşüncesi	0,215	0,046	0,238	0,122	0,042	0,089	0,085	-0,115	0,160
İÖÖ KOD	0,233	-0,196	0,361*	0,283	0,007	0,226	0,268	0,034	0,159
İÖÖ Düşmanlık	0,168	-0,161	0,293	0,033	-0,098	0,061	0,123	-0,130	0,184
İÖÖ Toplam	0,264	-0,158	0,374*	0,197	0,029	0,194	0,231	-0,029	0,254

Rho: Spearman korelasyon katsayısı, *: $0,01 < p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıkları 6 hafta sonraki ölçek puanları karşılaştırıldığında, hastanede yatış sayısı tedavi öncesinde İSÖT A1, İSÖT A1-A5 toplam, toplam doğru ve İSÖT tanıma B doğru puanları ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Tedavi sonrasında hastane yatış sayısı ile PANSS pozitif ve CGI hastalık şiddeti puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir

ilişki saptanmıştır. Depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası hastane yatış sayısı farkı ile İSÖT A1-A5 toplam ve toplam doğru puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. (Tablo-8)

Tablo - 8 Depresyon tanısı konulduğu anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonra hastanede yatış sayısına göre ölçekleri karşılaştırılması

	Hastanede yatış sayısı		
	T. Öncesi	T. Sonrası	Fark
	<i>rho</i>	<i>rho</i>	<i>rho</i>
PANSS Pozitif	0,035	0,323*	-0,134
PANSS Negatif	-0,039	-0,006	-0,069
PANSS Genel Psikopatoloji	-0,037	0,253	-0,126
PANSS Toplam	-0,003	0,209	-0,084
CŞDÖ	0,113	0,135	-0,016
CGI Hastalık Şiddeti	0,217	0,378*	-0,028
GAS	-0,048	-0,209	0,062
İSÖT A1	-0,458**	-0,250	-0,230
İSÖT A1-A5 Toplam	-0,363*	-0,061	-0,338*
İSÖT B1	-0,243	-0,095	-0,074
İSÖT A6	-0,155	0,116	-0,255
İSÖT A7	-0,189	-0,043	-0,185
Toplam Doğru	-0,342*	-0,028	-0,394*

Toplam Yanlış	0,092	0,204	-0,030
İSÖT Tanıma A Doğru	0,135	0,126	-0,028
İSÖT Tanıma B Doğru	-0,315*	-0,147	-0,091
İSÖT Doğru Toplam	-0,055	-0,052	-0,065
İSÖT Çeldiricilere Tepki	0,027	0,127	-0,061
İSÖT Tanıma Toplam Hata	-0,148	0,037	-0,083
İST-A Saniye	-0,006	0,068	-0,151
İST-B Saniye	0,089	0,075	0,046
İST B-A	0,075	0,086	0,023
İÖÖ Umutsuzluk	0,095	0,025	0,009
İÖÖ İntihar Düşüncesi	0,235	0,311	0,145
İÖÖ KOD	-0,026	-0,101	0,095
İÖÖ Düşmanlık	0,239	0,033	0,185
İÖÖ Toplam	0,141	-0,081	0,177

Rho: Spearman korelasyon katsayısı, *: $0,01 < p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası uygulanan ölçek puanları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Hastaların CŞDÖ puanları ve CGI hastalık şiddeti puanları arasında pozitif yönlü, İSÖT A1-A5 toplam ile İSÖT A1 puanı arasında pozitif yönlü, İSÖT A1-A5 toplam puanı ile İSÖT A6 puanı arasında pozitif yönlü, İSÖT A6 ve İSÖT A7 puanları arasında pozitif yönlü, İSÖT A7 ile CŞDÖ puanları arasında pozitif yönlü, İSÖT tanıma listesi A doğru ile İSÖT A7 puanı arasında pozitif yönlü, İÖÖ toplam puanı ile PANSS toplam, CŞDÖ ve CGI hastalık şiddeti puanları arasında pozitif yönlü, İST A değeri ile İÖÖ toplam puanı arasında pozitif yönlü, İST

B değeri ile İST A değeri arasında pozitif yönlü, İST B-A değeri ile İSÖT tanıma listesi A doğru puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. (Tablo-9)

Tablo - 9 Ölçek Puan Farklarının Korelasyonu

	Panns pozitif	Panns negatif	Panns genel psikopatoloji	Panns toplam	Calgary	CGI hastalık şiddeti	Avlta 1	Avlta 1 a5 toplam	Avlta 6	Avlta 7	Avlta tanıma doğru	İöo toplam	İst a saniye	İst b saniye	İst b-a saniye
	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>	<i>Rho</i>
Panns pozitif	-														
Panns negatif	0,701 **	-													
Panns genel psikopatoloji	0,731 **	0,840 **	-												
Panns toplam	0,841 **	0,912 **	0,958 **	-											
Calgary	0,120	- 0,004	0,196	0,143	-										
CGI hastalık şiddeti	0,130	0,141	0,222	0,207	0,614 **	-									
Avlta1	0,055	- 0,040	0,067	0,035	- 0,056	0,136	-								
Avlta1a5toplam	0,143	- 0,055	- 0,021	- 0,011	0,019	0,087	0,669 **	-							
Avlta6	0,286	0,167	0,294	0,277	0,146	0,156	0,298	0,505 **	-						
Avlta7	0,357 *	0,069	0,168	0,209	0,278	0,379 *	0,106	0,234	0,381 *	-					
Avlta tanıma doğru	0,013	- 0,095	- 0,236	- 0,144	- 0,169	0,065	0,223	0,179	- 0,025	0,359 *	-				
İöo toplam	0,245	0,294	0,375 *	0,334 *	0,439 **	0,352 *	- 0,137	- 0,060	0,078	0,227	- 0,082	-			
İst a saniye	0,035	0,014	0,159	0,088	0,184	0,012	0,009	- 0,205	- 0,014	0,141	0,018	0,326 *	-		
İst b saniye	0,080	0,143	0,058	0,042	- 0,009	0,244	0,263	- 0,164	- 0,086	- 0,062	0,299	0,192	0,486 **	-	
İst b-a saniye	0,131	0,138	0,035	0,047	- 0,055	- 0,299	- 0,178	- 0,028	- 0,066	- 0,074	0,322 *	- 0,028	0,243	0,925 **	-

Rho: Spearman korelasyon katsayısı, *: 0,01<*p*<0,05, **: *p*<0,01

Çalışmamızda katılımcıların; cinsiyete göre, doğum yerine göre, yaşadığı yere göre, medeni duruma göre, eğitim duruma göre, çocuk sahibi olma durumuna göre, çalışma duruma göre, sigara kullanımına göre, alkol kullanımına göre, sosyoekonomik duruma göre, psikiyatri dışı bedensel hastalık duruma göre, geçmişte depresyon geçirme duruma göre, geçmişte intihar girişimi öyküsüne göre, düzenli ilaç kullanımı olup olmamasına göre, düzenli antipsikotik kullanımı olup olmamasına göre, uzun salınlı antipsikotik tedavi alıp almamasına göre,

ailede psikiyatrik hastalık olup olmamasına göre, ailede intihar öyküsüne göre, aile desteğine göre antidepresan tedavi öncesi ve sonrası ölçek puanlarının ve farklarının korelasyon analizleri de yapılmış olup, depresyon tanısı aldıktan sonra ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası ölçek puanları benzer bulunmuştur.

4.5. DEPRESYON TANISI KONULDUĞU ANDA VE ANTİDEPRESAN TEDAVİ SONRASI ÖLÇEK PUANLARININ REGRESYON ANALİZLERİ

Tek değişkenli analizlerde ölçek puanları ile istatistiksel olarak önemli bulunan değişkenler çoklu doğrusal regresyon modeline dahil edildi. Çoklu doğrusal regresyon analizinde sonuç modele ulaşmak için geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi kullanımı sonrası evlilerin PANNS genel psikopatoloji puanlarındaki azalma miktarı bekarlara göre ortalama 6,479 puan daha fazladır. (Tablo-10) Antidepresan tedavi kullanımı sonrası evlilerin PANNS toplam puanlarındaki azalma miktarı bekarlara göre ortalama 11,063 puan daha fazladır. (Tablo-11)

Tablo - 10 PANNS genel psikopatoloji (azalma)

	Regresyon Katsayıları						
	β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven	
						Aralığı	
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	8,458	1,801		4,696	<0,001	4,812	12,105
Evli (ref: Bekar)	6,479	2,848	0,34	2,275	0,029	0,714	12,245
6							
Model İstatistikleri: $F=5,176$; $p=0,029$; $R^2=0,120$; $Adj\ R^2=0,097$							

Tablo - 11 PANNS toplam (azalma)

Regresyon Katsayıları					
β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven Aralığı

						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	15,875	3,204		4,955	<0,001	9,390	22,360
Evli (ref: Bekar)	11,063	5,065	0,33	2,184	0,035	0,808	21,317
			4				
Model İstatistikleri: $F=4,770$; $p=0,035$; $R^2=0,112$; $Adj R^2=0,088$							

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası geçmişte intihar girişimi olanların Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) puanlarındaki azalma miktarı intihar girişimi olmayanlara göre ortalama 2,781 puan daha fazladır. (Tablo-12) Antidepresan tedavi kullanımı sonrası geçmişte intihar girişimi olanların CGI hastalık şiddet puanlarındaki azalma miktarı intihar girişimi olmayanlara göre ortalama 0,774 puan daha fazladır. (Tablo-13) Katılımcıların antidepresan tedavi kullanımı sonrası kasaba/ilçede yaşayanların GAS puanlarındaki artış miktarı şehirde yaşayanlara göre ortalama 8,197 puan daha fazladır. (Tablo-14)

Tablo - 12 CŞDÖ (azalma)

	Regresyon Katsayıları						β için %95.0 Güven Aralığı
	β	se	$z\beta$	t	p		
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	8,774	0,553		15,88	<0,001	7,656	9,893
				0			
Geçmişte intihar girişimi olanlar	2,781	1,165	0,36	2,388	0,022	0,423	5,139
			1				
Model İstatistikleri: $F=5,701$; $p=0,022$; $R^2=0,130$; $Adj R^2=0,108$							

Tablo - 13 CGI hastalık şiddeti (azalma)

	Regresyon Katsayıları						β için %95.0 Güven Aralığı
	β	se	$z\beta$	t	p		
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	2,226	0,141		15,78	<0,001	1,940	2,511
				6			
Geçmişte intihar girişimi olanlar	0,774	0,297	0,38	2,605	0,013	0,172	1,376
			9				

Tablo - 14 GAS (artış)

	Regresyon Katsayıları						β için %95.0 Güven Aralığı
	β	se	$z\beta$	t	p		
Sabit	-29,778	2,955		-10,076	0,000	-35,761	-23,795
Kasaba/ilçede yaşayanlar (ref: şehir)	8,197	3,357	0,368	2,442	0,019	1,401	14,993
Model İstatistikleri: $F=5,119$; $p=0,002$; $R^2=0,369$; $Adj R^2=0,297$							

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıktan ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası şehirde doğanların İSÖT A1 puanlarındaki artış miktarı köy ve kasabada doğanlara göre ortalama 1,333 puan daha fazladır. (Tablo-15) Antidepresan tedavi kullanımı sonrasında alkol kullanmayanların İSÖT A7 puanlarındaki alkol kullananlara göre ortalama 2,343 puan daha fazladır. (Tablo-16) Hastanede yatış sayısı arttıkça antidepresan tedavi kullanımı sonrasındaki toplam doğru puanlarındaki artış miktarı ortalama 0,797 puan azalmaktadır. (Tablo-17)

Tablo - 15 İSÖT A1 (artış)

	Regresyon Katsayıları						
	β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven	
						Aralığı	
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	-3,958	0,806		-	<0,001	-5,591	-2,326
				4,909			
Şehirde doğanlar (ref: köy/kasaba)	1,333	0,482	0,409	2,767	0,009	0,358	2,309
Model İstatistikleri: $F=7,656$; $p=0,009$; $R^2=0,168$; $Adj R^2=0,146$							

Tablo - 16 İSÖT A7

	Regresyon Katsayıları						
	β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven	
						Aralığı	
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	-1,676	0,402		- 4,171	<0,001	-2,490	-0,863
Alkol kullanmayanlar (ref: kullananlar)	2,343	1,038	0,34 4	2,258	0,030	0,242	4,444
Model İstatistikleri: $F=5,096$; $p=0,030$; $R^2=0,118$; $Adj R^2=0,095$							

Tablo - 17 Toplam Doğru (Artış)

	Regresyon Katsayıları						
	β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven	
						Aralığı	
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	-5,273	2,425		- 2,175	0,036	-10,181	-0,365
Hastanede yatış sayısı	-0,797	0,357	- 0,34 0	- 2,231	0,032	-1,519	-0,074
Model İstatistikleri: $F=4,975$; $p=0,032$; $R^2=0,116$; $Adj R^2=0,093$							

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıktan ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası çocuğu olanlarda İST-B saniye süresindeki azalma miktarı çocuğu olmayanlara göre ortalama 69,210 saniye daha fazladır. (Tablo-18)

Tablo - 18 İz Sürme Testi B saniye (azalma)

	Regresyon Katsayıları						β için %95.0 Güven Aralığı
	β	se	$z\beta$	t	p		
						<i>Alt Sınır</i>	
Sabit	54,261	21,51 1		2,523	0,016	10,715	97,807
Çocuğu olanlar (ref: olmayanlar)	69,210	32,99 6	0,32 2	2,098	0,043	2,413	136,006
Model İstatistikleri: $F=5,116$; $p=0,011$; $R^2=0,217$; $Adj R^2=0,174$							

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası ailede psikiyatrik hastalık olmayanların İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk puanlarındaki azalma miktarı ailede psikiyatrik hastalık olanlara göre ortalama 5,939 puan daha fazladır. (Tablo-19) Çocuğu olanların antidepresan tedavi kullanımı sonrası İntihar Olasılığı Ölçeği kendini olumsuz değerlendirme puanlarındaki azalma miktarı çocuğu olmayanlara göre 4,192 puan daha fazladır. (Tablo-20) Yaş arttıkça antidepresan tedavi kullanımı sonrası İntihar Olasılığı Ölçeği toplam puanlarındaki azalma miktarı ortalama 0,607 puan artmaktadır. Geçmişte intihar girişimi olanların antidepresan tedavi kullanımı sonrası İntihar Olasılığı Ölçeği toplam puanlarındaki azalma miktarı geçmişte intihar girişimi olmayanlara göre ortalama 16,026 puan daha fazladır. (Tablo-21)

Tablo - 19 İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk (azalma)

	Regresyon Katsayıları						
	β	se	$z\beta$	t	p	β için %95.0 Güven Aralığı	
						<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>
Sabit	-3,939	4,572		- 0,862	0,394	-13,194	5,316
Ailede psikiyatrik hastalık olmayanlar (ref: olanlar)	5,939	2,452	0,36 6	2,422	0,020	0,975	10,904

Tablo - 20 İntihar Olasılığı Ölçeği Kendini Olumsuz Değerlendirme (azalma)

	Regresyon Katsayıları					β için %95.0 Güven Aralığı	
	β	se	$z\beta$	t	p	Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	2,043	1,119		1,826	0,076	-0,221	4,308
Çocuğu olanlar (ref: olmayanlar)	4,192	1,716	0,368	2,443	0,019	0,718	7,666
Model İstatistikleri: $F=5,966$; $p=0,019$; $R^2=0,136$; $Adj R^2=0,113$							

Tablo - 21 İntihar Olasılığı Ölçeği Toplam (azalma)

	Regresyon Katsayıları					β için %95.0 Güven Aralığı	
	β	se	$z\beta$	t	p	Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	-11,791	9,188		-1,283	0,207	-30,408	6,826
Yaş	0,607	0,216	0,406	2,814	0,008	0,17	1,043
Geçmişte intihar girişimi olanlar (ref: olmayanlar)	16,026	5,635	0,411	2,844	0,007	4,608	27,443
Model İstatistikleri: $F=6,605$; $p=0,004$; $R^2=0,263$; $Adj R^2=0,223$							

5.TARTIŞMA

Şizofreni; kişinin benlik bilinci ve beyin yapılanmasında kompleks değişikliklere neden olan dikkatte, yürütücü işlevlerde ve belleğin pek çok alanında bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; algılama, duygu ve düşünceyi etkileyen; kronik seyreden, hastaların yaşamlarında zorlanmaya neden olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta mevcut semptomların yanı sıra tabloya

depresyonun eklenmesi ile klinik semptomlarda ve pek çok işlevde daha fazla bozulma gözlenmektedir. Çalışmamızda şizofreni hastalarının depresyon ek tanısı almalarından sonra tedavi düzenlenmesinde antidepresan ilaç ekleme kararı verilen hastaların, hem klinik semptomlarındaki hem de bilişsel işlevlerindeki değişmeyi incelemeyi amaçladık.

Beyhekim Psikiyatri Kliniği polikliniği, toplum ruh sağlığı polikliniği ve yataklı servislerinde takip edilen ve mevcut durumlarında antipsikotik tedavi kullanan şizofreni hastalarının, takip eden hekimler tarafından klinik olarak depresyon tanısı konan, antidepresan ilaç ekleme kararı verilen hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 21'i (%39) akut psikotik dönemde olup; haloperidol kullanan 4 (%5,3), olanzapin kullanan 18 (%24), ketiyapin kullanan 6 (%8), risperidon kullanan 1 (%1,33), paliperidon kullanan 16 (%21,3), aripiprazol kullanan 10 (13,3), klozapin kullanan 20 (%26,6) hastadan, 13 hasta çalışmaya devam etmemiştir. Çalışmaya devam eden 40 kişiden psikotik atak döneminde olan 18'inin (%45) antipsikotik ilaç dozları da düzenlenmiştir. Hastaların düzenli antidepresan ve antipsikotik tedavi kullanım durumları ilk ve ikinci görüşmede değerlendirildi. 6 hafta (42 gün) sonraki değerlendirmede hastaların antidepresan tedavilerinin başlangıç dozlarının (vortiksetin 10 mg/g, sertralin 50 mg/g, fluoksetin 20 mg/g, paroksetin 20 mg/g) 6 hafta (42 gün) boyunca değiştirilmeden uygun şekilde kullandıkları saptandı.

Klinik değerlendirmede; genel psikopatolojilerini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız PANSS toplam, PANSS pozitif, PANSS negatif ve PANSS genel psikopatoloji puanlarında, hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız CGI hastalık şiddeti puanlarında, genel olarak hastalık durumlarını değerlendirmek amacıyla uyguladığımız GAS puanlarında ve intihar olasılığı risklerini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız İÖÖ umutsuzluk, İÖÖ intihar düşüncesi, İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme, İÖÖ düşmanlık ve İÖÖ toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık.

Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla uyguladığımız nörobilişsel testlerin; anlık belleği değerlendiren İSÖT A1 ve İSÖT B1 alt ölçeklerinde, kısa süreli sözel öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A1-A5 alt ölçeğinde, karıştırıcı faktör sonrası öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A6 alt ölçeğinde, uzun süreli öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A7 alt ölçeğinde anlamlı iyileşme saptadık. İST testinin işleme hızı (processing speed), görsel tarama ve dikkatin değerlendirildiği İST-A kısmında, çalışma belleği (working memory) ve yürütücü işlevlerin

değerlendirildiği İST-B kısmında, hız faktörü dışlanarak esneklik ve dikkatin değerlendirildiği İST B-A kısmında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık.

Hataların sosyodemografik verileri ve uygulanan ölçeklerden elde edilen veriler korelasyon ve regresyon analizleri ile incelenmiş olup, birbirleri ile korele olan ve ulaşılan mevcut sonuçları yordayan parametreler değerlendirilmiştir.

5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda şizofreni tanısı olan ve klinik olarak depresyon tanısı alan şizofreni hastaları takip edilmiştir. Hastalara tanı aldıkları anda ve antidepresan tedavi eklendikten 6 hafta (42 gün) sonra PANSS, CŞDÖ, CGI, GAS, İSÖT, İST A-B, İÖÖ ölçekleri uygulanmıştır. Depresyon tanısı aldıkları anda ve 6. Hafta (42.gün) sonunda ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Verilerin birbiri ile ilişkisini incelemek amacıyla korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır.

Şizofreni hastalarında depresyonun saptanması, klinik görüşme esnasında klinisyenler tarafından fark edilebilmesi zaman zaman gözden kaçabilen bir durumdur. Şizofreni hastalarında, hastalığın doğal seyrine bağlı bilişsel bozuklukların olması yanında, depresyonun neden olacağı bilişsel bozulmanın da tabloya eklenmesi ile daha şiddetli bir bozukluk ortaya çıkabilmektedir. Literatüre bakıldığında bu konuyla ilgili oldukça sınırlı bir bilgi birikimi olduğu tarafımızca saptanmıştır. Şizofreni hastalarının depresif semptomlarının saptanıp, tedavi planlaması ve sonrasında takipleri ile bu hastalardaki oluşabilecek değişimleri saptamak ve klinik uygulamada bu konunun önemine değinmek istedik.

Depresyon tanısı konulan şizofreni hastalarının tedavilerine eklenen antidepresan ilaçların depresif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine etkisini araştıran çalışmamıza toplamda 53 katılımcı dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü (%83) erkek, 9'u (%17) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması $40,73 \pm 11,39$ olarak bulunmuştur. Hastaların şizofreni başlangıç yaşı $22,34 \pm 8,75$, tanı konulma yaşı ise $26,77 \pm 8,75$ olarak saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda cinsiyetler açısından fark olmadığı düşünülürken, güncel verilere göre şizofreni hastalığının erkeklerde görülme riski kadınlara göre 1.4-1.5 kat fazla olarak kabul görmektedir. (89) (90)

Örnekleminizin dar olması ve araştırmanın yapıldığı bölgenin sosyodemografik özelliklerinden dolayı sonuçlarımız farklı saptanmış olabilir.

Katılımcıların doğum yerleri değerlendirildiğinde 5'i (%9,4) köy/kasabada, 25'i (%47,2) ilçede, 23'ü (%43,4) şehirde doğmuştur. İkamet ettikleri yere bakıldığında 2'sinin (%3,8) köy/kasabada, 12'sinin (%12,6) ilçede, 39'unun (%73,6) şehirde yaşadığı saptanmıştır. Literatüre bakıldığında şehirde doğum oranının daha yüksek, şehirde yaşam oranının da bizim saptadığımız verilerden daha düşük olduğu görülmüştür. (91) Çalışmaya alınan hastaların mevcut demografik özellikleri ve günümüzdeki kentleşme hızı düşünüldüğünde ulaşılan veriler olağan olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların eğitim durumu incelendiğinde 27'sinin (%49,1) ilköğretim mezunu, 18'inin (%34) lise mezunu, 8'inin (%15) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Yapılan araştırmalara göre şizofreni hastalarının normal topluma göre daha düşük eğitim düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. (92) 2010 yılında yayınlanan Türkiye'de yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının eğitim durumu ile ilgili elde edilmiş olan verilerle benzer olarak saptanmıştır. (25)

Katılımcıların medeni durumları değerlendirildiğinde 30'unun (%56,6) bekar, 10'unun (%18,9) evli, 13'ünün (%24,5) ise boşanmış olduğu görülmüştür. Hastalığın semptomları ve tedavi süreçleri, şizofreni hastalarının uzun süreli ilişkiler kurabilmesini ve sürdürmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle psikotik belirtilerin görüldüğü hastalarda kişilerin bekar ya da boşanmış olma olasılığı daha yüksektir. (93) Türkiye'de yapılan bir çalışmada medeni durum ile ilgili verilerde evli olma %22,5, bekar olma % 54, boşanmış/dul olma %23,5 oranlarında saptanmıştır. (25) Çalışmamızda ulaştığımız veriler daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların çalışma durumları 9'u (%17) çalışıyor, 36'sı (%67,9) çalışmıyor/işsiz, 5'i (%9,4) ev hanımı, 2'si (%3,8) emekli, 1'i (%1,9) öğrenci olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalığının başlangıcı genellikle ergenlik dönemi sonrası, erken erişkinlikte olmaktadır. Hastalığın gidişatı da göz önünde bulundurulduğunda kişilerin işsizlik oranının yüksek olması beklenir bir durumdur. (94) Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni hastalarının istihdam durumu %33,2 çalışıyor, %10,8 emekli ve %56 çalışmıyor şeklinde saptanmıştır. (25) Çalışmaya alınan hastaların şizofreni hastalığı ile depresyon

belirtilerine de sahip olması nedeniyle çalışan hasta sayısının daha düşük oranda saptanması doğal olarak değerlendirilmiştir.

Katılımcıların sigara kullanımı değerlendirildiğinde 40'ı (%75,5) sigara kullanıyor, 13'ü (%24,5) kullanmıyordu. Literatüre bakıldığında şizofreni hastalarının sigara bağımlılığı %58-92 oranında, majör depresyonu olan bireylerde ise bu oran %31-61 olarak bulunmuştur. (95) Gerek şizofreni hastalarında gerek majör depresyon hastalarında sigara bağımlılığı üzerine yapılan çalışmalarda hormonal, genetik ve nörolojik aktivasyonun bu durum üzerinde rol oynayabileceği saptanmıştır. (96) (97) Şizofreni hastalarında depresyonun izlenmesi ile çalışmamızda ulaştığımız veriler daha önce yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%88,7) alkol kullanmıyor, 6'sı (%11,3) ise sosyal olarak alkol tüketmekteydi. Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında daha çok alkol kullanım bozukluğu eş tanısı üzerine yoğunlaşmış ve ortalama %25-45 oranında bu eş tanının saptandığı görülmüştür. (98) Katılımcıların alkol kullanım bozukluğu tanısını karşılayacak kriterleri bulunmamakla birlikte aralıklı olarak alkol tüketimleri mevcuttu.

Katılımcıların sosyoekonomik durumları değerlendirildiğinde hastaların 6'sı (%11,3) alt seviye, 46'sı (%86,8) orta seviye, 1'i (%1,9) üst seviye olarak sınıflandırıldı. Yapılan çalışmalar sosyoekonomik durumun psikiyatrik hastalıklar üzerinde etkisinin olabileceği yönünde veriler sunmaktadır. Son yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında düşük sosyoekonomik durumun, hemen hemen ailede psikiyatrik öykü olması kadar hastalığın gelişme riskini artırabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. (99)

Katılımcıların ek hastalık durumu değerlendirildi. Hastaların 15'i (%28,3) ek tıbbi bir komorbiditeye sahipken 38'inin (%71,7) ek hastalığı yoktu. Ek tıbbi komorbiditeler sorgulandığında 6'sında (%40) diabetes mellitus, 1'inde (%6,6) hipertansiyon, 1'inde (%6,6) kalp hastalığı, 2'sinde (%13,3) tiroid hastalığı, 5'inde (%33,3) diğer tıbbi rahatsızlıkların bulunduğu saptandı. Ülkemizde 2019 yılında yayınlan 150 şizofreni hastasının incelendiği bir çalışmaya göre hastaların %37,8'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %33,3'ünde hipertansiyon, %17,8'inde inme, %17,8'inde kronik arter hastalığı, % 8,9'unda diabetes mellitus, %4,4'ünde hipotiroidi, %4,4'ünde kanser, %2,2'sinde romatoid artrit izlendiği saptanmıştır. (100) Bu çalışma ile karşılaştırıldığında yaş ortalamamızın daha nispeten düşük olması ve örneklem genişliğimizin kısıtlılığı nedeniyle farklı sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların 11'inde (%20,8) geçmişte depresyon tanısı varken, 41'inde (%77,4) yoktu. Geçmişte kullanılan antidepresan tedavileri 9 (%75) SSRI, 2 (%16,6) SNRI, 1 (%8,3) TCA olarak dağılım gösterdi. Spesifik olarak kullanılan antidepresanlar incelendiğinde 8 (%57,1) sertralin, 1 (%7,14) paroksetin, 2 (%14,2) fluoksetin, 1 (%7,14) duloksetin, 1 (%7,14) klomipramin kullanımı olduğu saptandı. Hastaların ilk depresyon görülme yaşı ise $21,36 \pm 8,89$ olarak bulundu. Geçmişte depresyon tedavi sayısı $1,80 \pm 1,93$ 'tü. Ülkemizde şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların %40'ının bir veya daha fazla kez depresyon tanısı aldıkları, en fazla kullanılan antidepresanların sırasıyla sertralin (%36,9), venlafaksin (%23,8), essitalopram (%20,2) olduğu bulunmuştur. (101) Şizofreni hastalarının depresif belirtilerinin tanınmasının zorluğu ve örneklemimizin kısıtlılığı nedeniyle depresyon tanısı alan hasta oranımız farklı saptanmış olabilir.

Katılımcıların geçmişte intihar girişiminde bulunma durumları değerlendirildiğinde 12'sinde (%22,6) var, 41'inde (%77,4) yoktu. İntihar girişimi olanların 6'sı (%54,5) planlı, 5'i (%45,5) plansızdı. Yöntemleri sorgulandığında ilaç/kimyasal yolla 7'si (53,8), 1'i (%7,7) yüksekten atlama ile, 2'si (%15,4) kesici/delici aletle, 1'i (%7,7) ateşli silah ile, 2'si (%15,5) çoklu girişim yöntemi ile intihar girişiminde bulunmuşlardı. Toplam intihar girişim sayısı ortalama $1,08 \pm 0,29$ 'du. Şizofreni hastalarındaki intihar riski ciddi olarak ele alınan ve incelenen bir kavram olmuştur. Daha eski çalışmalarda yaşam boyu bu riskin %15 olarak bulunduğu (102), ancak son yapılan çalışmalarda %5 olarak ortaya konulduğu görülmüştür. (103) Çalışmamıza alınan hastalarda geçmiş depresyon tanıları ve intihar girişiminde bulunma durumları incelendiğinde literatürle kısmen uyumlu ve doğal bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre intihar davranışı risk etmenlerinden olan erkek cinsiyet, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün yüksek olması, çalışmıyor olmak gibi pek çok faktörün bulunması bu yüksek oranı açıklayabilir.

Çalışmaya alınan hastaların ilaç kullanımları 42'sinde (%79,2) düzenli, 7'sinde (%13,2) yetersiz, 4'ünde (%7,5) yoktu. Hastaların hayat boyu düzenli antipsikotik kullanımı 46'sında (%86,8) var 7'sinde (%13,2) yoktu. Antipsikotik kullanım süreleri $7,09 \pm 6,54$ yıldır. Kullanmakta oldukları antipsikotikler 4'ünde (%%7) tipik 49'unda (%93) atipik antipsikotik grubundaydı. Spesifik olarak antipsikotik tedavileri değerlendirildiğinde 4'ü (%5,3) haloperidol, 18'i (%24) olanzapin, 6'sı (%8) ketiyapin, 1'i (%1,3) risperidon, 16'sı (%21,3) paliperidon, 10'u (%13,3) aripiprazol, 20'si (%26,6) klozapin kullanmaktaydı. Ruh sağlığı alanında yapılan çalışmalarda psikotrop ilaçlar arasında antipsikotik alan hastaların ilacın

%58'ini, antidepresan kullananların ise %65'ini aldığı saptanmıştır. (104) Atipik antipsikotiklerin geliştirilmesi ile yan etkilerden uzak durulabileceğine dair beklentiler artmış, özellikle uyumu bozan EPS (Ekstra piramidal sistem bulguları) ve tardiv diskinezi riskinin daha düşük olması nedeniyle atipik antipsikotikler tercih edilmektedir. (105) (106) Çalışmamızda en sık kullanım oranına sahip antipsikotik klozapin olarak bulundu. Son zamanlarda klozapin reçetelenmesinin hekimler tarafından daha fazla tercih edilmeye başlandığı görülmüştür. (107) Hastanemizin 3. Basamak bir tedavi merkezi olması, tedaviye dirençli şizofreni hastalarının başvuru sıklığının fazla olması klozapin kullanımının yüksekliğini açıklamaktadır.

Hastaların tedavi düzenlenmesinde 15'inde (%28,3) uzun salınlı antipsikotik kullanımı vardı, 38'inde (%71,6) yoktu. Hastaların 8'i (%53,3) paliperidon palmitat, 4'ü (%26,6) aripiprazol, 1'i (%6,6) haloperidol, 1'i (%6,6) ziklopentiksol, 1'i (%6,6) risperidon uzun salınlı formlarını kullanmaktaydı. Uzun etkili antipsikotikler (UEP) tedavi uyumunu sağlayamayan, hastalığına karşı iç görü geliştiremeyen hastaların sağaltımında tercih edilebilir tedaviler olarak düşünülmektedir. (108) Hastanemizin özellikle dirençli şizofreni hastalarının sıklıkla başvuru merkezlerinden birisi olması ve bu hastaların ilaç uyumunun sağlanması oldukça güç olması sebepleriyle UEP'lerin kullanımının tercih edilmesi olağandır.

Katılımcıların 9'unun (% 17) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü vardı, 40'ında (%75,5) yoktu, 4'ünde (%7,5) bilinmiyordu. Ailesinde psikiyatrik hastalık olanların 3'ünde (%5,7) şizofreni/şizoafektif bozukluk, 1'inde (%1,9) bipolar bozukluk, 3'ünde (%5,7) depresyon, 1'inde (%1,9) obsesif kompulsif bozukluk bulunmaktaydı. Şizofreni gibi psikotik bozukluklarda ailede psikiyatrik hastalık bulunması önemli bir risk etmeni olarak kabul edilir. (109) Yapılan çalışmalarda tüm psikiyatrik bozuklukların artmış risk ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. (99) Bizim çalışmamızda ailede psikiyatrik yük sorgulandığında ulaşılan sonuçlar olağan izlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 4'ünde (%7,5) ailesinde intihar öyküsü vardı, 46'sında (%86,8) yoktu, 3'ünde (%5,7) bilinmiyordu. Ailede tamamlanmış intihar öyküsü 2'sinde (%3,8) vardı, 50'sinde (%94,3) yoktu. Yakın zamanlı yayınlanan bir çalışmaya göre ailesinde intihar öyküsü olan şizofreni hastalarının oranı %8,4 olarak bulunmuştur. (110) Bizim çalışmamızda da benzer sonuç saptanmıştır.

Hastalar aile desteğini 29'u (%54,7) yeterli, 23'ü (%43,4) yetersiz, 1'i (%1,9) yok olarak değerlendirdi. 2020 yılında yayınlanan ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre şizofreni hastaları aile desteğini yeterli olarak değerlendirmişlerdir. (111) Bizim çalışmamıza katılan hastaların sosyodemografik koşullarının getirdiği kısıtlılıklar ve hastanemizin 3. basamak bir sağlık kurumu olması ile uzun süredir tedavi düzeni sağlayamayan hastaların takip ve tedavisinin yapıyor oluşu bakım verenlerin yıpranmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca hastanemizde takipli olan çok fazla bakımevinde kalan şizofreni hastası bulunmakla beraber bu hastaların aile desteğini yetersiz olarak nitelendirmiş olması da mümkündür.

5.2. Klinik Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza klinik olarak depresyon tanısı konulan, antidepresan tedavi başlanan şizofreni hastaları alınmıştır. Depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımlarından 6 hafta (42 gün) sonrasında klinik olarak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uygulanmıştır.

Hastaların PANSS skorları değerlendirildiğinde antidepresan tedavi kullanımı öncesi PANSS pozitif puanı $18,3 \pm 4,6$, PANSS negatif puanı $20,9 \pm 5,1$, PANSS genel psikopatoloji puanı $43,3 \pm 8,8$ PANSS toplam puanı $82,63 \pm 17,26$ olarak saptandı. Antidepresan tedavi kullanımı sonrası PANSS pozitif puanı $12,9 \pm 4,1$, PANSS negatif puanı $17,1 \pm 4,4$, PANSS genel psikopatoloji puanı $32,3 \pm 7,7$, PANSS toplam puanı $62,3 \pm 14,8$ olarak bulundu. Literatüre baktığımızda şizofreni hastalarının antidepresan tedavi kullanımı sonrası psikotik alevlenmeler ve kötüleşme yönünde hastaları etkileyebileceğinin yanı sıra artık belirgin olarak psikoza neden olabileceğine dair veriler azalmaktadır. (112) APA klavuzları depresif ve negatif semptomların antidepresanlarla yönetilmesini desteklemektedir. (113) Ayrıca şizofreni ve postpsikotik depresyon hastalarında antidepresan tedavi eklenmesi ile daha az nüksetme oranları olduğu da saptanmıştır. (114) Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalize göre mevcut antipsikotik tedavisine antidepresan tedavi eklenmesi özellikle negatif semptomların azalmasında fayda sağlayabilir olarak bulunmuştur. (115) Yapılan çalışmalarda mirtazapinin şizofreni hastalarında kullanımının özellikle negatif semptomlar etkinliği olduğunu göstermekle birlikte, diğer antidepresan grupları üzerinde net bir sonuca varamamışlardır. Bizim çalışmamızda daha fazla reçete edilmiş olan vortiksetinin hem negatif semptomlar (116) hem de pozitif semptomlar (66) üzerine etkisinin olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. (117) (118) Çalışmamıza hastaları dahil ederken özellikle klinik olarak depresyon

belirtileri olmasını ön planda tuttuk. Hem remisyonda hem de aktif psikoz döneminde olan hastalar çalışma grubumuzda bulunmaktaydı. Aktif psikoz döneminde olan hastaların antipsikotik tedavileri de izlem esnasında düzenlenmiştir. PANSS değerlerindeki anlamlı düzelmenin üzerinde antipsikotik tedavi düzenlenmesinin de etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Örneklemimizin dar olması ve kısa süreli gözlem süremiz de kısıtlılıklarımızdandır.

Katılımcıların klinik olarak depresyon tanısı aldıkları ve antidepresan tedavi eklenme kararı alındıktan sonra uygulanan CŞDÖ puanları $13,4 \pm 0,8$, 6 haftalık antidepresan tedavi kullanımı sonrası CŞDÖ puanları $4,0 \pm 2,2$ olarak saptandı. Şizofreni hastalarında depresif semptomların tanınması ve antidepresan tedavi eklenmesinin sınırlılıklarının yanında bu konu ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Araştırmalara göre genel kanı antidepresan tedavi eklenmesinin şizofreni hastalarında depresif semptomları azaltacağı lehinedir. Yapılan bir metaanalizde; imipramin, (119), fluoksetin (120), sertralin (121), sitalopram (122), reboksetine (123), duloksetin (124) ve mirtazapin (125)'in tedaviye eklenmesinin şizofreni hastalarındaki depresyonun sağaltımında etkin olduğu saptanırken, bu metaanalizde incelenen fluoksetin (126) (127) (128), mirtazapin (129) (130), paroksetin (131), reboksetin (132), mianserin (133) ve trazodon (134) ilaçlarının kullanımı araştıran makalelerde ise antidepresan ile güçlendirmenin etkisinin olmadığı bildirilmiştir. (118) Vortioksetinin multimodal ve kullanımı nispeten daha yeni bir antidepresan olması nedeniyle bu alanda yapılan çalışmalar azdır. Yapılan bir çalışmada antipsikotik tedavisi ve vortioksetin tedavisi alan bir şizofreni hasta grubu ve sadece antipsikotik kullanan bir grup karşılaştırılmış olup, hastaların 3.ay ve 6.ay CŞDÖ puanları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 3. ay CŞDÖ puanları anlamlı olarak kontrol grubuna göre vortioksetin kullanan grupta düşmüş ancak 6. ay değerlendirilmelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. (135) Bizim çalışmamızda 6 haftalık antidepresan tedavi kullanımı sonrası hastalarda CŞDÖ puanlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların Klinik Global İzlem hastalık şiddeti (CGI-S) puanları değerlendirildiğinde, klinik olarak depresyon tanısı konulduktan ve antidepresan tedavi başlanması planlandıktan hemen sonra yapılan ölçümde $4,1 \pm 0,8$, 6 haftalık antidepresan tedavi kullanımı sonrası yapılan ölçümde $1,7 \pm 0,7$ olarak saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz çalışmasında CGI-S değerlerinin antidepresan kullanan hasta popülasyonunda daha düşük olduğu saptanmıştır. (115) Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tedavi sonrası CGI-S puanlarında anlamlı olarak azalma saptanmıştır.

Katılımcıların çalışmaya alındıkları anda Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) puanları $60,2 \pm$

9,6, 6 hafta sonraki görüşmede ise $83,6 \pm 5,6$ olarak saptanmıştır. Bu ölçekte hastayı global olarak değerlendirip 100 üzerinden puanladık ve CGI ölçeğinde olduğu gibi hastaların semptomlarının azalması da göz önüne alındığında anlamlı olarak ikinci görüşmemizde puanlarının arttığını saptadık.

Depresif semptomları olan hastaları aldığımız çalışmamızda hastalara İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uyguladı. Bu testin alt ölçekleri olan umutsuzluk, intihar düşüncesi, kendini olumsuz değerlendirme ve düşmanlık bölümlerini ayrı ayrı değerlendirdik. Depresyon tanısı aldıkları anda yapılan görüşmede İÖÖ umutsuzluk $27,73 \pm 6,57$, İÖÖ intihar düşüncesi $13,45 \pm 4,76$, İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme $23,05 \pm 5,55$, İÖÖ düşmanlık $12,70 \pm 3,72$, İÖÖ toplam $77,05 \pm 15,28$, antidepresan tedavi kullandıktan 6 hafta sonraki değerlendirmede İÖÖ umutsuzluk $20,83 \pm 5,49$, İÖÖ intihar düşüncesi $10,48 \pm 2,93$, İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme $19,23 \pm 4,70$, İÖÖ düşmanlık $10,68 \pm 2,80$, İÖÖ toplam $61,20 \pm 11,67$ olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalarında ciddi risk oluşturan ve hekimlerin kontrol etmekte en çok zorlandıkları intihar oranının yüksek olması uzun zamandır araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. 2021 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada şizofreni hastası olan ve olmayanların intihar oranları ve risk faktörleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada daha sık geçmiş intihar girişiminin olması, yüksek depresyon ve anksiyetenin olması, düşük sosyal destek önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. (136) 2015 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada depresif semptomlar ve intihar olasılığı karşılaştırılmış, CŞDÖ puanları ve İÖÖ umutsuzluk ve düşmanlık alt ölçekleri arasında pozitif korelasyon, intihar düşüncesi ve olumsuz kendilik algısı alt ölçekleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İntihar olasılığının en önemli risk faktörleri olumsuz duygulanım ve umutsuzluk olarak yordanmıştır. (137) Yapılan çalışmalarda intihar riskini öngörebilecek faktörler olarak depresif duygudurum, umutsuzluk ve keyifsizlik bulunmuştur. (138) (8) İsviçre’de yapılan bir çalışmada, genel psikiyatrik disiplinde antidepresan reçetelenmesinin artması ile intihar oranlarında azalma olduğu saptanmıştır. (139) Antidepresanların şizofreni hastalarının depresif semptomlarının tedavisinde kullanımının negatif, depresif ve obsesif-kompulsif semptomları hafifletmesinde yardımcı olduğuna dair çalışmalar mevcut, ancak intihar riski üzerine net etkisi olduğuna dair kanıt gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur. (140) (141) (142) Literatürde şizofreni hastalarının tedavisine herhangi bir antidepresan eklenmesinin olumlu bir sonucu olduğuna dair veriye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarının depresyon tanısı aldıkları andaki İÖÖ toplam ve alt ölçek puanları 6 haftalık antidepresan kullanımı sonrasında anlamlı olarak azalmıştır.

5.3. Bilişsel Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Bilişsel bozulma şizofreni hastalığının temel belirtilerinden olarak kabul görmektedir. (143) Hastalığın doğası ve gidişatı nedeniyle çeşitli bellek alanları, dikkat, yürütücü işlevler, motor beceriler gibi biliş alanında bozulma olduğu saptanmıştır. (144) Şizofreni hastalığının neden ortaya çıktığı, kişilerde ilerleyişinin farklı olmasının sebepleri, farklı semptomlarla ortaya çıkmasının nedenleri gibi pek çok konu uzun yıllardır araştırmalara konu olmuştur. 25 yıllık bir zaman dilimini ele alan bir çalışmada şizofreni hastalığındaki bilişsel bozulmanın nörodejeneratif değil, nörogelişimsel olduğu bulunmuştur. Bu metaanalizde bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için sözel hafıza, görsel hafıza, yürütücü işlevler, akıcılık, dikkat ve çalışan sözel hafıza incelenmiştir. (71) Mesholam-Gately ve arkadaşları şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları incelemiş ve ilk epizod psikoz hastaları ve kronik şizofreni hastalarındaki bilişsel bozulmayı benzer olarak saptamışlardır. (27) Bu hastalarda bilişsel bozulma, bağımsız bir temel semptom olarak uzun dönemde hayat kalitesini etkilemektedir. (145) (146) Tüm bunlara rağmen bilişsel bozulma için tam olarak etkin bir tedavi saptanamamıştır. (147) (148) (149) Bunların yanında majör depresif bozukluk hastalarının da bilişsel fonksiyonlarının araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Elde edilen veriler bilişsel bozukluğun, majör depresif bozukluğun sebep olduğu önemli semptomlardan biri olduğunu göstermiştir. (150) Depresyon sıklığının artması ile bilişsel fonksiyonların bozulmasında da artış olduğu saptanmıştır. (151)

Şizofreni hastalarında antidepresan tedavi eklenmesi ile hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki değişimi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. 2003 yılında 5HT-2 antagonist etkinliği gösteren mianserin kullanan 30 şizofreni hastasının incelendiği bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastalar tipik antipsikotik kullanmış ve 4 hafta süreyle mianserin tedavisi almıştır. 0. Gün ve 4. Hafta sonunda değerlendirilen hastaların öğrenme ve bellek alanlarında iyileşme olduğu, yürütücü işlevler alanlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır. (133) 2010 yılında yayınlanan, 37 şizofreni hastasının dahil edildiği, 19'unun tedavisine mirtazapin, 18'inin tedavisine plasebo eklenerek 6 hafta izlenerek oluşturulan başka bir çalışmada genel zihinsel hız ve dikkat alanlarında mirtazapin, plaseboya göre üstün bulunmuştur. (152) Mianserin ve mirtazapinin bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeye neden olan etkisi birkaç farklı şekilde açıklanmıştır. İlk olarak 5HT_{2a} ve 5HT_{2c} reseptör blokajı ile prefrontal katekolamin aktivitesini artırarak prefrontal korteks aktivitesini arttırabiliyorlar. (153) İkinci olarak 5HT₃ reseptör modülasyonu sağlayarak bilişsel fonksiyonları etkiliyor olabilirler. (154) Üçüncü olarak dolaylı yolla 5HT_{1a} agonizmi yaparak etki edebilmektedir. (155) Son olarak alfa 2

reseptör antagonizması ile çevresel uyaranlara nöradrenalin modülasyonu aracılığıyla bilişsel yanıtı artırabilir ve hipokampal nörojenin artmasını destekleyerek de buna yardımcı olabilir. (156) (157)

Sitalopram eklenerek 12 hafta izlenen ve değerlendirilen şizofreni hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, plaseboya karşı bilişsel fonksiyonlar üzerinde bir etki saptanmamıştır. (158) Şizofreni hastalarının tedavisine fluvoksamin eklenerek yapılan bir çalışmada bilişsel fonksiyonlarda fark saptanmamıştır. (159) Duloksetin de bu anlamda incelenmiştir. 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada, çalışmayı tamamlayan 33 hasta 12 hafta boyunca duloksetin tedavisi almış ancak bilişsel fonksiyonlar üzerinde bir etki saptanmamıştır. (124)

Vortiksetin görece olarak daha yeni bir antidepresan olması nedeniyle yapılan çalışmalar sınırlıdır. 5HT geri alım inhibisyonu, 5HT₃ reseptör antagonizması, 5HT₇ reseptör antagonizması, 5HT_{1d} reseptör antagonizması, 5HT_{1a} reseptör agonizması ve 5HT_{1b} kısmi reseptör agonizması gösterir ve 5-HT taşıyıcı inhibitörüdür. (160) 5HT_{1a} reseptör agonizması ve 5HT₃ reseptör antagonizması ile norepinefrin seviyelerini artırarak beyin fonksiyonlarında iyileşme sağlayabileceği, asetilkolin ve histamin deşarjı ile de bilişsel fonksiyonlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. (161) Majör depresif bozukluk hastaları ile yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyonlar ölçeklerle değerlendirilmiş ve vortiksetin kullanımı sonrasında iyileşme saptanmıştır. (162) Şizofreni hastalarında vortiksetinin etkisini inceleyen bir pilot çalışmada 24 haftalık bir izlem yapılmıştır. 12. Haftada değerlendirilen 18 hasta ve 24. Haftada değerlendirilen 16 hastanın sonuçları bilişsel fonksiyonlarda iyileşme görüldüğü yönünde bulunmuştur. (66) Türkiye’de yapılan ve 2023 yılında yayınlanan bir hayvan deneyi ile ilgili çalışmada da vortiksetinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi saptanmıştır. (163)

Hastaların bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla İşitsel Sözel Öğrenme Testi (İSÖT) ve İz Sürme Testi A/B (İST A/B) uygulanmıştır.

İSÖT sözel öğrenme ile ilgili bilgi işleme süreçlerini birçok yönüyle değerlendirmemize yardımcı olmaktadır. Anlık bellek, kısa ve uzun süreli bellek, daha önce öğrenilenlerin sonraki öğrenilenleri olumsuz etkilemesi, sonradan öğrenilenlerin daha önce öğrenilenleri olumsuz olarak etkilemesi incelenabilmektedir. (164) (165) Epizodik bellekte bozulma, şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonlarda bozulmasını gösteren en güçlü ve güvenilir semptomlardan birisidir. (166) Bu bozulma medial temporal lobdaki anormal aktivite ile

ilişkilendirilmiştir. (167) Bu testte A1 toplam doğru anlık belleği, A1-A5 toplam doğru kısa süreli belleği, A6 toplam doğru bozucu etki altında kısa süreli belleği, A7 toplam doğru hatırlama ile uzun süreli belleği, tanıma listesindeki toplam doğru sayısı tanıma ile uzun süreli belleği değerlendirmemize yardımcı olmaktadır. (168)

Hastaların depresyon tanısı aldıkları andaki İSÖT test puanları A1 4,0 (2,0), A1-A5 toplam 32,0 (10,7), A6 7,0 (3,0), A7 7,0 (2,7), tanıma listesi toplam doğru 13,5 (6,7) olarak bulundu. 6 haftalık antidepresan tedavi sonrasında A1 6,0 (2,0), A1-A5 toplam 39,0 (16,5), A6 8,0 (3,0), A7 8,0 (3,0), tanıma listesi toplam doğru 18,0 (7,0) olarak saptandı. Tüm bu bellek alt gruplarında anlamlı olarak iyileşme saptandı. Bu durum hastaların depresif semptomlarının düzelmesi ile bellekle ilgili bilişsel fonksiyonlarda iyileşmenin gözlemlendiği yönünde yorumlanabilir. Ayrıca daha fazla oranda tercih edilmiş olan vortiksetinin de bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisinin olduğu yönünde yorum yapılabilir.

İST A/B testleri bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla uygulanan ölçeklerden bir tanesidir. A kısmında işlem hızı, görsel tarama ve dikkat değerlendirilir. B kısmında ise çalışma belleği ve yürütücü işlevler değerlendirilmektedir. (169) (170) B kısmında, A kısmına daha karmaşık bir sistem bulunduğu için, görsel-mekansal işleme gerektirme oranı yüksektir. (165) İki farklı bölüm olan bu testte A ve B kısımlarını tamamlama süreleri arasındaki fark da değerlendirilir. Bu farkın bilişsel bozulmadan olumsuz olarak etkilendiği saptanmıştır. (171) (172) B-A fark puanının incelenmesinden hız ortadan kaldırılmış olup esneklik ve dikkat değerlendirilebilmektedir. (173) Testte hata puanlarının değerlendirilmesi ile ilgili görüşler farklıdır. Bazı çalışmalar hata puanlarını değerlendirirken, bazı çalışmalar da hata olduğu zaman katılımcıyı uyarak hatanın süre üzerine etkisini incelemektedir. Çalışmamızda hatanın süre üzerinde etkisi üzerinde değerlendirme yaptık.

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları yapılan İST puanları A kısmı 84,0 (54,2), B kısmı 226,5 (207,2), B-A 131,00 (168,25) olarak bulundu. 6 haftalık antidepresan kullanımı sonrası puanları A kısmı 62,0 (56,5), B kısmı 169,5 (115,2), B-A 97,00 (78,75) olarak saptandı. Antidepresan tedavi başlanmadan önce ve sonraki veriler karşılaştırıldığında hastaların İST puanlarında anlamlı olarak iyileşme saptandı. İSÖT ile İST testlerini kullanarak bilişsel fonksiyonları farklı açılardan takip etmeyi hedeflediğimiz çalışmamızda, İST puanları da anlamlı olarak saptanmıştır. Hastaların şizofreni hastalığı nedeniyle mevcut olan bilişsel bozulmalarının, depresif semptomlar eklenerek artmış olabileceğini düşündük. Antidepresan tedavi eklenmesi ile bilişsel fonksiyonlardan iyileşme saptadık.

5.4. Depresyon Tanısı Konulduğu Anda ve Antidepresan Tedavi Sonrası Ölçek Puanlarının Korelasyon Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 53 hastadan 6 haftalık (42 gün) tedavi takip süresini tamamlayan 40 hasta değerlendirildiğinde, 36 (%90) hastanın vortiksetin, 4 (%10) hastanın da diğer antidepresanları (sertralin, fluoksetin, paroksetin) kullanmış olduğu görüldü. Hastaların kullandığı antidepresanlar karşılaştırılmış olup ölçeklerdeki değişimin benzer olarak saptandığı görüldü. Ancak örneklem genişliklerinin dengeli olmaması, hastaları takip eden klinisyenler tarafından hastaların mevcut durumları ve ilaçların yan etki ve etki mekanizmaları göz önünde bulundurularak tercih edilen antidepresan ilaçlarda, özellikle vortiksetin harici antidepresan kullanan hasta sayısının az olması, çalışma için bir kısıtlılık yaratmaktadır. Ancak bir yandan da vortiksetin kullanan hastaların çoğunlukta olması ve hastaların çalışmayı tamamlamaları literatürde daha kısıtlı çalışılmış olan bir etken maddenin şizofreni hastalarındaki depresif belirtiler üzerine etkilerini değerlendirmek için bize fırsat sunmuştur.

Katılımcıların yaşa göre korelasyon analizinde depresyon tanısı konulduğu anda İST-A saniye değeri ve antidepresan tedavi sonrası İST-A saniye arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona saptanmıştır. İşleme hızı (processing speed), görsel tarama ve dikkatin değerlendirildiği bu kısımda yaş artıktıkça, testin tamamlanma süresi de artar olarak bulundu. Normal popülasyon üzerinde yaşlanma ile yapılan çalışmalarda şizofrenide olduğu gibi işleme hızı (processing speed), epizodik bellek ve çalışma belleğinde yaşla birlikte bozulmanın olduğu saptanmıştır. (174) 35 ve 80 yaşları arasında karşılaştırılan kişilerde yaşla beraber işleme hızında (processing speed) %50 oranında bir azalma olduğu, epizodik bellek ve çalışma belleğinde bu kadar olmasa da bozulmanın olduğu saptanmıştır.

Bozulmadaki hiyerarşi şizofreni hastalığı ile benzer bulunmuştur. (175) (176)

Değerlendirmemizde yaşla birlikte özellikle hem yaşlanmayla hem de şizofreni hastalığında bozulan işleme hızının pozitif korelasyonda olması literatürle uyumludur.

Hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonra yaş farkı ile İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme ve İÖÖ toplam değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon saptandı. Literatüre baktığımızda intihar girişiminin daha fazla olarak şizofreni hastalığının ilk zamanlarında olduğu (177), ancak intihar düşüncesinin hayat boyu benzer şekilde devam ettiği yönünde araştırmalar vardır. (178) Bu verilerden farklı

olarak bizim çalışmamızda yaşla beraber intihar olasılığı toplam puanı ve alt ölçeği olan olumsuz kendilik algısı artar olarak bulunmuştur.

Katılımcıların antidepresan tedavi başlanmadan öncesinde şizofreni başlangıç yaşı ile İST-A saniye arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Depresyon tanısı konulduğu anda ve antidepresan tedavi sonrası şizofreni başlangıç yaş farkı İSÖT tanıma A doğru puanı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı şizofreni hastaları pek çok alanda değerlendirilmişlerdir. Erken başlangıçlı şizofrenisi olan bireylerin daha kötü bilişsel fonksiyonlara sahip olduğuna dair bulgular bulunurken (179) (180), erken başlangıçlı ya da geç başlangıçlı şizofreni hastalarının arasında fark olmadığına dair çalışmalar da yayınlanmıştır. (181) (182) 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve erişkin ilk atak psikoz hastalarının bilişsel fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada erken başlangıçlı şizofreni hastalarının bilişsel fonksiyonları ilk atak psikoza ve geç başlangıçlı şizofreni hastalarına göre daha kötü, ilk atak psikoz hastalarının da bilişsel fonksiyonları geç başlangıçlı şizofreni hastalarına göre daha kötü olarak bulunmuştur. (183) Bizim çalışmamızda şizofreni başlangıç yaşıyla beraber bilişsel fonksiyonların daha fazla bozulduğu saptanmıştır. Ancak literatürde net tanımlamalar arasında fark karşılaştırılmış olup, şizofreninin olağan olarak düşünülen başlama yaşı spektrumu spesifik olarak değerlendirilmemiştir.

Antidepresan tedavi sonrasında şizofren başlangıç yaşı ve GAS puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Hastaların genel olarak hastalık yükü ve işlevselliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan bu ölçeğe göre çalışmamızda şizofreni başlangıç yaşı arttıkça hastaların işlevselliğinin daha çok bozulduğu saptandı. Yapılan çalışmalara göre geç başlangıçlı şizofreni hastalarında genel olarak pozitif ve genel psikopatolojik semptomlar, bilişsel fonksiyonlar erken başlangıçlı şizofreni hastalarına kıyasla daha hafif olarak bulunmuş. Geç başlangıçlı şizofreni hastalarının hastalığının, erken başlangıçlı şizofreni hastalarına göre daha hafif semptomlarla ortaya çıktığına dair veriler sunulmuştur. (184) Ancak yukarıda da bahsettiğimiz gibi bu çalışmalar normal kabul edilen şizofreni başlangıç yaşı spektrumunu değerlendirmedeği için bizim ulaştığımız verilerle bağdaşmıyor olabilir.

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası uygulanan ölçek puanları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Hastaların CŞDÖ puanları ve CGI hastalık şiddeti puanları arasında pozitif yönlü korelasyon

saptanmıştır. Hastaların depresif semptomlarının yoğunluğunu ölçmek amacıyla kullandığımız CŞDÖ ölçek puanının CGI hastalık şiddeti puanı ile anlamlı olarak korelasyon göstermesi, hastaların depresif semptomlarının artması ile hastalık şiddetinin de artacağı yönünde literatürle uyumlu bir sonuç saptandı. (185)

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki değerlendirmelerinde İSÖT A1-A5 toplam ile İSÖT A1 puanı arasında pozitif yönlü, İSÖT A1-A5 toplam puanı ile İSÖT A6 puanı arasında pozitif yönlü, İSÖT A6 ve İSÖT A7 puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında epizodik bellek (186), yürütücü işlevler (186) ve işleme hızı (processing speed) (187) alanlarında bozulma olduğuna dair veriler bulunmakla birlikte, her klinik durumda ve hastaların hayatları boyunca devam eden bir bilişsel bozulmanın olduğu kanaatine varılan sonuçlar da bulunmuştur. (188) (189) Çalışmamızda hastaların sözel öğrenme ve anlık öğrenme arasında pozitif yönlü ilişkisinin olduğu saptandı. Bununla beraber sözel öğrenme ile karıştırıcı faktör sonrası öğrenme ile karıştırıcı faktör sonrası öğrenme ve uzun süreli öğrenme arasında da pozitif olarak ilişki bulunduğu saptandı. Hastaların genel bilişsel işlevlerindeki iyileşmenin yanında öğrenme sistemleri arasında da ilişki olduğuna dair verilere ulaştık.

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullanımı sonrası uygulanan ölçeklerde İSÖT A7 puanı ile CŞDÖ puanları arasında pozitif yönlü korelasyon, depresif semptomların artması ile uzun süreli öğrenme değerlerinin arttığı yönünde bulgular ortaya çıkmıştır. Bu durum genel olarak antidepresan tedavi kullanımı sonrası şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonların her alanın iyileşme beklentisinin tersinde bir sonuç olarak saptanmıştır. İSÖT tanıma listesi A doğru değeri ile İSÖT A7 puanı arasında pozitif yönlü korelasyonun olması, hatırlama yoluyla öğrenme ve uzun süreli öğrenme arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Katılımcıların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki değerlendirmelerinde İÖÖ toplam puanı ile PANSS toplam, CŞDÖ ve CGI hastalık şiddeti puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Şizofreni hastalarında intihar olasılığı ve tamamlanmış intihar olasılıklarının yüksek olduğu uzun yıllardır biliniyor. (8) (190) Hastalardaki yıkım ve işlevsellikte azalmayla birlikte hayat kalitesinde düşme, şizofreni semptomlarını değerlendiren PANSS ölçeği ile intihar olasılığı arasındaki ilişkinin doğal bir sonuç olduğunu düşündürür. Bireylerde depresif semptomların artması ile intihar olasılığının

artışı ve genel klinik semptomları daha şiddetli olanların daha yüksek intihar olasılığı göstermesi de benzer nedenlerle literatürle uyumludur.

İST A değeri ile İÖÖ toplam puanı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Literatürde hastaların iç görü geliştirmesinin, intihar riskini artırdığına dair görüşler çoğunluktadır. (191) İç görü ve intihar riski arasında ilişki olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. (192) İç görünün gelişmemesi bilişsel fonksiyonlarda düşüklük ile ilişkilendirilmiştir. (191) Çalışmamızdaki ulaştığımız bu veride bilişsel fonksiyonların bir parametresi olan dikkati ölçmeyi hedefleyen İST A değerinde artma yani dikkat ve tanıma da azalma intihar olasılığının artması ile ilişkilendirilmiştir. İç görüşü fazla olan hastaların kendilerindeki bilişsel bozulmanın da farkında olmaları ve bu nedenle umutsuzluk ve çaresizlik hissetmeleri de intihar düşüncelerinde artışa sebep olmuş olabilir.

İST B değeri ile İST A değeri arasında pozitif yönlü korelasyon, İST B-A değeri ile İSÖT tanıma listesi A doğru puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Yürütücü işlevler ve dikkat ile dikkat ve tanıma arasında, bilişsel bozulma ve tanıma ile öğrenme arasındaki bilişsel fonksiyonların farklı kısımlarını inceleyen testlerin de birbirleri ile aynı doğrultuda olduğu sonucuna varılmış ve bilişsel fonksiyonların ayrı ayrı alanlarında da bilişsel bozulmanın saptanması ölçeklerini güvenilirliğini kuvvetlendirmiştir.

5.5 Depresyon Tanısı Konulduğu Anda ve Antidepresan Tedavi Sonrası Ölçek Puanlarının Regresyon Analizleri

Tek değişkenli analizlerde ölçek puanları ile istatistiksel olarak önemli bulunan değişkenler çoklu doğrusal regresyon modeline dahil edildi. Çoklu doğrusal regresyon analizinde sonuç modele ulaşmak için geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı. Sosyodemografik özellik verileri, klinik ölçek puanları, nörobilişsel testlerin ölçek puanları bu analiz modelinde değerlendirilmiş ve anlamlı sonuç çıkmamış olup, çalışmamızda birbirleriyle anlamlı ilişki saptanan veriler dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası evlilerin PANNS genel psikopatoloji puanlarındaki azalma miktarı bekarlara göre ortalama 6,479 puan daha

fazladır. Antidepresan tedavi kullanımı sonrası evlilerin PANNS toplam puanlarındaki azalma miktarı bekarlara göre ortalama 11,063 puan daha fazladır. Şizofreni hastalarının işlevselliğinde doğal olarak izlenen düşme ve hastalığın getirdikleri, bu hastalarda evlenme oranında düşüklük ve evliliği sürdürmede güçlük yaşanmasına sebep olmaktadır. (193) Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında, evliliğin yaşam kalitesini artırdığı ve intihar girişimini azalttığı saptanmıştır. (194) Evliliğin bu hasta grubunda daha az hastane yatışı ve daha geç relaps olması ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. (195) Depresyon tanısı aldıkları anda hastaların PANSS genel psikopatoloji puanlarındaki azalma literatürdeki verilerle uyumludur. Antidepresan tedavi aldıktan sonraki değerlendirmede evli hastaların PANSS genel psikopatoloji ve PANSS toplam puanlarındaki azalma, genel olarak sosyal desteği daha güçlü olana hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği yordanabilir.

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası geçmişte intihar girişimi olanların Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) puanlarındaki azalma miktarı intihar girişimi olmayanlara göre ortalama 2,781 puan daha fazladır. Yapılan çalışmalarda geçmişte depresyon tanısı olması ve geçmişte intihar girişimi olmasının şizofreni hastalarında intihar riskini artırdığı gösterilmiş. (196) Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz çalışmasında şizofreni hastalarında intihar için risk faktörleri arasında daha önce geçirilmiş depresyon ve intihar girişimi yer almıştır. (197) İntihar girişimi özellikle depresyonun bileşenlerinden olan değersizlik hissi ve umutsuzlukla alakalıdır. Literatüre baktığımızda bu durumları yaşayan hastaların, sonrasında da daha fazla depresif semptom göstereceği yorumu yapılabilir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre daha öncesinde intihar girişimi olan hastaların antidepresan tedaviden depresif semptomlar açısından daha fazla fayda gördüğü yorumu yapılabilir.

Katılımcıların antidepresan tedavi kullanımı sonrası kasaba/ilçede yaşayanların GAS puanlarındaki artış miktarı şehirde yaşayanlara göre ortalama 8,197 puan daha fazladır. Şizofreni sıklık ve yaygınlığının kentsel çevrede daha fazla olduğu önceden beri bilinmektedir. (198) Bu durumun sebebi tam olarak netleştirilemese de kentte geçirilen yaşam dönemi, nüfus yoğunluğu, trafik yoğunluğu, sağlık hizmetlerine ulaşımında farklılık ve çevre kirliliği öne çıkan etkenler olarak düşünülmüştür. (199) (200) Bizim çalışmamızda antidepresan tedaviye kırsal kesimde yaşayan hastaların genel değerlendirmede daha iyi yanıt

verdiği saptanmıştır. Bunda öne sürülen kentsel faktörlerden kırsal kesimde yaşayan hastaların etkilenmemesi söz konusu olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıktan ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası şehirde doğanların İSÖT A1 puanlarındaki artış miktarı köy ve kasabada doğanlara göre ortalama 1,333 puan daha fazladır. Bu durumda kentte yaşayan hastaların sosyokültürel seviyelerinin daha yüksek olabileceği varsayımında bulunulabilir.

Antidepresan tedavi kullanımı sonrasında alkol kullanmayanların İSÖT A7 puanlarındaki alkol kullananlara göre ortalama 2,343 puan daha fazladır. Alkol kullanım bozukluğunun çalışma belleği, dikkat, öğrenme ve karar verme gibi bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği saptanmıştır. (201) Çalışmamızda alkol kullanımı olan hastaların mevcut bilişsel bozulmalarının antidepresan tedavi sonrası daha az oranda iyileşmesi bununla ilintili olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda alkol kullanım bozukluğu olan şizofreni hastalarında hastalık belirtilerinin daha şiddetli izlendiği, hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. (202) Verilerimizde alkol kullanımı olan hastaların uzun dönemli öğrenme alanında daha düşük performansa sahip olmalarının bir nedeni de bu olabilir.

Hastanede yatış sayısı arttıkça antidepresan tedavi kullanımı sonrasındaki İSÖT toplam doğru puanlarındaki artış miktarı ortalama 0,797 puan azalmaktadır. Sık hastaneye yatış, hastalığın kontrol altına alınmakta güçlük çekildiği, hastanın uyumunun ve semptomlarının kötü seyrettiği hipotezini oluşturmamıza neden olabilir. Genel semptomları bu açıdan bakıldığında kötü seyreden hastaların bilişsel fonksiyonlarında daha düşük sonuç ortaya koyması anlaşılabilir.

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıktan ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası çocuğu olanlarda İST-B saniye süresindeki azalma miktarı çocuğu olmayanlara göre ortalama 69,210 saniye daha fazladır. Evlilikte olduğu gibi çocuk sahibi olmada da hastaların sosyal etkileşimlerinin daha iyi olduğu, hastalıklarının bir aile kurmaya ve bunu sürdürmeye daha elverişli olduğu yorumu yapılarak, bilişsel fonksiyonlarda saptanan bu iyileşme ve antidepresan tedaviye daha iyi yanıt olağan olarak değerlendirilebilir.

Çalışmaya alınan hastaların depresyon tanısı aldıkları anda ve antidepresan tedavi kullandıktan sonraki regresyon analizlerinde antidepresan tedavi sonrası ailede psikiyatrik hastalık olmayanların İntihar Olasılığı Ölçeği Umutsuzluk puanlarındaki azalma miktarı ailede psikiyatrik hastalık olanlara göre ortalama 5,939 puan daha fazladır. Ailede diğer bireylerde de psikiyatrik hastalık olmasının, hastalarda ve ailelerinde genel olarak yıpranmayı ve gelecekle ilgili kaygıyı artırması olasıdır. Bu nedenle antidepresan tedavi kullanımı sonrası umutsuzluk semptomlarında iyileşme, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan bireylerde daha az olarak saptanmış olabilir.

Çalışmamıza kısıtlılıkları arasında öncelikle dar bir örneklemele tamamlanmış olması bulunmaktadır. Değerlendirilen hasta sayısının daha fazla olması anlamlılığını kuvvetlendirebilirdi. Depresyon tanısının klinik görüşme esnasında hasta değerlendirildikten sonra konulması ve klinik olarak depresyon tanısı alan hastaya tedavi başlanmamasının etik olmayacağı sebebiyle kontrol hasta grubu oluşturulamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık dönemleri arasında (atak dönemi veya remisyon) farklılık olması karıştırıcı faktörlerdendi. Bunun etkisini azaltmak amacıyla sadece klinik olarak depresyon tanısı konulmasını yeterli görmeyip CŞDÖ'den de yüksek puan alan hastalarımızı dahil ettik. Hastaları takip eden hekimlerce düzenlenen ilaç tedavilerinde hastaların mevcut durumları gözetilerek seçilen antidepresan ilaç tedavilerinin daha yüksek oranda vortiksetin tercih edilerek oluşturulması, diğer antidepresan tedavilerle dengeli bir dağılımın olmaması kısıtlılıklarımızdandır. Literatürde benzer çalışmaların hasta gözlem süresini temel olarak oluşturduğumuz tedavi takip ve sonlandırma süremizin kısa olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Hastaların daha uzun takip süresi ve daha sık kontrollerle izlenmesi bu alanda daha anlamlı veriler elde edilmesine yardımcı olabilir. Çalışmaya alınan hastaların CŞDÖ puanlarının ortalama değerinin, bu ölçek değerlendirmesine göre kesme sınırına yakın olması, daha hafif depresif semptomları olan şizofreni hastalarının çalışmamızda ağırlıklı olduğunu göstermektedir. Hafif depresif belirtileri olan şizofreni hastalarının çalışmamızdaki yoğunluğu da bir kısıtlılık olarak düşünülebilir. Daha ağır depresif belirtileri olan hastaların tedavi düzenlemesi sonrasında da benzer sonuçların alınabileceği net değildir. İleriki çalışmalarda örneklem genişliği ve seçilimi bu alanda düzenlenebilir, daha tutarlı sonuçlar elde etmek amacıyla yardımcı olabilir.

6. SONUÇLAR

Şizofreni hastalarında depresyon ek tanısı saptanması ile antidepresan tedavi eklenmesinin ardından 6 hafta (42 gün) sonra yapılan değerlendirmelerinde, hastaların klinik belirtiler ve bilişsel işlevlerindeki değişmeyi incelemek amacıyla yürüttüğümüz çalışmamızda her iki alanda da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu gözlemledik.

Klinik değerlendirmede; genel psikopatolojilerini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız PANSS toplam, PANSS pozitif, PANSS negatif ve PANSS genel psikopatoloji puanlarında, hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız CGI hastalık şiddeti puanlarında, genel olarak hastalık durumlarını değerlendirmek amacıyla uyguladığımız GAS puanlarında ve intihar olasılığı risklerini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız İÖÖ umutsuzluk, İÖÖ intihar düşüncesi, İÖÖ kendini olumsuz değerlendirme, İÖÖ düşmanlık ve İÖÖ toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık.

Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla uyguladığımız nörobilişsel testlerin; anlık belleği değerlendiren İSÖT A1 ve İSÖT B1 alt ölçeklerinde, kısa süreli sözel öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A1-A5 alt ölçeğinde, karıştırıcı faktör sonrası öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A6 alt ölçeğinde, uzun süreli öğrenmeyi değerlendiren İSÖT A7 alt ölçeğinde anlamlı iyileşme saptadık. İST testinin işleme hızı (processing speed), görsel tarama ve dikkatin değerlendirildiği İST-A kısmında, çalışma belleği (working memory) ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği İST-B kısmında, hız faktörü dışlanarak esneklik ve dikkatin değerlendirildiği İST B-A kısmında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık.

Klinik olarak depresyon tanısı alan hastaların tedavisine antidepresan ilaç eklenmesi ile hastaların bellek (anlık, kısa süreli, uzun süreli), öğrenme, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlar alanında genel olarak iyileşmenin olduğu saptandı.

Şizofreni hastalığının kendi doğası gereği hastaların işlevsellikleri ve sosyal ilişkileri ile genel olarak uyumları hastalığın şiddeti arttıkça kötüleşmektedir. Buna depresyonun eklenmesi ile tüm bu alanlarda şizofreni hastalarının yaşadıkları güçlükler artmaktadır. Çalışmamızda

hastaların tedavisine antidepresan ilaç ekledikten sonra depresif semptomlarında, klinik olarak hastalık şiddetlerinde azalma saptandı.

Depresyonun olması, zaten yüksek intihar olasılığı riski olan şizofreni hastalarında intihar olasılığını ve umutsuzluk, düşük öz değerlilik, düşmanlık gibi parametreler de dahil olmak üzere daha fazla artırmaktadır. Antidepresan tedavi kullanımı sonrası hastaların bu alanda da iyileşme gösterdiğini saptadık.



7.KAYNAKLAR

1. Lauriello J, Bustillo J, Keith S. Schizophrenia: scope of the problem. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2005;8.
2. Esen Danacı A BO, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak A. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 2 Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2018;690.
3. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. Advances in Psychiatric Treatment. 2000;6(3):169-77.
4. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. Biological Psychiatry. 1999;46(3):365-73.
5. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2009;35(2):383-402.
6. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. 1950.

7. Palmier-Claus J, Shryane N, Taylor P, Lewis S, Drake R. Mood variability predicts the course of suicidal ideation in individuals with first and second episode psychosis. *Psychiatry research*. 2013;206(2-3):240-5.
8. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology*. 2010;24(4_suppl):81-90.
9. Fleischhacker WW, Kane JM, Geier J, Karayal O, Kolluri S, Eng SM, et al. Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(3):3543.
10. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*. 2013;150(1):42-50.
11. Holthausen EA, Wiersma D, Knegtering RH, Van den Bosch RJ. Psychopathology and cognition in schizophrenia spectrum disorders: the role of depressive symptoms. *Schizophrenia research*. 1999;39(1):65-71.
12. Reckziegel R, Czepielewski LS, Hasse-Sousa M, Martins DS, de Britto MJ, Lapa CdO, et al. Heterogeneous trajectories in schizophrenia: insights from neurodevelopment and neuroprogression models. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2021;44(1):74-80.
13. Krynicki C, Upthegrove R, Deakin J, Barnes T. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(5):380-90.
14. Burgin S, Reniers R, Humpston C. Prevalence and assessment of self-disorders in the schizophrenia spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1165.
15. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2019;64(1):5-17.
16. Erkoç Ş. Editör: Oral T. Tarihçe, Şizofreni (1). 1998:6-21.
17. Adasal R. Ruh hastalıkları: Psikozlar1955.
18. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
19. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
20. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl*. 374, 635–645. 2009.
21. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30(1):67-76.
22. BİNBAŞI İ, Arik Binbay D, Ulas H, Alptekin K. Admission-Based Prevalence of Schizophrenia, Schizoaffective Disorder and Bipolar I Disorder in a Catchment Area in Sinop, Turkey. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2016;27(3).
23. Black DW, Andreasen NC. *Introductory textbook of psychiatry*: American Psychiatric Pub; 2011.
24. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1998;24(1):99-113.
25. Yildiz M, Yazici A, Boke O. Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a multi center cross-sectional case record study. *Turk Psikiyatri Derg*. 2010;21(3):213-24.
26. Eaton WW, Chen C, Bromet EJ. Epidemiology of schizophrenia. *Textbook in psychiatric epidemiology*. 2011(Ed. 3):263-87.

27. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315.
28. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(12):1187-92.
29. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry: Wolters Kluwer Philadelphia; 2015.
30. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. 2006.
31. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(12):1303-10.
32. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide: Cambridge university press; 2014.
33. Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:128.
34. KARAKUŞ G, KOCAL Y, Damla S. Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017;26(2):251-67.
35. Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia—what does structural MRI show? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2013.
36. Schwarz E, Bahn S. Schizophrenia biomarkers: a means to advance disease understanding, diagnosis and treatment. *Biomarkers for Psychiatric Disorders*. 2009:75-96.
37. Bolinskey PK, James AV, Cooper-Bolinskey D, Novi JH, Hunter HK, Hudak DV, et al. Revisiting the blurry boundaries of schizophrenia: Spectrum disorders in psychometrically identified schizotypes. *Psychiatry research*. 2015;225(3):335-40.
38. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Hekimler Yayın Birliği. 2007.
39. Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *The Medical Journal of Australia*. 2013;199(6):S36-S9.
40. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. *Schizophrenia*. 2003;2:142-67.
41. Sandhu A, Ives J, Birchwood M, Upthegrove R. The subjective experience and phenomenology of depression following first episode psychosis: a qualitative study using photo-elicitation. *Journal of Affective Disorders*. 2013;149(1-3):166-74.
42. Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary depression scale for schizophrenia and the Hamilton depression rating scale. *Schizophrenia research*. 1996;19(2-3):205-12.
43. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(1):120-31.
44. Karlidere T, Uzun Ö, Balıkcı A. Tedavi altındaki ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtiler: Bir yıllık izlemede klasik ve atipik antipsikotiklerin karşılaştırılması. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2015;16(1).
45. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(9):1379-89.

46. Resnick SG, Rosenheck RA, Lehman AF. An exploratory analysis of correlates of recovery. *Psychiatric Services*. 2004;55(5):540-7.
47. Umut G, Ozturk Altun Z, Danismant BS, Kucukparlak I, Karamustafalioglu N, Cem Ilnem M. The Correlation of Suicide Attempt and Suicidal Ideation with Insight, Depression and Severity of Illness in Schizophrenic Patients. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2013;26(4).
48. Karamustafalıoğlu O, Bakım B, Ceylan YC, Yavuz BG, Güven T, Gönenli S. İntihar Öngörebilecek Bir Araç: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2010;23(3).
49. Lyu J, Zhang J. Characteristics of schizophrenia suicides compared with suicides by other diagnosed psychiatric disorders and those without a psychiatric disorder. *Schizophrenia research*. 2014;155(1-3):59-65.
50. Randall JR, Walld R, Finlayson G, Sareen J, Martens PJ, Bolton JM. Acute risk of suicide and suicide attempts associated with recent diagnosis of mental disorders: a population-based, propensity score—matched analysis. *The Canadian journal of psychiatry*. 2014;59(10):531-8.
51. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *American journal of psychiatry*. 1999;156(10):1590-5.
52. Deveci A, Esen-Danaci A, Yurtsever F, Deniz F, Gürlek-Yüksel E. Şizofrenide Psikososyal Beceri Eğitiminin Belirti Örüntüsü, İçgörüsü, Yaşam Kalitesi ve İntihar Olasılığı Üzerine Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008;19(3).
53. Ishii T, Hashimoto E, Ukai W, Kakutani Y, Sasaki R, Saito T. Characteristics of attempted suicide by patients with schizophrenia compared with those with mood disorders: a case-controlled study in northern Japan. *PLoS One*. 2014;9(5):e96272.
54. Lopez-Morinigo J-D, Fernandes AC, Chang C-K, Hayes RD, Broadbent M, Stewart R, et al. Suicide completion in secondary mental healthcare: a comparison study between schizophrenia spectrum disorders and all other diagnoses. *BMC psychiatry*. 2014;14:1-10.
55. Melle I, Ann Barrett E. Insight and suicidal behavior in first-episode schizophrenia. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(3):353-9.
56. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert review of Pharmacoeconomics & outcomes Research*. 2016;16(4):455-63.
57. Airaksinen E, Wahlin Å, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;115(6):458-65.
58. Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, Lewis G. A longitudinal study of premorbid IQ score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(4):354-60.
59. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety*. 2013;30(6):515-27.
60. Fossati P, Ergis A-M, Allilaire J. Executive functioning in unipolar depression: a review. *L'encéphale*. 2002;28(2):97-107.
61. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2012;140(2):113-24.

62. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2013;43(10):2017-26.
63. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*. 2018;31(1):26-31.
64. Brébion G, Smith MJ, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(11):1538-43.
65. Delle Chiaie R, Salviati M, Fiorentini S, Biondi M. Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2007;15(6):563.
66. Bruno A, Zoccali RA, Troili GM, Scala L, Pandolfo G, Cedro C, et al. Vortioxetine on cognition in schizophrenia: a pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(4):381-5.
67. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(10):891-8.
68. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(8):749-54.
69. Helldin L, Kane JM, Karilampi U, Norlander T, Archer T. Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric research*. 2006;40(8):738-45.
70. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(6):1318-26.
71. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia bulletin*. 2014;40(4):744-55.
72. Siu CO, Harvey PD, Agid O, Wayne M, Brambilla C, Choi W-K, Remington G. Insight and subjective measures of quality of life in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2015;2(3):127-32.
73. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*. 2001;11(2):231-9.
74. Emery NJ, Clayton NS. Comparative social cognition. *Annual review of psychology*. 2009;60:87-113.
75. Brown EC, Tas C, Can H, Esen-Danaci A, Brüne M. A closer look at the relationship between the subdomains of social functioning, social cognition and symptomatology in clinically stable patients with schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*. 2014;55(1):25-32.
76. Gourney AF. Metacognition in basic skills instruction. *Metacognition in learning and instruction: Theory, research and practice*: Springer; 2001. p. 17-32.
77. Nelson TO, Stuart RB, Howard C, Crowley M. Metacognition and clinical psychology: A preliminary framework for research and practice. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*. 1999;6(2):73-9.
78. 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*. 1999;14(44).

79. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2000;37(3):210-3.
80. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (edmont)*. 2007;4(7):28.
81. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of general psychiatry*. 1976;33(6):766-71.
82. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General psychiatry*. 1983;40(11):1228-31.
83. Schmidt M. Rey auditory verbal learning test: Western Psychological Services Los Angeles; 1996.
84. Spreen O, Benton. Control Oral Word Association. Spreen O, Strauss E. A compendium of Neuropsychological Tests ...; 1991.
85. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26:189-96.
86. Cull JG, Gill WS. Suicide probability scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988.
87. Eskin M. Reliability of the Turkish version of the perceived social support from friends and family scales, scale for interpersonal behavior, and suicide probability scale. *Journal of Clinical Psychology*. 1993;49(4):515-22.
88. BATIGÜN AD, Şahin NH. İntihar Olasılığı Ölçeği: Gözden geçirme, geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Klinik Psikoloji Dergisi*. 2018;2(2):52-64.
89. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
90. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık FA, et al. Lifetime Prevalence and Correlates of Schizophrenia and Disorders with Psychotic Symptoms in the General Population of Izmir, Turkey. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23(3).
91. Deveci A, Danacı A, Gürlek E. Psikiyatri kliniğinde yatarak izlenen şizofreni hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*. 2005;13:49-53.
92. Chong SA, Subramaniam M, Lee I-M, Pek E, Cheok C, Verma S, Wong J. Academic attainment: a predictor of psychiatric disorders? *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2009;44:999-1004.
93. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1):28-33.
94. Tsang HW, Leung AY, Chung RC, Bell M, Cheung W-M. Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: an update since 1998. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2010;44(6):495-504.
95. Spring B, Pingitore R, McChargue DE. Reward value of cigarette smoking for comparably heavy smoking schizophrenic, depressed, and nonpatient smokers. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(2):316-22.
96. Malone KM, Waternaux C, Haas GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):773-9.
97. Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(11):1751-7.

98. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık UŞ. Alkol Madde Bağımlılığı. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing. 2015;89-95.
99. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjalmsen BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, et al. Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2015;72(7):635-41.
100. İpekçioğlu D, Kendirlioğlu BK. Şizofreni Hastalarında Fiziksel Hastalık Ek Tanıları ve Ölüm Nedenleri: Geriye Dönük Tanımlayıcı Bir Çalışma. *Medical Journal Of Bakirkoy*. 2019;15(1).
101. HANCI N, EKER ÖÇ, MİRALOĞLU Ö, USLU MA, ÖZKAYA G, EKER SS. Şizofreni Tedavisinde Antidepresan Kullanım Sıklığının Şizofreni Hastalarının Hastalık Özellikleri ile İlişkisi ve Sonuçları. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2015;52(1):64-8.
102. Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *The Journal of nervous and mental disease*. 1977;164(4):231-46.
103. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(3):247-53.
104. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric services*. 1998;49(2):196-201.
105. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research*. 2002;57(2-3):209-19.
106. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;31(7):683-93.
107. Çetin Ş, Şengül MCB, Özdel O. Çoklu antipsikotik kullanımı: Psikotik bozukluk izlem polikliniğinde takip edilen olguların geriye dönük değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2021;24(2):191-8.
108. Kapur S, Taylor D, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*: Wiley; 2012.
109. Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(8):822-9.
110. Öztürk SS, Çiçek İE, Eren İ. Death anxiety and related factors in schizophrenia patients: Controlled study. *OMEGA-Journal of Death and Dying*. 2023;87(4):1048-62.
111. Şahin F, Şahin Altun Ö. The relationship between perceived family support and happiness level of patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Nursing*. 2020;11(3):181-7.
112. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L, Byrne M, Stahl D, Rocchetti M, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychological medicine*. 2015;45(6):1327-39.
113. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):1-57.
114. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia: a controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(2):109-15.

115. Galling B, Vernon J, Pagsberg A, Wadhwa A, Grudnikoff E, Seidman A, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(3):187-205.
116. Moazen-Zadeh E, Bayanati S, Ziafat K, Rezaei F, Mesgarpour B, Akhondzadeh S. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(5):506-13.
117. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(2):343-54.
118. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg J-H. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(9):pyv049.
119. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression: a controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44(6):533-9.
120. Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *International clinical psychopharmacology*. 1994;9(4):281-6.
121. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2003;17(1):107-12.
122. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, Fellows I, Solorzano E, Lehman D, et al. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(4):562.
123. Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Weizman R, Weizman A. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(2):297-302.
124. Bruno A, Pandolfo G, Romeo VM, Mallamace D, D'Arrigo C, Spina E, et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *International clinical psychopharmacology*. 2011;26(6):303-10.
125. Terevnikov V, Stenberg JH, Tiihonen J, Joffe M, Burkin M, Tchoukhine E, Joffe G. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011;26(3):188-93.
126. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 1996.
127. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*. 2000;188(1):50-3.
128. Bustillo JR, Lauriello J, Parker K, Hammond R, Rowland L, Bogenschutz M, Keith S. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):527-9.

129. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Neri P, La Torre D, Spina E, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2004;19(2):71-6.
130. Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(3):233-8.
131. Jockers-Scherübl M, Bauer A, Godemann F, Reischies F, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(1):27-31.
132. Schutz G, Berk M. Reboxetine add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: a preliminary double-blind randomized placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2001;16(5):275-8.
133. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A, Weizman R. Effect of the 5-HT₂ antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *European neuropsychopharmacology*. 2003;13(2):123-8.
134. Stryjer R, Rosenzwaig S, Bar F, Ulman AM, Weizman A, Spivak B. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(5):219-22.
135. Reznik AM, Syunyakov TS, Mudrak AV, Zakharov NB, Popova ZB, Khoroshilova AN, et al. Treatment of depression with vortioxetine and second generation antipsychotics during the period of remission formation in schizophrenia (interim data analysis). *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(1):18.
136. Lyu J, Zhang J, Hennessy DA. Characteristics and risk factors for suicide in people with schizophrenia in comparison to those without schizophrenia. *Psychiatry research*. 2021;304:114166.
137. Atmaca GD, Durat G. The relationship between depression and insight into the possibility of suicide in patients with schizophrenia/Sizofreni hastalarinda intihar olasiliginin depresyon ve ic goruyle iliskisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18(4):314-23.
138. Balhara YPS, Verma R. Schizophrenia and suicide. *East asian archives of psychiatry*. 2012;22(3):126-33.
139. Henriksson S, Isacson G. Increased antidepressant use and fewer suicides in Jämtland county, Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;114(3):159-67.
140. Möller H-J. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2004;254:108-16.
141. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophrenia research*. 2005;80(1):85-97.
142. Reznik I, Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20(4):410-6.
143. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2004;72(1):21-8.

144. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426.
145. 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.
146. Kane JM, Lencz T. Cognitive deficits in schizophrenia: short-term and long-term. *World Psychiatry*. 2008;7(1):29.
147. Coyle JT, Balu D, Benneyworth M, Basu A, Roseman A. Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2010;12(3):359-82.
148. S Menniti F, W Lindsley C, Jeffrey Conn P, Pandit J, Zagouras P, A Volkmann R. Allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: targeting glutamatergic networks. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13(1):26-54.
149. Choi K-H, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *The British Journal of Psychiatry*. 2013;203(3):172-8.
150. Buist-Bouwman M, Ormel J, De Graaf R, De Jonge P, Van Sonderen E, Alonso J, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(6):451-8.
151. Singh-Manoux A, Akbaraly TN, Marmot M, Melchior M, Ankri J, Sabia S, Ferrie JE. Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(10):1379.
152. Stenberg J-H, Terevnikov V, Joffe M, Tiihonen J, Tchoukhine E, Burkin M, Joffe G. Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010;13(4):433-41.
153. Menzies L, Ooi C, Kamath S, Suckling J, McKenna P, Fletcher P, et al. Effects of γ -aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(2):156-67.
154. Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M, Karamghadiri N, Ghoreishi A, Jamshidi A-H, Forghani S. Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophrenia research*. 2009;107(2-3):206-12.
155. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2007;95(1-3):158-68.
156. Friedman JI, Stewart DG, Gorman JM. Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia. *CNS spectrums*. 2004;9(5):350-6.
157. Rizk P, Salazar J, Raisman-Vozari R, Marien M, Ruberg M, Colpaert F, Debeir T. The alpha₂-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(6):1146-57.
158. Dawes SE, Palmer BW, Meeks T, Golshan S, Kasckow J, Mohamed S, Zisook S. Does antidepressant treatment improve cognition in older people with schizophrenia or schizoaffective disorder and comorbid subsyndromal depression? *Neuropsychobiology*. 2012;65(3):168-72.

159. Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(5):593-601.
160. Sanchez C, Westrich L, Zhong H, Nielsen S, Boyle N, Hentzer M, et al. P. 2. b. 008 In vitro effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 at human and rat 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors, and 5-HT transporters. *European Neuropsychopharmacology*. 2012(22):S245-S6.
161. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;145:43-57.
162. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(8):2025-37.
163. Bozkurt NM, Unal G. Vortioxetine improved negative and cognitive symptoms of schizophrenia in subchronic MK-801 model in rats. *Behavioural Brain Research*. 2023;444:114365.
164. Moritz S, Heeren D, Andresen B, Krausz M. An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2001;101(1):23-31.
165. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
166. Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain research reviews*. 2007;54(1):92-112.
167. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(6):500-9.
168. Can H, Doğutepe E, Yazihan NT, Korkman H, Erdoğan Bakar E. Construct validity of auditory verbal learning test. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2016.
169. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*. 1958;8(3):271-6.
170. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of clinical psychology*. 1998;54(5):585-91.
171. Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2000;22(4):518-28.
172. Corrigan JD, Hinkley NS. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of clinical psychology*. 1987;43(4):402-9.
173. Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC. Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology*. 2005;19(1):18.
174. Albert MS, Moss MB. *Geriatric neuropsychology*: The Guilford Press; 1988.
175. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale*. Front Psychol. 1955.
176. Wechsler D. *WMS-IV: Wechsler memory scale*: PsychCorp; 2009.
177. Raymont V. Suicide in schizophrenia—how can research influence training and clinical practice? *Psychiatric Bulletin*. 2001;25(2):46-50.

178. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age-and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(9):1235-42.
179. Jeste D, McAdams L, Palmer B, Braff D, Jernigan T, Paulsen J, et al. Relationship of neuropsychological and MRI measures to age of onset of schizophrenia a. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;98(2):156-64.
180. Tuulio-Henriksson A, Partonen T, Suvisaari J, Haukka J, Lönqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;185(3):215-9.
181. Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 1995;152(5):722-30.
182. Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years: 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(5):416-21.
183. Rajji T, Ismail Z, Mulsant B. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;195(4):286-93.
184. Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, Jeste DV. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010;122(5):414-26.
185. Li W, Yang Y, An F-R, Zhang L, Ungvari GS, Jackson T, et al. Prevalence of comorbid depression in schizophrenia: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*. 2020;273:524-31.
186. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological bulletin*. 2007;133(5):833.
187. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(5):532-42.
188. Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2003;59(2-3):137-46.
189. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2004;68(1):49-63.
190. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;932(1):44-60.
191. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1991;17(1):113-32.
192. Schwartz RC. Insight and suicidality in schizophrenia: a replication study. *The Journal of nervous and mental disease*. 2000;188(4):235-7.
193. Thara R, Kamath S. Women and schizophrenia. *Indian journal of psychiatry*. 2015;57(Suppl 2):S246-S51.
194. Srivastava A. Marriage as a perceived panacea to mental illness in India: Reality check. *Indian journal of psychiatry*. 2013;55(Suppl 2):S239-S42.

195. Seeman MV. When and how should i tell? Personal disclosure of a schizophrenia diagnosis in the context of intimate relationships. *Psychiatric Quarterly*. 2013;84(1):93-102.
196. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(1):9-20.
197. Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, Passos IC. Risk factors for suicidality in patients with schizophrenia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 96 studies. *Schizophrenia bulletin*. 2018;44(4):787-97.
198. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, et al. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia research*. 2010;116(1):75-89.
199. van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P. The schizophrenia envirome. *Current opinion in psychiatry*. 2005;18(2):141-5.
200. Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203-12.
201. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*. 2006;12(12):559-66.
202. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59(3):26-30.

