



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA VE HASTALARIN 1. DERECE DEN
AKRABALARINDA, OKSİDATİF STRESİN SOSYAL BİLİŞ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU İLİŞKİNİN BİR
ENDOFENOTİP OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selma Çilem KIZILPINAR

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA VE HASTALARIN 1. DERECEDEN
AKRABALARINDA, OKSİDATİF STRESİN SOSYAL BİLİŞ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU İLİŞKİNİN BİR
ENDOFENOTİP OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Selma Çilem KIZILPINAR

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Makbule Çiğdem AYDEMİR**

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından 20L0230004 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Şizofreni Hastalarında ve Hastaların Birinci Dereceden Akrabalarında Oksidatif Stresin Sosyal Biliş ile İlişkisinin Araştırılması ve Bu İlişkinin Bir Endofenotip Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 25 Mart 2019 tarihinde, 06-479-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Selma Çilem KIZILPINAR

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

- İşleme konu: 12-Mar-2021 22:57 +03
- NUMARA: 1531420362
- Kelime Sayısı: 24569
- Gönderildi: 1

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA VE HASTALARIN 1. DERECE DEN AKRABALARINDA, OKSİDATİF STRESİN SOSYAL BİLİŞ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE BU İLİŞKİNİN BİR ENDOFENOTİP OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Selma Çilem Kızılpınar tarafından

Benzerlik Endeksi

%9

Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources: %8

Yayınlar: %5

Öğrenci Ödevleri: %4

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Selma Çilem KIZILPINAR	Sınav tarihi: 24/03/ 2021
Anabilim/Bilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tez Başlığı: Şizofreni Hastalarında ve Hastaların 1.Dereceden Akrabalarında, Oksidatif Stresin Sosyal Biliş İle İlişkinin Araştırılması ve Bu İlişkinin Bir Endofenotip Olarak Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr. Hasan KARADAĞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Aristoteles bilginin ve bilmenin önemine ‘*Metafizik*’ isimli kitabının girişinde vurgu yapmıştır. ‘*Bütün insanlar doğal olarak bilmek isterler*’. Bilmenin ise çeşitli yolları vardır. Bunlardan ilki bilginin duyularla edinilmesidir. İnsanda duyularla edinilen bilginin ötesinde bir bilgi edinme becerisi vardır. Bu tecrübedir. Tecrübenin çok kıymetli ve vazgeçilmez bir bilgi türü olmasının yanında bundan daha ileri bilgi edinme türü bilimdir. Uzmanlık eğitimi sürecinden ve bu tez çalışmasından edindiğim en önemli bilgi, tecrübeye ve bilimsel bilgiye ulaşmanın zorlu yolculuğunda yanınızda size destek olacak eğitmenlerin-hekimlerin-dostların olması gerektiğidir.

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecinde kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile katkılarını esirgemeyen, destek olmanın anlamını derinden hissettiren tez danışmanım Doç. Dr. Makbule Çiğdem Aydemire,

İhtisas eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulmaktan gurur duyduğum, mesleki gelişimime büyük katkıları olan başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Kemal Göğüş’e ve tüm değerli hocalarıma,

Tezimin gerçekleşmesi sürecinde, görevleri olmasa da bilme ve yardım etme arzusu ile küçük olduğunu düşündüğüm sorulara verdikleri büyük cevaplarla bakış açımı genişleten, bilimsel bakış açılarını örnek aldığım Prof. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl’a, Doç. Dr. Bora Baskak’a, Dr. Öğr. Üyesi Zeynel Baran’a ve Prof. Dr. Alev Özön’e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım Prof. Dr. Sibel Örsel, Doç. Dr. Hasan Karadağ, Doç. Dr. Kadir Özdel, Doç. Dr. Akfer Karaoğlu Kahiloğulları, Prof. Dr. Cebirail Kısa, Doç. Dr. Süheyla Doğan Bulut ve Doç. Dr. Yasir Şafak başta olmak üzere bütün T.C. S.B.Ü Ankara Dışkapı E.A.H’de birlikte çalıştığım çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimde, zamansız sorularıma sabırla yanıt veren, her başım sıkıştığında yardımını alabildiğim kliniğimiz uzmanlarından çok değerli abim Öğr. Gör. Uzm. Dr. Burçin ÇOLAK’a ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Rıfat Serav İLHAN’a,

Asistanlık eğitimini benim için yalnızca bir eğitim süreci olmaktan çıkaran, tanıştığım ve dostluklarını kazandığım için şanslı olduğumu hissettiğim çok sevgili arkadaşlarım Dr. İkbâl Vildan Güldeste, Dr. Bahar Atak, Dr. Zeynep Tatlı, Dr. Gülsüm Çakar ve tüm diğer asistan hekim arkadaşlarıma, kliniğimiz psikolog, hemşire ve personellerine,

Kendi hayatlarını bir kenara bırakarak ben ve kardeşlerimi sabır ve özveri ile büyüten annem ve babama, varlıkları ile kendimi güvende hissettiğim kardeşlerime,

İlk gençlik yıllarımdan beri yanımda olan, birlik olmanın güçlü olmak olduğunu bana öğreten, yaşamımı güzelleştiren biricik eşim Gökhan Kızılpınar'a, varlığı ile neşe saçan, hayatı birlikte anlamlandırdığımız kızımız Nehir Kızılpınar'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Selma Çilem KIZILPINAR

Ankara 2021



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	iv
İçindekiler	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Şizofreni Tarihçesi; Düünden Bugüne Şizofreni	7
4.2. Şizofreni Epidemiyolojisi	7
4.3. Şizofrenide Belirti Örüntüsü	8
4.4. Şizofrenide Tanı Sorunu	9
4.5. Şizofreni Etiyolojisi	10
4.6. Endofenotip	11
4.6.1. Şizofrenide Endofenotip Araştırmaları Neden Önemlidir?	12
4.7. Şizofreni Risk Sendromları ve Önleme Tedavileri	13
4.8. Sosyal Biliş	15
4.8.1. Duygu Tanıma ve Algılama	16
4.8.2. Zihin Kuramı (ZK)	17
4.8.3. Atıfsal Yanlılık	18
4.8.4. Sosyal Algı ve Sosyal Bilgi	18
4.9. Sosyal Biliş ve Psikiyatrik Hastalıklar	18
4.10. Sosyal Bilişe Etkisi Olan Olası Etmenler	19
4.10.1. Yaş ve Cinsiyet	19
4.10.2. Genel Entelektüel Beceriler	20
4.10.3. Yürütücü İşlevler	20
4.10.4. Depresyon	20
4.10.5. Medikasyon	20

4.10.6. Tedavi Edilmemiş Psikoz Süresi	21
4.10.7. Nörobiliş	21
4.11. Bir Endofenotip Olarak Sosyal Biliş	22
4.12. Oksidatif Stres	22
4.12.1. Nöropsikiyatrik Hastalıklar ile Oksidatif Stres İlişkisi	22
4.12.2. Serbest radikaller	24
4.12.2. Antioksidanlar	26
4.12.3. Lipit Peroksidasyonu ve Lipit Peroksidasyon Son Ürünü Olarak Malondialdehit (MDA)	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	31
5.1. Katılımcılar	31
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
5.2.1. Kullanılan Klinik ve Nöropsikiyatrik Değerlendirme Araçları	33
5.3. İstatistiksel Analiz	38
6. BULGULAR	39
6.1. Örneklemenin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ve Gruplar Arası Farklılıklar	39
6.2. Hasta ve Hasta Yakını Grubunun Çeşitli Klinik Özellikleri ve Klinik Ölçek Puanları	41
6.3. Grupların Gözler Testi Açısından Farklılıkları; Tek Yönlü Varyans ve Kovaryans Analizi	43
6.4. Grupların İşlemsel Bellek, Genel Entelektüel Beceriler, Oksidatif Stres Parametreleri Açısından Farklılıkları	45
6.5. Korelasyon Analizleri	47
6.6. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi	51
7. TARTIŞMA	55
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
9. KAYNAKÇA	68
10. EKLER	86
EK-1: Hastalar İçin Sosyodemografik Veri Formu	86
EK-2: Hasta Yakınları ve Sağlıklı Kontroller İçin Sosyodemografik Veri Formu	87
EK-3: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği	88
EK-4: Gözlerden Zihin Okuma Testi- Test sorusu	90
EK-5: Raven Standart Progresif Matrisler Testi	91

SİMGELER ve KISALTMALAR

APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BPRS	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
CPT	: Sürekli Performans Testi
CVLT	: Kalifornia Sözel Öğrenme Testi
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflaması
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DUP	: Tedavi edilmemiş psikoz süresi (Duration of Non-treated Psychosis)
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunosorbent Test Yöntemi
FA	: Yanlış Alarm (False Alarm)
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
Glu	: Glutasyon
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
HR	: Doğru Vuru Sayısı (Hit Ratio)
ICD	: DSÖ tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluk Sınıflandırması
LNS	: Harf, sayı dizisi (Letter Number Sequencing)
MDA	: Malondialdehid
MMN	: Uyumsuzluk negatifliği (Mismatch Negativity)
PPI	: Ön uyaran aracılı inhibisyon (Prepulse Inhibition)
PSP	: Bireysel ve Sosyal Performans ölçeği
RNS	: Reaktif nitrojen ürünleri
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
RSPM	: Raven Standart Progresif Matrisler Testi
SOD	: Superoksit Dismutaz
WAIS-R	: Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu
WISC-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Form
ZK	: Zihin kuramı

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 4.1. DSM-V'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri	9
Tablo 4.2. Psikoz İçin Risk Grupları	14
Tablo 4.3. Enzimatik/Nonenzimatik Antioksidanlar	27
Tablo 6.1. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı Değişkenler	40
Tablo 6.2. Hasta, Hasta yakını ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı Değişkenler	41
Tablo 6.3. Hasta Grubu ile İlgili Klinik Özellikler	42
Tablo 6.4. Grupların Gözler Testi Açısından Karşılaştırılması	43
Tablo 6.5. Grupların Gözler Testi Açısından Post-Hoc Analizi	43
Tablo 6.6. ANCOVA Analizi; RSPM ve Çalışma Belleğinin Gözler Test Puanı Üzerine Etkisi	44
Tablo 6.7. Grupların Nöropsikiyatrik ve Biyokimyasal Ölçümler Açısından Karşılaştırılması	46
Tablo 6.8. GPx Değerleri Açısından Post-Hoc analiz	47
Tablo 6.9. Gözler Test Puanı ile Çeşitli Değişkenlerin İlişkisi	48
Tablo 6.10. Gözler Puanı ve RSPM Arasında Doğrusal Regresyon Analizi	49
Tablo 6.11. Gözler Puanı ve RSPM Arasında Doğrusal Regresyon Analizi	49
Tablo 6.12. Gözler Puanı ve Çalışma Belleği Arasında Doğrusal Regresyon Analizi	50
Tablo 6.13. Gözler Puanı ve Çalışma Belleği Arasında Doğrusal Regresyon Analizi	50
Tablo 6.14. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Model Uyum Bilgisi ve Uyum İyiliği Bilgileri	52
Tablo 6.15. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Model Uyum İyiliği Bilgileri	52
Tablo 6.16. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Olabilirlik Oranı Testi	52
Tablo 6.17. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Çoklu Analiz Sonuçları	53
Tablo 6.18. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Modelin Sınıflandırma Başarısı	54

1. ÖZET

Amaç: Endofenotipler, şizofreni gibi karmaşık nöropsikiyatrik bozukluklarda altta yatan genetik yatkınlığı gösteren biyolojik ve davranışsal belirteçlerdirler. Endofenotiplerde bozulma, hastalarda olduğu gibi hastaların birinci dereceden akrabalarında da saptanmaktadır. Biz çalışmamızda, şizofreni etiyolojisinde geçen oksidatif stres ve sosyal biliş ilişkisini birlikte araştırarak, bu nöropsikiyatrik ve biyokimyasal ölçümlerin endofenotip olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırmayı amaçladık. Buna ek olarak da sosyal olmayan bilişlerin ve oksidatif stresin, sosyal biliş üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 26 remisyonda şizofreni hastası ve şizofreni hastalarının herhangi bir psikiyatrik bozukluk saptanmayan 25 birinci dereceden akrabası ile 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı, kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır. Bütün katılımcılara sosyal biliş değerlendirmesi amacı ile Gözlerden Zihin Okuma testi uygulanmış, oksidatif stres göstergesi olarak SOD, MDA, Katalaz, Total Glutasyon, GPx, NO serum düzeylerine bakılmıştır. Sosyal biliş üzerinde karıştırıcı etkisi olabilecek olan genel entelektüel kapasiteyi değerlendirmek amacı ile Raven Standard Progresif Matrisler Testi ve çalışma belleğini değerlendirmek için n-geri testi yapılmıştır. Ayrıca hastaların remisyon kriterlerini sağlayıp sağlamadıklarını değerlendirmek amacı ile Pozitif ve Negatif Semptom Değerlendirme Ölçeği, işlevsellik değerlendirilmesi amacı ile Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği uygulanmıştır. Sosyodemografik ve klinik değişkenleri değerlendirmek amacı ile sosyodemografik veri formu uygulanmıştır

Bulgular: Çalışmamızda gruplar arasında, yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, beden kitle indeksi bakımından fark saptanmamıştır. Glutasyon peroksidaz düzeyi hasta ve hasta yakınlarında, kontrollerden anlamlı derecede farklı olarak yüksek çıkmıştır. Bununla birlikte, Superoksit dismutaz, Malondialdehid, Katalaz, Total Glutasyon, Nitrik oksit seviyeleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gözlerden Zihin Okuma Testinde, kontrol grubu, hasta ve hasta yakınlarından anlamlı derecede iyi performans göstermişlerdir. Ancak çalışma belleği ve genel entelektüel beceriler bakımından kontrol ettiğimizde Gözlerden Zihin Okuma test puanının gruplar üzerindeki etkisi istatistiksel açıdan anlamlılık sınırına gerilemiştir. N-geri görevinde ise; kontrol grubu, hasta ve hasta yakınlarından anlamlı derecede iyi performans göstermiştir. Oksidatif stres parametreleri ile sosyal biliş arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Endofenotip çalışmaları, hastalığın etiyolojisinin ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadırlar. Ek olarak, genetik yatkınlık göstergelerine sahip bireylerin tanımlanmasında yardımcı olurlar ve şizofreni geliştirme riskini belirlemede çok önemlidir. Çalışmamızda, Glutasyon peroksidaz düzeyi, Gözler Testi ile ölçülen sosyal biliş ve n-geri görevi ile ölçülen çalışma belleği ölçümlerinin endofenotip olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar bize, psikiyatrik muayeneye ek biyokimyasal ve nöropsikiyatrik ölçümler yapmanın şizofreni açısından yüksek riskli kişileri saptamada klinisyene rehberlik edebileceğini göstermiştir. Ancak yine de şizofreni literatürüne katkı sağlaması amacı ile, daha özgül endofenotiplerin belirlenebilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Umut ediyoruz ki, bizim çalışmamız ve gelecekte yapılacak çalışmalar, psikiyatrik bozukluklar için endofenotipleri belirleyecek, bu sayede hedefe yönelik önleme ve tedavi programları geliştirilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, endofenotip, sosyal biliş, oksidatif stres, nörobiliş

2. ABSTRACT

Aim: Endophenotypes are biological and behavioral markers which present underlying genetic predisposition in complex neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. Impairment in endophenotypes is detected in first-degree relatives of patients as well as in patients. In our study, we aimed to investigate whether neuropsychiatric and biochemical measurements can be evaluated as endophenotypes by examining the relationship between oxidative stress and social cognition in schizophrenia. In addition, we aim to investigate the possible effects of non-social cognitions and oxidative stress on social cognition.

Materials and Methods: Our study is a cross-sectional case-control study in which 26 schizophrenia patients in remission and 25 first degree relatives of aforementioned without any psychiatric disorder and 36 healthy controls were compared. Reading the Mind in the Eyes was performed to all participants for social cognition assessment, and serum levels of Superoxide Dismutase, Malondialdehyde, Catalase, Total Glutathione, Glutathione Peroxidase, Nitric Oxide were measured as indicators of oxidative stress. The Raven Standard Progressive Matrices Test and n-back task were used to evaluate the general intellectual capacity and working memory which may have a confounding effect on social cognition. In addition, Positive and Negative Syndrome Scale was used to assess whether the patients met the remission criteria, and the Personal and Social Performance Scale for the purpose of evaluating functionality. A sociodemographic data form was used to evaluate sociodemographic and clinical variables.

Results: In our study, no difference was found between the groups in terms of age, gender, smoking and body mass index. Glutathione peroxidase level was found to be significantly higher in patients and their relatives than controls. subjects. However there were no statistically significant difference between the groups in terms of Glutathione, Catalase, Superoxide dismutase, Malondialdehyde and Nitric Oxide levels. In the Reading the Mind in the Eyes test, the control group performed significantly better than the patients and relatives. However, when we adjusted in terms of working memory and general intellectual skills, the effect of the Reading the Mind in the Eyes test score on the groups regressed to the marginal levels of statistical significance. In the n-back task; the control group performed significantly better than the patients and relatives. There was no significant relationship between social cognitive functions and oxidative stress parameters.

Conclusion Endophenotype studies are of great importance in defining the etiology of the disease and the treatment goals. In addition, they are helpful in identifying individuals with indicators of genetic predisposition and crucial in determining the risk of developing schizophrenia. In our study, it was concluded that serum glutathione peroxidase level, social cognition measured by the Reading the Mind in the Eyes Test and working memory measured by N-back task can be used as endophenotypes. These results indicate us that making biochemical and neuropsychiatric measurements in addition to the psychiatric examination can guide the clinician in identifying people at high risk for schizophrenia. However, in order to contribute to the schizophrenia literature, more specific endophenotypes are needed, with larger samples. Hopefully, our work and future studies will identify endophenotypes for psychiatric disorders so that targeted prevention and treatment programs can be developed.

Keywords: schizophrenia, endophenotype, social cognition, oxidative stress, neurocognition

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni kişinin düşünce, algılama, lisan kullanımı, amaca yönelik davranış, duygulanım gibi bir çok zihinsel işlevde yaygın bozulmalarla ortaya çıkan bir akıl hastalığıdır (1). Şizofreni hastalarının ailelerinde aşık bir hastalık tablosu göstermese de, hastalık genetiği ile ilgili bazı fenotipler ortaya çıkmaktadır. Bunlara endofenotip adı verilmektedir. Şizofreni ile ilişkili olarak nöropsikiyatrik, nörofizyolojik, gelişimsel ve biyolojik endofenotipler bulunmuştur. Endofenotipler hastalığın kendisinden ziyade, altta yatan genetik yatkınlığın belirteçleridirler (2, 3). Endofenotip araştırmaları hastalığın etiolojisine ışık tutmaktadırlar. Bunun yanında, yüksek riskli bireylerin önceden öngörülmesine yardımcı olmaktadır. Genetik yatkınlığın göstergelerine sahip bireylerde, henüz hastalık gelişmeden yapılan önleyici müdahaleler, şizofreni açısından ikincil önleme müdahalesi kapsamında değerlendirilmektedir. Önleyici müdahaleler ile psikoza dönüşümün azaltılabileceği veya geciktirilebileceği bildirilmiştir (4, 5).

Kişinin kendisi ve diğerleri üzerine düşünebilmesi anlamında kullanılan sosyal biliş uyarının algılanmasından, bir davranış ortaya çıkmasına kadar olan süreçleri içeren yaygın bir nörolojik bağlantı gerektiren bir fonksiyondur. Duygu algılama, sosyal algı, sosyal bilgi, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı alanlarını içerir. Sosyal bilişte bozulma, diğer psikiyatrik hastalıklarda da görülüyor olsa da, şizofreni ve psikotik bozukluklarda sık olduğu belirtilmiştir (6). Ayrıca şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında yapılan çalışmalarda sosyal bilişte bozukluk gösterilmiş olması, bu bozulmanın şizofreninin karakteristik bir özelliği olabileceğini, genetik bir hassasiyetten kaynaklı olabileceğini ve olası bir endofenotip olduğunu düşündürmektedir (7, 8). Ancak bunun tersi olarak, diğer bilişsel işlevlerin sosyal biliş üzerine etkilerinin göz ardı edilmesi dolayısı ile bu sonuçların elde edildiğini, sosyal bilişte bozulmanın bir endofenotip olarak değerlendirilemeyeceği de bildirilmiştir (6, 9). Bu sonuçlar, şizofrenide sosyal bilişte bozulmanın bağımsız bir özellik mi, diğer bilişsel işlevlerin etkilenmesinden kaynaklanan bir durum mu olduğuna karar vermeden önce, iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Şizofreni gelişim süreçlerinin altında yatan önemli biyolojik mekanizmalardan biri de oksidatif strestir (10, 11). Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda hem prooksidanların artması hem de antioksidanların azalması nedeniyle toksik hasarın arttığına dikkat çekilmektedir (12). Oksidatif stresin sosyal biliş ve nörobilişe zararlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (13). Olası biyobelirteçler olarak oksidatif stres göstergelerine

odaklanan kapsamlı çalışmalara rağmen, oksidatif stres parametrelerinin şizofreni için bir endofenotip olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorusunun cevabı netliğe ulaşmamıştır. Ayrıca şizofrenide oksidatif stres, sosyal biliş, nörokognisyon, genel entellektüel beceriler arasındaki ilişkiyi sistematik olarak araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Yapılan çalışmalar daha çok sosyal bilişin bir endofenotip olup olmadığının araştırılmasını ve oksidatif stres yükünün şizofreni gelişiminde olası bir gelişimsel mekanizma olduğunun araştırılmasını içermektedir. Biz çalışmamızda, şizofreni etiyolojisinde geçen oksidatif stres ve sosyal biliş ilişkisini birlikte araştırarak, bu nöropsikiyatrik ve biyokimyasal ölçümlerin endofenotip olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırmayı amaçlamaktayız. Bu konuda yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak, sosyal biliş üzerinde karıştırıcı etkisi olabilecek olan genel entellektüel beceriler ve çalışma belleği üzerinde ölçümler yapıp bunların karıştırıcı etkilerini kontrol altında tutabilmeyi planlamaktayız. Oksidatif stres parametreleri ve çeşitli nöropsikiyatrik ölçümleri aynı anda yapmanın, endofenotipler ile ilgili daha doğru değerlendirme sağlayacağımızı düşünmekteyiz. Bu anlamda endofenotip olarak değerlendirilebilecek nöropsikiyatrik ve biyokimyasal parametreler ile yüksek riskli grubu yordamaya yönelik bir model geliştirilmesini amaçlamaktayız.

Çalışmanın ana hipotezi; (i) Sosyal bilişin, sosyal olmayan bilişlerden bağımsız olarak endofenotip olarak değerlendirilebileceği, (ii) oksidatif stres parametrelerinin endofenotip olarak değerlendirilebileceği, (iii) sosyal biliş ile oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki olduğudur. Yan hipotezimiz ise; (i) Çalışma belleğinin de bir davranışsal endofenotip olarak değerlendirilebileceğidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Şizofreni Tarihçesi; Düünden Bugüne Şizofreni

Şizofreniye dair bilgiler M. Ö. 15 yüzyılda yazılmış Hint Veda yazılı metinlerine dayanmaktadır. Bu metinlerde kendine bakımı azalmış, kendisini tanrı zanneden, dinle aşırı uğraşan kişilerden söz edilmektedir (14, 15). Daha sonra da birçok tanımlama yapılmış olsa da 1860 yılında Benedict Morrel tarafından tanımlanan '*démence précoce (erken bunama)*' tablosu bunlar arasında özel bir öneme sahiptir. Morrel 14 yaşında bir erkek çocuğunda bilişsel yıkımla sonuçlanan bir içe kapanma tablosunu erken bunama olarak tanımlamıştır (16). Daha sonra 1871'de Hecker hebefreniyi, 1874'te Kahlbaum katatoniyi tanımlamıştır. Emil Kreapelin 1896'da paranoid ve basit tip şizofreniyi tanımlayıp bunları '*Dementia Preacox*' adı altında toplamıştır. Kreapelin şizofreni alttıplerini metabolik bir hastalığın farklı görünümüleri olarak tanımlamıştır. Klinik görünümlere ek olarak zihinsel süreçlerin önemine vurgu yapan Eugen Bleuler ile birlikte *Dementia preacox* terimi, yerini zihin yarılması anlamına gelen '*Schizophrenia*' terimine bırakmıştır. Bleuler şizofreni için ambivalans, otizm, çağrışım bozukluğu, duygulanımda küntlük olmak üzere dört temel belirti tanımlamıştır (17). Kurt Schneider tarafından 1960'da Schnederien belirtiler adı verilen ilk sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar şizofreni hastalarını tanımda oldukça duyarlı kriterler olarak düşünölmekte idi. DSM-1 ve DSM-2 şizofreni için Bleuler'in negatif belirtilerine vurgu yapan tanımlamasına göre şekil almıştır. Ancak daha sonra negatif belirtilere yapılan vurgu eleştirilmiş, DSM-3'te daha güvenilir ve duyarlı olacağı ve daha homojen gruplar oluşturulabileceğı motivasyonu ile tanı koymada Schneiderien belirtiler kullanılmıştır. Ayrıca işlevsellikteki kayıp ve hastalığın kronikliğine vurgu yapılmıştır. DSM-3R, DSM-4 te de negatif belirtiler eklenmiş, böylece bugünkü haline en yakın şeklini almıştır. DSM-5'te şizofreni tanısının özelliklerinden ileride bahsedilecektir.

4.2. Şizofreni Epidemiyolojisi

Şizofreninin insidansı ve prevalansı ile ilgili çalışmalar ölkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte genel popülasyondaki insidansınının 100.000 kişi başına 15.2 (7.7-43.0) olduğu ve yaşam boyu yaygınlığının da 1000 kişi başına 5-10 olduğu söylenebilir (18, 19). Diğer psikotik sendromlar da eklendiğinde yaşam boyu yaygınlığı %2-3'e çıkmaktadır (19). İzmir'de yapılan bir araştırmada da ölkemizdeki yaşam boyu yaygınlığı %0,74 olduğu

bildirilmiştir (20). Şizofreni önemli bir halk sağlığı sorunudur. Göreceli olarak düşük yaygınlıkta görülen bir hastalık olmasına rağmen, 2016 yılında yapılan küresel hastalık yükü çalışmasında (global burden of disease) engelliliğe en çok sebep olan 310 hastalık arasında 12. sırada yer aldığı bildirilmiştir (21). Başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 19, kadınlarda ise 23 olarak bildirilmiştir (22). Kişilerin ebeveynlerinden bağımsız olmaya başlayacakları, kariyer hedeflerine yönelmeye başlayacakları, romantik ilişkiler başlatacakları yaşlarda hastalık belirtileri ortaya çıkmakta, eğitimleri aksamakta ve uzun süreli ilişkileri sürdürmeleri mümkün olamamaktadır (23). Kadın ve erkeklerdeki yaygınlığında belirgin fark olmasa da, Erkek/Kadın oranının 1,4 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte erkeklerde, sosyal işlevselliğin daha kötü olduğu, negatif belirtilerin daha şiddetli olduğu, bilişsel yıkımın daha fazla olduğu bildirilmiştir (24).

4.3. Şizofrenide Belirti Örüntüsü

Şizofrenide düşünce, algılama, lisan kullanımı, amaca yönelik davranış, duygulanım gibi birçok zihinsel işlevde bozulmalar görülür (1). Zihinsel işlevlerde bozulma veya belirginleşme ile ortaya çıkan sanrılar, varsanılar, konuşma ve davranış bozuklukları pozitif belirtiler olarak tanımlanırken, zihinsel işlevlerde azalma veya yokluk ile ortaya çıkan aloji, avolüsyon, duygulanımda sığılaşma veya küntleşme, anhedoni, dikkatte bozulma negatif belirtiler olarak tanımlanır (25). DSM-V'e göre şizofreni tanı ölçütleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. DSM-V'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri (26)

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi, en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmemiş ise) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir:

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dağınık konuşma (örneğin sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama)

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

C. Bu bozukluğun belirtileri süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmemiş ise) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirtileri kapsayabilir. Bu bozukluk prodromal ya da rezidüel evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütlerinde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örneğin yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

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

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

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

4.4. Şizofrenide Tanı Sorunu

Şizofreni için yapılan birçok tanımlamalara rağmen şizofreni için patognomonik olan herhangi bir klinik bulgu, laboratuvar bulgusu veya görüntüleme bulgusu saptanamamıştır (27). Ayrıca şizofreni fenotipi de oldukça heterojendir. Bazı hastalarda klinik yalnızca negatif belirtiler olarak ortaya çıkabildiği gibi bazı hastalarda sanrı ve varsanılar klinik tabloya hakim olabilir veya bir hasta bir atak sırasında paranoid alt tip özellikler gösterirken başka atağında

katatonik alt tip özellikleri gösterebilir (28). Bu sebeptendir ki, şizofreni tanısı ile ilgili ölçütler yıllar içinde değişkenlik göstermiştir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanmış olan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflaması (DSM) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması (ICD) daha çok kategorik yaklaşımı benimsemiştir (APA 2013, DSÖ 1992). Kategorik yaklaşım semptom çeşitliliğini açıklamak yerine, semptomları tanımlayıcı özelliktedir. Yani belirtilen fenotip var ise hastalık vardır. Ancak bu yaklaşım psikiyatrik bozukluklarda tanı geçerliliğini azaltmaktadır. Andreasen'e göre (2000) kategorik yaklaşımın semptomlara aşırı vurgu yapması, belki de yanlış olanlara vurgu yapıyor olması sebebi ile geçerliliği azaltmaktadır (25). Bu yaklaşımın daha az karmaşık bozukluklarda faydalı olabileceği ancak şizofreni gibi kompleks bozukluklarda altta yatan patofizyolojik süreçleri açıklamada yetersiz kalacağı bildirilmiştir (29). Şizofreni tanısında olan bu yaklaşım farklılıkları, heterojen gruplarda çalışılmasına sebep olması dolayısı ile şizofreni etiyojisine yönelik yapılan çalışmaların güvenilirliğini azaltmaktadır. Etiyolojiye yönelik çalışmalar da arttıkça şizofreni tanısı ile ilgili farklı yaklaşımlar ön plana çıkmıştır. İlk olarak geleneksel psikiyatrik tanı yaklaşımı olan kategorik yaklaşım yerine boyutsal belirti modelleri önerilmeye başlanmıştır. 2013'te yayınlanan DSM-V'te boyutsal yaklaşımdan bahsedilmiş olup şizofreni için sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, dezorganize davranış, negatif belirtiler, biliş, depresyon, mani olmak üzere 8 boyut tanımlanmıştır (26). İkinci olarak, klinik fenotipe dayanmayan, endofenotipler gibi şizofreni yatkınlık göstergeleri tespit edilmeye başlanmıştır. Endofenotiplerin veya hastalığın erken teşhisine veya erken müdahaleye yardımcı olabilecek parametrelerin tespitinin günlük pratikte de kullanılmaya başlanması amaçlanmaktadır (30). Çeşitli endofenotip ölçümlerinin, sağlıklı bireyleri hastalardan ayırmada fayda sağlayacağı bildirilmiştir (31).

4.5. Şizofreni Etiyolojisi

Şizofrenin kişilerde ciddi yetiyeitimine sebep olması, tedavi yanıtında bireysel farklılıkların yeterince anlaşılmaması araştırmacıların etiyojiyi anlamaya yönelik meraklarının artarak devam etmesini sağlamıştır. Yapılan birçok çalışmaya rağmen, şizofreni etiyojisine yönelik bilgilerimiz kısıtlıdır. Lenzenweger şizofreni için 'kaynağı bilinmeyen, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir muamma' tanımını kullanmıştır (30). Hem genetik hem çevresel birçok risk etmeni tanımlanmıştır. Risk etmenlerinin kimisi daha fetüs oluşmadan önce ve fetal dönemde etkili iken kimisi erken çocukluk döneminde, okul çağı döneminde, ergenlik döneminde ve hatta erişkinlikte etkilidir. Bu etkenlerin, fetal dönemde,

sinir hücrelerinin oluşumunu, nöron göçünü, sinaptik budanmayı ve miyelinizasyonu etkileyerek, doğum sonrası dönemlerde de limbik sistem ve prefrontal korteksin işleyişini etkileyerek şizofreni gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir (19). Yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmaların sonucunda, şizofreni gelişiminde genetik ve çevresel etmenlerin her ikisinin de etkisinin olduğu ve şizofreninin genetik yatkınlığa katkıda bulunan çevresel etmenlerin ortaya çıkardığı kompleks bir bozukluk olduğu sonucuna varılmıştır (32). Bu anlamda gen-çevre etkileşimine yapılan vurgu önemlidir. Genetik etmenler, kişiyi çevresel risklere karşı savunmasız hale getirmekte ve strese karşı hassasiyet ve yatkınlık oluşturmaktadır (19). Buna, psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışında önemli bir hipotez olan stres-yatkınlık modeli de denmektedir. Genom çalışmalarında saptanan tek nükleotid polimorfizmleri veya genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ile saptanan risk varyantları kişilerde çevresel risklere hassasiyet oluşturular. Endofenotipler de bu hassasiyetin klinik göstergeleridirler.

4.6. Endofenotip

Endofenotipler hastalığın kendisinden ziyade, altta yatan genetik yatkınlığın belirteçleridirler, riskli grubun belirlenmesinde oldukça önemlidirler (2). Endofenotip kavramından ilk kez iç fenotip olarak bahsetmiştir (33). Daha sonraları da ara fenotip, biyolojik gösterge, eşik altı özellik gibi tanımlamalar kullanılmıştır (34). Gottesman ve Gould (2003) endofenotipi; hastalık ve genotip arasındaki yol boyunca çıplak gözle görülmeyen ölçülebilir bileşenler olarak tanımlamışlardır (35). Endofenotipler klinisyenin muayene sırasında kolayca gözünden kaçabilen ancak çeşitli nicel ölçümler ile saptanabilen, psikopatolojiye yönelik gizli hassasiyetin göstergesi olan biyolojik ve davranışsal belirteçlerdirler (36). Endofenotiplerde bozulma, yalnızca hastalarda değil aynı zamanda etkilenmemiş hasta yakınlarında da saptanır. Bu sebeple hastalığın genetik kısmını yansıttığı düşünülmektedir (37). Şizofreni yüksek risk ve endofenotip çalışmalarında şizofreni hastalarının birinci dereceden akrabaları izlenmektedir (38).

Bir fenotipin endofenotip olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli kriterleri karşılaması gerektiği bildirilmiştir. Bunlar; hastanın sağlıklı akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olması, hastalığın başlangıcından önce de var olması, hastalıkla ilişkili olması ancak tanını bir parçası olmaması, süreklilik göstermesi, tedavi gerektirecek kadar bozukluğa sebep olmaması ve tedavi ile değişiklik göstermemesidir (35, 39).

Şizofreni için klinik, epidemiyolojik, genetik, nörobiyolojik, elektrofizyolojik çalışmalar ile çeşitli endofenotip adayları üzerinde çalışılmıştır (40). İşitsel olaya bağlı potansiyellerdeki

P50 baskılanması, P300 amplitüdlerinde azalma, akustik irkilmenin ön uyaran aracılı inhibisyonu (PPI- Prepulse Inhibition), N100 olay ilişkili potansiyel amplitüdü, sakkadik göz hareketleri, iki-geri testi sırasındaki işlevsel manyetik rezonans görüntülemelerde gözlenen aktivasyon, sürekli performans testi (CPT- Continue Performans Test) ve sözel geri çağırma ve çalışma belleği testlerinde bozulma ve uyumsuzluk negatifliği (MMN-Mismatch Negativity) gibi birçok endofenotip belirlenmiştir (41-44). Dikkatin sürdürülmesinde bozulma, sözel bellek kusurları, işlem belleği bozuklukları ve yüz tanıma, duygu tanıma ve zihin kuramı gibi sosyal bilişte bozulma, sensorimotor beceri, uzamsal bellek ve uzamsal işlemlemeyi içeren prefrontal bilgi işlemlemenin bozulması da şizofreni için endofenotip adaylarıdır (39, 45-47). Çeşitli bilişsel değişkenler bakımından şizofreni hastaları ve etkilenmemiş yakınlarının değerlendirildiği bir çalışmada, CPT, CVLT (Kalifornia Sözel Öğrenme Testi) ve bir çalışma belleği görevi olan LNS (Harf-Sayı Dizisi; Letter Number Sequencing) için kalıtılabilirliğin %25, sakkadik göz hareketleri için %42 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca esneklik, yüz hafızası, uzamsal hafıza, uzamsal işlemleme, sensorimotor beceri ve duygu tanımanın önemli derecede kalıtsal olduğu, uzamsal hafıza için kalıtılabilirliğin %24, uzamsal işlemleme için %55 olduğu bildirilmiştir (37).

4.6.1. Şizofrenide Endofenotip Araştırmaları Neden Önemlidir?

Şizofrenide endofenotip araştırmaları son 30 yılda büyük ilgi görmüştür (48). Bunun en önemli sebeplerinden birisi şizofreni gibi fenotipik heterojenitenin görüldüğü bozukluklarda, endofenotip çalışmaları sonucunda nörobiyolojik ve genomik temele dair edinilen bilgilerin hasta grubunun homojenize edilmesine yardımcı olmasıdır. Belli bir semptom kümesi oluşması için birden fazla nedensel yol vardır. Yani şizofrenide etiyolojik ve genetik heterojenite vardır ve farklı nedensel yollar, aynı semptom kümesine, sonuç olarak da aynı fenotipin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (28). Şizofreni etiyoloji ve ilaç çalışmalarında fenotipik heterojenite, yapılan etiyoloji ve ilaç çalışmalarının gücünü azaltmaktadır. Endofenotip çalışmaları sonucu edinilen bilgiler ile hasta grupları daha benzer hale getirilebilir, benzer patofizyolojiye ve semptomlara sahip hasta/hastalık alt gruplarının tanımlanabilir (28). Bu da etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda ve ilaç çalışmalarında oldukça önemlidir. Saptanan biyobelirtece yönelik daha spesifik ajanların geliştirilmesi, tedavi etkinliğini arttıracaktır.

Endofenotip çalışmalarının bir faydası da ilaç çalışmalarında bir sonuç değerlendirmesi sağlamalarıdır. Bir endofenotipe dayalı olarak geliştirilen bir farmakolojik ajanın klinik denemelerinde, ilgili endofenotipe ilişkin sonuç ölçütleri kullanılacağı için, ilaç etkinliğinin

değerlendirilmesi çalışmanın gücünü arttıracak, belki de daha doğru tedavi stratejileri belirlenmesine yardımcı olacaktır. Tedavi hedefi olarak endofenotip olarak belirlenen biyomarkerların kullanılması; diabetes mellitus tedavisinde, kan şekeri regülasyon gücünün sonucu ortaya çıkan ağız kuruluğunu tedavi hedefi belirlemek yerine direkt kan şekeri regüle etmeye benzetilmiştir (28, 35).

Endofenotip çalışmalarının önemli faydalarından biri de, genetik yatkınlığın göstergelerine sahip bireylerde, henüz hastalık gelişmeden önleyici müdahaleler açısından yol gösterici olmasıdır. Örneğin prenatal dönemde yapılacak müdahalelerin çeşitli etik, bilimsel, yasal ve sosyal zorlukları olsa da, MMN amplitüdünde azalmanın daha prenatal dönemde saptanabileceği ve hipotetik olarak bu dönemden yapılabilecek farmakolojik müdahalelerin etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu sebeple risk grubunda olduğu veya endofenotipin mevcut olduğu saptanan riskli bireylere, çocukluk çağından itibaren yapılan psikososyal müdahalelerin, psikoterapilerin ve ilaç tedavilerinin şizofreni gelişiminde önleyici olabileceği belirtilmektedir (48). Ayrıca endofenotiplerle ilişkili genlerin tanımlanması, yeni moleküler hedeflerin geliştirilmesine de olanak tanımaktadır. Geliştirilen ilaçların hem tedavide hem de önleyici müdahalelerde etkili olacağını düşünmek oldukça heyecan vericidir. Çünkü endofenotipler çocukluk ve ergenlik döneminde mevcut olduğundan, bu alt grup temelinde geliştirilen yeni ilaçların şizofrenide önleyici stratejiler için etkileri olabileceği bildirilmiştir (28, 48).

Endofenotipler kişilerde şizofreni gelişme riskinin belirlenebilmesine yardımcıdır. Şizofreni hastalarının bütün çocuklarında şizofreni tablosu gelişmemektedir. Bu kişilerde neden tam bir şizofreni klinik prezentasyonunun ortaya çıkmadığı önemli bir sorudur. Glahn (2014) buna cevap olarak etkilenmemiş akrabalarındaki genetik ve diğer risk etmenleri toplamının eşik altında kalmasından veya eşik altında genetik risk etmenlerine sahip olmalarından kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Bu anlamda endofenotipler yüksek riskli bireylerde hastalık gelişiminde önemli kilit noktaların belirlenmesinde ve hastalık geliştirme riskinin belirlenebilmesinde yardımcıdır (48-50).

4.7. Şizofreni Risk Sendromları ve Önleme Tedavileri

Şizofreni erişkin dönemde başlamasına rağmen, çeşitli ileriye dönük çalışmalarda, şizofreni hastalarının henüz çocukluk dönemlerinde bilişsel, sosyal, duygusal, motor alanlarda bozukluklar gösterdikleri, silik nörolojik anomalilere sahip oldukları, akademik başarılarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (51). Bu anlamda risk altındaki bireyleri önceden tahmin edebilmek mümkün görünmektedir. Psikoz için risk grupları oldukça heterojendir. Yung ve

arkadaşları (2004), PACE klinik çalışmasında, psikoz için 3 ayrı risk grubu belirlemiş ve bunun için ölçütler geliştirmişlerdir. Bu ölçütler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4.2). Ayrıca bu çalışmada, yüksek riskli olduğu kabul edilen 104 katılımcının 36'sında ilk 1 yıl içinde, 41'inde 28 ay içinde psikoz geliştiği bildirilmiştir (52, 53). Ayrıca DSM-V'te de, psikoz risk sendromu, hafif psikoz sendromu adı ile psikoz için yüksek riskli durumlar tanımlanmıştır (54).

Tablo 4.2. Psikoz İçin Risk Grupları (52)

Grup 1: Zayıf psikotik belirtilerin varlığı “ <i>Attenuated psychotic symptoms</i> ”
Referans fikirleri, garip inançlar ya da büyüsel düşünceler, algısal bozulmalar, paranoid fikirler, garip düşünce-konuşma ya da görünüm belirtilerinin varlığı mevcuttur. Bu belirtiler, haftada en az birkaç kere olup, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğine göre (BPRS, 0-6 puan üzerinden) alışılmadık düşünce içeriği maddesinden en az 2-3, Halüsinasyon için en az 1-2, şüphencilik için 2-3 puan şiddetinde olmalıdır.
Zayıf psikotik belirtiler, en az 1 haftadır olmalı, 5 yıldan da uzun olmamalıdır.
Grup 2: Tekrarlayıcı kısa süreli psikotik belirtiler “ <i>Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms</i> ”
Referans fikirleri, garip inançlar ya da büyüsel düşünceler, algısal bozulmalar, paranoid fikirler, garip düşünce-konuşma belirtileri mevcuttur. Belirti şiddeti daha fazla olmakla birlikte, belirtiler 1 hafta içinde kendiliğinden geçer. Bu belirtiler, BPRS'ye göre, alışılmadık düşünce içeriği maddesinden en az 4 ve üzeri, Halüsinasyon için en az 3 ve üzeri, şüphencilik için 4 puan ve üzeri şiddetinde olmalıdır. Belirtiler son 1 yılda olmalıdır.
Grup 3: Genetik yüklülüğün belirteçlerinin olması ek olarak işlevsellikte düşme “ <i>Trait and State risk factors</i> ”
İşlevsellikte %30 düşmeye ek olarak şizotipal kişilik bozukluğu olması (DSM-4'e göre tanımlanmış) ya da birinci derece akrabasında DSM-4'e göre ailede psikotik bozukluk olması ölçütü aranır.

Yüksek riskli gruplara uygulanan önleyici müdahaleler ile psikoza dönüşümün azalabileceği veya geciktirilebileceği bildirilmiştir (4, 5). Koruyucu tedavilerden kısaca bahsetmek gerekirse, birincil önleme müdahaleleri daha çok sağlıklı bireylerin hastalık geliştirmemesine yöneliktir. İkincil önleme müdahaleleri ile hastalık için risk taşıyanlarda hastalığa dönüşümün engellenmesi amaçlanmaktadır. Üçüncül önleme ise daha çok hastalık geliştikten sonra, yeti yitiminin azaltılmasına ve komplikasyonlara yönelik yapılan müdahalelerdir. Şizofreni tedavisinde, birincil önleme müdahaleleri, hastalık sıklığı yüksek olmadığından, pek rasyonel bir yaklaşım olarak görülmemektedir. Genel yaklaşımda ise, daha çok üçüncül önleme müdahalelerinin önemine vurgu yapılmaktadır (55, 56). Hastalık tablosu geliştikten sonra yeti yitimini azaltmaya yönelik kurulan Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri veya rehabilitasyon servisleri bu yaklaşımın bir örneğidir. Son yıllarda şizofrenide tanı ve tedavi ile yetiyitiminin azaltılması, hastalıklı sürenin kısaltılması kapsamında, ikincil önleme

müdahalelerinin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu amaçla yüksek riskli bireyler önceden tespit edilmeye çalışılmaktadır. Bu yaklaşımın hız kazanmasının bir amacı psikozy bir spektrum olarak görüp, spektrumun daha hafif ucundaki bireyleri tanıyarak etiyolojiye ışık tutmaktır. Diğer bir önemli amacı da riskli bireyleri önceden tanıyarak bu kişilerde ağır uca doğru ilerlemeyi yavaşlatmaktır (57).

4.8. Sosyal Biliş

İnsanın diğerleri ile etkileşimde olmak zorunda olan bir canlı olduğu düşünüldüğünde ‘Benim hakkımda ne düşünüyor’ sorusu belki de insanlık tarihi kadar eskidir. Charles Darwin, ‘İnsan ve Hayvanlardaki Duygu İfadeleri’ kitabında anne ve bebek arasındaki duygusal iletişime vurgu yaparak aslında duygusal iletişimin toplumsal rolüne vurgu yapmıştır (58, 59). Primatları diğer canlılardan ayıran en önemli özelliğin, sosyal yaşamlarının karışıklığı olduğu belirtilmektedir (60). Kişinin kendisi ve diğerleri hakkında düşünebilmesi, sonuçta sosyal dünyayı ve sosyal dünyadaki kendi konumunu anlayabilmesi ve edindiği sosyal bilgileri kullanabilmesi anlamında kullanılan sosyal bilişin önemi de burda ortaya çıkmaktadır (61). Karmaşık sosyal yaşantılar içinde hayatta kalabilmek, başka bir deyişle psikolojik ve fiziksel bütünlüğünü koruyabilmek için sosyal bilişe ihtiyaç vardır. Örneğin, karşısındaki aslanın davranışlarından kendisine saldırma niyetinde olduğunu anlayamayan bir ceylan ne yazık ki ölüme mahkumdur. Kendisi hakkındaki yargılardan habersiz bir insan da bu anlamda psikolojik zorlanmalar yaşamaktadır.

İnsanların duygu, düşünce ve davranışları üzerine yapılan çalışmalar çok daha eskilere dayansa da sosyal biliş kavramı ilk kez, sosyal psikolojide ‘bilişsel devrim’ dönemi olarak nitelendirilen 1960-70’li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (62). Augoustinos ve arkadaşlarının, Michael Leunig’in üzerinde ‘*Understandascope*’ yazan bir teleskop ile insanları inceleyen bir adamı resmettiği karikatürüne atıf yaptığı ‘*Social cognition An integrated introduction*’ isimli kitabında sosyal biliş ile ilgili ‘anlama teleskobu’ benzetmesi oldukça dikkat çekicidir(61). Daha ayrıntılı tanımlamak gerekirse, sosyal biliş; dış dünyada ortaya çıkan bir uyarının algılanmasından (düşünce ve niyetleri algılama, sosyal ipuçlarını değerlendirme vb.) bir davranış ortaya çıkmasına kadar olan süreçleri içeren, sosyal etkileşimlerin temelini oluşturan yaygın bir nörolojik bağlantı gerektiren zihinsel işlemlerdir (59). Adolphs (2001) sosyal bilişi “*kendisi ve başkaları arasındaki ilişkinin temsillerini oluşturma ve bu temsilleri sosyal davranışı yönlendirmek için esnek bir şekilde kullanma yeteneği*” olarak tanımlamıştır ve temelini anne ve bebek arasındaki iletişime dayandığını belirtmiştir (63, 64). Sonuçta bu

tanımlar, sosyal bilişin; sosyal durumlarda sosyal bilgilerin tanınması, anlaşılması, doğru işlenmesi ve uygun sosyal davranış ortaya çıkarılması için uygulanan bir dizi bağlantılı süreçler olduğunu düşündürmektedir. Dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi temel bilişsel süreçlerin sosyal biliş ile ilişkisi oldukça tartışmalı bir konudur. Sosyal biliş dışı bilişler olarak da bahsedilen bu bilişlerin sosyal biliş için gerekli olduğu, ancak sosyal bilişin bunlardan farklı yapılanmaları da içerdiği bildirilmiştir

Sosyal biliş çeşitli alanlardan oluşmaktadır. Bunlar; duygu algılama, sosyal algı ve bilgi, atıfsal yanlılık ve zihin kuramıdır (62, 65-67). Çalışmamız şizofreni hastalarında ve birinci dereceden akrabalarında bir duygu tanıma ve zihin kuramı değerlendirme aracı olan ‘Gözlerden Zihin Okuma’ testini içerdiğinden, zihin kuramı ve duygu tanıma bölümünden biraz daha ayrıntılı olmak üzere, bu sosyal biliş alanlarından bahsedeceğiz.

4.8.1. Duygu Tanıma ve Algılama

Yüz tanıma ile ilgili araştırmalar Darwin’e kadar dayanmaktadır. Darwin ‘İnsanlarda ve Hayvanlarda Duyguların İfadesi’ kitabında, belirli duygular içinde olan insanların yüz ve beden dilini içeren fotoğraflara yer vermiştir. Bu kitap duyguların ifadelerini tanımlayan ve fotoğrafçılık da içeren ilk bilimsel eserdir. Darwin’den sonra da duygulara yönelik merak devam etmiştir. Ekman ve arkadaşları duyguların bütün insanlık için evrensel olduğu hipotezine dayanan çalışmalarında; mutluluk, üzüntü, korku, tiksinti, şaşkınlık ve öfke gibi duyguların tüm insanlık için evrensel olduğunu öne sürmüşlerdir (68). Sosyal etkileşim sürecinde ilk adım karşıdaki kişinin yüzünü tanımak daha sonra da karşıdakinin niyetini anlamaktır. ‘Benimle iletişime geçmek istiyor mu?’, ‘Dost mu, düşman mı?’. Bu tür sosyal bilgiler basit tanımlamalardan farklıdır. Kişinin bakış yönünden dikkatinin konuşmacıda olup olmadığı çıkarılabilir. Ağız şeklindeki değişikliklerden karşıdaki kişinin duygusal ifadesi anlaşılır; üzgün, mutlu, öfkeli gibi. Duygu tanıma bir akıl yürütmeden çok, ayna nöronlar denen nöral mekanizmalar ile gerçekleşir. Ayna nöronlar, başkalarının hareketi sırasında bizim zihnimizde sanki bu hareketi biz yapıyormuşuz gibi bir algı oluşmasına sebep olurlar. Burda motor hareketin tanınmasının yanında, sosyoemosyonel olarak da algılama olur. Yani duyguların anlaşılmasında ve deneyimlerin de yorumlanması önemlidir (69, 70).

4.8.2. Zihin Kuramı (ZK)

ZK ile ilgili bilinen ilk çalışma Kohler'in 1925'te şempanzelerde problem çözme ve basit alet kullanımına dair yaptığı araştırmadır. Şempanzenin erişilemeyen bir yiyeceğe alet yardımı ile ulaşabildiği, hareket eden bir cismin nereye varacağını önceden kestirebildiği bu çalışmalar ile gösterilmiştir. Bundan 50 yıl sonra, Premack ve Woodruff, Kohler'in deneylerinden ilham alarak kendi modellerini geliştirmişler ve yaptıkları araştırmalarda şempanzelerin "başkalarının bildiklerini bilebildiklerini" ifade etmişlerdir. Geçmişte yapılan çeşitli araştırmalar olmasına rağmen 'zihin kuramı' kavramını ilk kez Premack ve Woodruff (1978) kullanmıştır. Zaman zaman zihinselleştirme ya da zihin okuma terimleri ile de ifade edilebilen ZK; 'kişinin diğerleri hakkında kendisinden farklı zihinsel durumlarda olabileceklerini anlama ve onların niyet ve davranışlarını doğru tahmin edebilme' olarak tanımlanabilir. Bunlar yalnızca gözleme dayanan tahminlerdir ve bu sebeple kuram ya da teori denmektedir (71, 72). Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda, şempanzelere insan aktörlerin yaşadığı çeşitli problemlere dair videolar izletmiş -yukardan iple asılmış muza erişememe gibi- daha sonra bunların çözümü alabilecek resimler göstermiş ve şempanzelerden insan aktörün bu sorunu nasıl çözeceğini düşündüklerini işaret etmeleri beklenmişlerdir. Sonuçta şempanzelerin uygun çözümleri seçtikleri gösterilmiştir. Yazarlar şempanzelerin yalnızca problemi çözebildiklerini değil, videodaki insan aktörün sorunu nasıl çözeceğini düşünebildiklerine dair bilgi edindiğimizi ifade etmişlerdir (71). Bu deneysel çalışmalarla ZK'nın evrimsel kökenleri çeşitli primatlarda gösterilmiştir. Primatlar toplu halde yaşamaları sebebi ile saldırıdan korunma gibi çeşitli avantajlara sahip olsa da, eldeki kaynaklar (yemek, seksüel partner) için yarışmak zorundadırlar. Sosyal bilişin gelişiminde bu durumların rol oynadığı düşünülmektedir. Brune insanda daha gelişmiş halde olan ZK ile ilgili olarak 'Muhtemelen giderek karmaşıklaşan primat sosyal etkileşimine uyarlanabilir bir yanıt' ifadesini kullanmış ve ZK'yı metabilşsel bir beceri olarak tanımlamıştır (73). ZK'nın insanların karşılıklı olarak birbiri hakkında düşünce ve davranışları tahmin etmelerine, açıklamalarına, şekillendirmelerine ve manipüle etmelerine olanak tanınması dolayısı ile insan sosyal etkileşiminde ve iletişimde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu beceri insanı diğer canlılardan ayıran en önemli yeteneklerden biridir. Bu nedenle Heyes 'Zihinselleştirmeyi anlamak, insan olmanın ne anlama geldiğini anlamaktır' demiştir (74).

4.8.3. Atıfsal Yanlılık

Atıf yanlılığı, olayların nedenlerinin nasıl yorumlandığı ile ilişkili bir kavramdır (75). Örneğin, küçük bir çocuğun anne ve babasının tartışmasını kendisine bağlaması, çocuğun yanlış olarak, dış çevredeki bir olumsuzluğu kendisine atfetmesidir. Bu anlamda atıf yanlılığı perseküsyon hezeyanları ile ilişkilendirilmektedir (76). Şizofrenide atıfların tek taraflı olduğu ve atıfların benzer profil gösterdiği (kendine hizmet eden yanlılık veya diğerlerini suçlayıcı yanlılık) belirtilmektedir (77).

4.8.4. Sosyal Algı ve Sosyal Bilgi

Sosyal algı; kişinin sosyal ipuçlarını kullanarak, sosyal durumlar hakkında yargıya varabilmesidir. Duygu algılamaya benzer yanırları olsa da, sosyal algılamada sosyal ipuçlarına neden olan durumsal bağlamın anlaşılmasını ve kişilerarası yorumlar yapılmasını gerektirir. Örneğin, iki kişi arasındaki konuşmadan, birbirleri hakkında ne hissettiklerinin anlaşılmasını veya konunun bağlamının anlaşılmasını içerir (78, 79). Sosyal bilgi ise, kişinin sosyal durumları karakterize eden eylemler, kurallar, hedefler ve rollere ilişkin farkındalığıdır (80).

4.9. Sosyal Biliş ve Psikiyatrik Hastalıklar

Sosyal biliş psikopatoloji için oldukça önemli bir kavramdır. Brüne ve arkadaşları bu konuda “*sosyal biliş ve zihin kuramı, en gelişmiş hali ile insana özgüdür. Eksikliği ve yokluğu psikopatoloji ile birlikte*” demiştir (73). Sosyal biliş, klinik gruplarda ilk olarak Otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklarda çalışılmış ve bu bozukluklarda ZK bozukluğu olduğu bildirilmiştir (81). Daha sonra ZK bozukluklarının sosyal davranış anormallikleri ve pragmatik dil kullanım bozuklukları ile ilişkili olduğu, yüksek fonksiyonlu otizmlilerde dahi basit yanlış inanç testi hatalarının görüldüğü, empati eksikliğinin olduğu bildirilmiştir (73). Depresyonda da sözel ipuçlarını algılamının bozulduğu ve sosyal biliş kusuru olduğu bildirilmekle birlikte, otizm ve psikotik bozukluklara göre daha az olduğu belirtilmiştir (82). Major depresyonda, bipolar bozuklukta, çeşitli kişilik bozukluklarında sosyal bilişte bozulmalar olduğu bildirilmiştir (73, 83, 84).

Sosyal biliş kusurunun psikotik semptomlar ile ilişkilendirilmesi de buna yönelik araştırmalar da 90’lı yıllarda başlamıştır (85). Sosyal bilişte bozulmanın, diğer psikiyatrik hastalıklarda da görülüyor olsa da, şizofreni ve psikotik bozukluklarda sık olduğu belirtilmiştir

(6). Kimi araştırmacılar bu bozulmanın, hastalığın erken dönemlerinde ve hastalık öncesi dönemlerde de olduğunu, atak dönemlerinde şiddetlenme olmakla birlikte, remisyon dönemlerinde de devam ettiğini, bozukluğun şiddetinin sabit kaldığını veya hastalık ilerledikçe şiddetlendiğini, antipsikotik tedaviye rağmen belirgin bir değişimin olmadığını belirtmişlerdir (86). Bu anlamda sosyal bilişte bozulmanın yapısal bir özellik olduğu, durumsal bir özellik olmadığı söylenebilir. Sosyal bilişteki bozulma dolayısı ile irade problemleri, kendini izleme (self-monitoring) sorunları, başkalarının niyetlerini ve düşüncelerini yorumlama bozukluğu olabileceği belirtilmektedir. Hatta şizofreni karakteristik semptomlarının da sosyal biliş kusuru ile ilişkili olduğu, başkalarının niyet ve düşüncelerine dair yanlış yorumlamaların ve dışsal atıf yapma eğiliminin sanrılar ve varsanılarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (62, 73, 85). Ayrıca şizofreni hastalarının başkaları ile alışılmadık etkileşim kalıpları sergilemelerinin altında, yüz ifadelerindeki duyguyu tanıyıp yorumlayamamaları, başkalarının kendisinden ne istediğini ve kendisi hakkında ne hissettiğini doğru değerlendiremiyor olmaları yatıyor olabilir.

4.10. Sosyal Biliş Etkisi Olan Olası Etmenler

Sosyal biliş kusuru ile, nörobiliş, genel entelektüel kapasite, yürütücü işlevler, komorbid psikiyatrik hastalık olup olmaması, klinik semptomlar arasındaki ilişki ve sosyal biliş kusurunun bu etmenlerden bağımsız olarak ortaya çıkıp çıkmadığı konusu tartışmalıdır (67, 87). Sosyal biliş üzerine etkisi olabileceği düşünülen etmenlerle ilgili araştırmalara kısaca değineceğiz.

4.10.1. Yaş ve Cinsiyet

Sosyal biliş ve yaş ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Keightley ve arkadaşları yaşlı yetişkinlerin daha yavaş olsalar da, sosyal biliş performanslarının genç yetişkinler ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (88). Başka bir çalışmada da yaşlı yetişkinler ile genç yetişkinler arasında, olumlu ifadeleri tanımada belirgin farklılık olmadığı, bununla birlikte, olumsuz ve nötr ifadeleri tanımada, yaşlı yetişkinlerin daha düşük performans gösterdikleri ifade edilmiştir (89). Yaşla birlikte negatif yüz ifadelerini tanımada güçlüğü arttığı, daha sonra başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (90). Ayrıca yüz tanıma ve işlemsel bellek görevi için (LNS- Letter Number Sequencing), cinsiyetin önemli bir kontrol değişkeni olduğu bildirilmiştir (37).

4.10.2. Genel Entelektüel Beceriler

Genel entelektüel beceriler ile sosyal biliş arasındaki ilişkiye dair çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şizofreni, yaygın gelişimsel bozukluk ve Williams sendromunda ZK üzerine yapılan çalışmalarda, tam tersi çalışmalar olsa da ZK becerilerindeki bozulmanın genel entelektüel becerilerden bağımsız olduğu bildirilmiştir (73, 91-93). Bu bulguların tersi olarak, şizofreni hastaları ve etkilenmemiş anne ve babalarının ZK becerileri bakımından incelendiği bir çalışmada da hasta grubunun genel entelektüel becerilerden bağımsız olarak ZK görevlerinde bozulma gösterdiği, etkilenmemiş hasta yakınlarında ise birinci sıra ZK testlerinde bozulma gözlenmezken, ikinci sıra ZK görevlerinde bozulma olduğu ancak buna; genel entelektüel beceriler ve geçirilmiş depresyonun etkisinin olduğu gösterilmiştir (6). Sonuç olarak, daha sonra yapılacak araştırmalar için grup eşleştirmelerinde bu etmenlere dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (94).

4.10.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevlerin de diğer bilişsel işlevler gibi sosyal biliş üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (95). Bu konuda çeşitli araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şizofreni hastalarında, özellikle yaşlı hasta grubunda, yanlış inanç testlerindeki bozulmanın yaşla birlikte ortaya çıkan yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Başka bir çalışmada ise, şizofrenide yürütücü işlevlerin ZK becerileri üzerindeki etkisini kontrol ettikten sonra bile ZK görevlerindeki bozulmanın devam ettiği gösterilmiştir (97).

4.10.4. Depresyon

Remisyonda depresyon (bipolar ve unipolar) hastalarında da sosyal bilişte bozulma gösterilmiştir (98, 99). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, ZK testlerinde bozulmanın, depresyonun etkisi kontrol altına alındığında dahi devam ettiği bildirilmiştir (6).

4.10.5. Medikasyon

Antipsikotiklerin sosyal biliş üzerine etkileri bir çok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Yapılan çalışmalarda; risperidon (100) ve olanzapinin (101) birinci kuşak antipsikotiklere göre sosyal biliş üzerine göreceli olarak olumlu etkileri olduğunu bildiren yayınlar olsa da, daha

geniş kapsamlı çalışmalarda antipsikotiklerin duygu algılamada değişiklik ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir (102, 103). Birinci kuşak ve ikinci kuşak antipsikotiklerin, sosyal biliş üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı randomize çift kör plasebo kontrollü CATIE çalışmasında; 2 aylık tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir değişikliğin olduğu ve antipsikotiklerin bu anlamda birbirlerine üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir (63).

4.10.6. Tedavi Edilmemiş Psikoz Süresi

Tedavi edilmemiş psikoz süresi (Duration of non treated psychosis-DUP) hasta kişinin ilk psikotik belirtilerinin başlangıcı ile yeterli bir tedavi almaya başlayana kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Tam tersini söyleyen çalışmalar olsa da (104), tedavisiz geçen bu sürenin beyin için toksik etkilerinin olduğu ve prognozu kötüleştirdiği bildirilmiştir (105). Tedavi başlangıcındaki bu gecikmenin, hastalığın biyolojik olarak daha yerleşik hale gelmesine sebep olduğu, hatta ilk atak psikoz hastalarında beyindeki yapısal değişikliklerden sorumlu olduğu, sonuçta da tedaviye yetersiz yanıt verilemesine sebep olduğu bildirilmiştir (104). Biz bu sebeple araştırmamızda hastalardaki sosyal biliş ve nörobiliş üzerine etkisini araştırmak amacı ile, hastaların tedavisiz geçen psikoz süresini (DUP) sorguladık.

4.10.7. Nörobiliş

Şizofrenide nörobiliş çalışmaları da oldukça eskilere dayanmaktadır. Şizofreni kavramını ilk kez kullanan Emil Kreapelin ve Eugen Bleuler şizofreninin psikopatolojisini tanımlarken, dikkat, algılama ve bilişsel alanlarda bozulmanın anahtar özelliklerden olduğunu belirtmişlerdir (106). Son dönemlerde bu alandaki araştırmalar genişlemiş hatta şizofreninin bir nörokognitif bozukluk olduğu iddia edilmiştir. Sosyal biliş ve nörobilişin ilişkisi de çelişkili verilerin olduğu bir konudur. Bu iki bilişsel alanın birbiri ile yakından ilişkili olduğunu belirten yayınlar olduğu (107) gibi birbirinden farklı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (73). Sonuçlar çelişkili olmasına rağmen olası ilişkilerin daha fazla araştırılmasının şizofreninin gelecekteki tedavisini iyileştirmek için önemli olduğu konusunda fikir birliği vardır (87). Biz araştırmamızda bu ilişkinin üzerinde duracağız.

4.11. Bir Endofenotip Olarak Sosyal Biliş

Şizofreni hastalarında duygu tanınmanın, sağlıklı kontrollere göre ciddi anlamda bozulduğu, bu bozukluğun yalnızca atak dönemlerinde değil, remisyon dönemlerinde de devam ettiği, hastalığın erken dönemlerinde de olduğu bildirilmiştir (62, 108, 109). Ancak, şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında yapılan çalışmalarda sosyal biliş performansı ile ilgili tutarsız sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda etkilenmemiş hasta yakınlarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük sosyal biliş performansı gösterilmiş bu sebeple sosyal bilişte bozulmanın şizofreninin karakteristik bir özelliği olabileceği, genetik bir yatkınlıktan kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Bu durum sosyal bilişte bozulmanın şizofreni için olası bir endofenotip olduğunu düşündürmektedir (7, 8, 110). Bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş ve endofenotip olarak değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir (6, 9). Çalışmalarda çıkan farklı sonuçlardan; örneklem büyüklüğü, farklı test bataryalarının kullanılması, remisyon kriterlerinde farklılıklar olması, genel entelektüel beceriler, dikkat, yürütücü işlevler, bellek gibi diğer bilişsel fonksiyonların sosyal biliş üzerine etkilerinin göz ardı edilmesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu sonuçlar, şizofrenide sosyal bilişteki bozulmanın bağımsız bir özellik mi, diğer bilişsel işlevlerin etkilenmesinden kaynaklanan bir durum mu olduğuna karar vermeden önce, daha dikkatli dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Şizofrenide endofenotip araştırmaları, tanı, önleme ve tedavi için hedef olabilecek davranışsal ve biyolojik belirteçleri saptamak önemli bir konu olmuştur (29).

4.12. Oksidatif Stres

Bu bölümde şizofreni ve bilişsel bozulmaların etiyolojisinde geçen oksidatif hasarın biyokimyasal ve nöropsikiyatrik yönlerinden bahsedeceğiz. Daha önceki başlıklar ile ilişki kurmak adına, önce nöropsikiyatrik yönünden bahsetmeyi uygun gördük.

4.12.1. Nöropsikiyatrik Hastalıklar ile Oksidatif Stres İlişkisi

Oksidatif stres pek çok nöropsikiyatrik hastalığın etiyolojisinde araştırılmıştır (111, 112). Antioksidan mekanizmalar yetersiz kaldığında ortaya çıkan reaktif oksijen moleküllerinin (ROS-reaktif oksijen substratları), hücrede lipitlere, proteinlere ve DNA'ya verdikleri hasar sonucu olan anormal nöronal büyüme ve farklılaşmanın nöropsikiyatrik hastalıkların gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (113). Büyük miktarda oksijen tüketimi olması ve

görece daha zayıf antioksidan savunma sistemlerine sahip olması, oksidasyona uğrayabilecek lipit substratlarının fazla olması ve oksidatif enzimleri katalize edecek demir ve bakır iyonları bakımından zengin olması sebebi ile beyin dokusunun oksidatif hasara daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple oksidatif stres ve nöropsikiyatrik hastalık ilişkisi birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (114). Oksidatif stresin beyin üzerinde yarattığı hasar Alzheimer tipi demans, Parkinson hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, Friedrich ataksisi, Prion hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklarla (115); şizofreni, aksiyete bozukluğu, depresyon, madde kötüye kullanımı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm gibi psikiyatrik hastalıklara ilişkilendirilmiştir (116-118).

Şizofreni ve oksidatif stres ilişkisi ilk olarak 1930'larda Roy Hoskins tarafından öne sürülmesine rağmen, oksidatif stresin birçok patolojik durumla ilişkilendirilmesi dolayısı ile şizofreni patofizyolojisindeki oksidatif stresin önemi göz ardı edilmiştir (119, 120). Göz ardı edilmesinin bir başka sebebi de oksidatif mekanizmalardaki değişikliklerin hastalık patofizyolojisi dolayısı ile mi, yoksa ilaçların karıştırıcı etkisi dolayısı ile mi ortaya çıktığının ayırt edilememesidir (120). Şizofreni gelişiminde önemli risk etmenlerinden birisi olarak sayılan maternal bağışıklığın aktivasyonunda oksidatif stresin rolü olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca oksidatif stresi arttırdığı bilinen çeşitli çevresel risk etmenlerinin (sosyal stres, doğum öncesi maternal stres ve kötü beslenme) de, miyelin hasarı ile ilişkili olarak, şizofreni gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir (121). Bunlar göz önüne alındığında, şizofreni etiyolojisinde oksidatif stresin rolünün önemli bir araştırma konusu olduğu açıktır. Yapılan çalışmalar ile şizofreni etiyolojisinde ilaç kullanımından bağımsız olarak, prooksidanların artışı ve antioksidanların azalışı dolayısı ile ortaya çıkan toksik hasarın önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12). Şizofreni hastalarında periferik kanda, serumda, eritrositlerde, nötrofilde, plateletlerde, postmortem beyinde, serebrospinal sıvıda bozulmuş oksidatif stres göstergeleri gösterilmiştir (12, 122, 123). Birçok çalışmada, kontrollere göre kıyaslandığında şizofreni hastalarında oksidatif stres göstergesi olan prooksidan nitrik oksit ve lipit peroksidasyon göstergesi malondialdehid düzeylerinin arttığı, antioksidan olan glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (13, 124-127). Ayrıca, antioksidan ilaçların, şizofrenide belirtilerinin ve yan etkilerinin giderilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (128-130). Bu da oksidatif stresin şizofreni etiyolojisindeki rolüne vurgu yapar.

Oksidatif stresin şizofreni patofizyolojisiyle ilişkilendirilmesinin yanında, şizofrenide görülen bilişsel bozulmada da rolü olduğuna vurgu yapılmıştır (131, 132). Bu konuda daha çok nörobiliş üzerine çalışılmıştır. Bir postmortem çalışmada şizofreni hastalarında duygusal ve sosyal işleme ile ilişkili bulunan Anterior Singulat Korteks'te daha fazla oksidatif stres

düzeyi gösterilmiştir (122). Ayrıca Glutasyon seviyesi ile yürütücü işlevlerdeki bozulma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (133). İlerleyen yaş ile birlikte ortaya çıkan bilişsel gerilemede oksidatif stresin neden olduğu kırılganlığın rol oynadığı bildirilmiştir (134). Bir hayvan çalışmasında da genetik ve/veya çevresel etmenler nedeni ile artan ROS'ların, prefrontal kortekste birikerek nöron hasarına neden olduğu ve sonuçta da bilişsel semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir (121). Bu çalışmalar oksidatif stresin sosyal biliş ve nörokognisyon üzerindeki genel etkisine işaret etmektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğu da sosyal olmayan bilişler ile ilgilidir. Oksidatif stresin sosyal biliş, nörobiliş, yürütücü işlevlerle ilişkisi araştırılmış olsa da, şizofreni hastalarında ve etkilenmemiş hasta yakınlarında, sosyal bilişteki bozulmada, oksidatif stresin rolü olup olmadığı sorusu net değildir.

4.12.2. Serbest Radikaller

Dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran moleküllere serbest radikal denir. Dış orbitallerindeki eşlenmemiş elektron dolayısı ile kararsız yapıda olan serbest radikaller, hücre yapısında bulunan proteinler, lipitler, DNA ile reaksiyona girerek kararlı yapıya geçme eğilimindedirler. Hızlıca reaksiyona girme eğilimleri sebebi ile kısa ömürlüdürler (135). İnsan vücudu için serbest radikallerin başlıca kaynağı aerobik solunum sırasında ortaya çıkan oksijen yan ürünleridir. Ortaya çıkan serbest radikallerin düşük yoğunlukta iken normal hücre büyümesi, enfeksiyonlara karşı savunma, kanserli hücrelerin apoptozu gibi organizma için yararlı etkileri mevcuttur. Ancak yoğunlukları arttığında, hücre yapı taşları ile reaksiyona girmeleri sonucu hücresel yapıların bütünlüğünü bozarak hücre hasarına neden olurlar. Lipitler, proteinler ve DNA ile reaksiyona girerek, hücre membranının yapısında bozulmaya, çeşitli enzimlerin fonksiyonlarında bozulmaya ve DNA hasarına neden olurlar (136).

Serbest radikaller aerobik solunum, fagositoz sırasında indirgenme yükseltgenme reaksiyonları sırasında enzimatik veya non-enzimatik yollarla endojen olarak oluştuğu gibi, UV ışınları, ilaçlar, radyasyon, patojen mikroorganizmalar gibi etkenlerle eksojen olarak da oluşabilirler, ayrıca eksojen kaynaklar endojen olarak ROS üretimini indükleyebilirler (137, 138). Serbest radikallerin oluşumu da enzimatik veya non enzimatik antioksidan mekanizmalar ile denge halinde olmalıdır. Bu denge halinin bozulması durumunda ortaya çıkan biyolojik hasara da oksidatif stres denir (139, 140). Sigara kullanımı (141), yağlı beslenme, obezite, fiziksel etkinlik düzeyi (142) ve yaş (143) oksidatif serbest radikaller ve antioksidan savunmalar arasındaki dengeyi bozan etmenlerdendir. Oksidatif stres pek çok nöropsikiyatrik hastalık,

kardiyovasküler hastalık, metabolik bozukluk, otoimmün hastalıklar, çeşitli kanserler ve erken yaşlanmada önemli bir etken olarak görülmektedir (137, 144).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilirler. Oksijen kaynaklı olanlar ROS, nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen radikalleridir (RNS). ROS türleri arasında süperoksit ($O_2^{\cdot -}$), hidroksil ($OH\cdot$), peroksil ($ROO\cdot$), lipid peroksil ($LOO\cdot$), ve alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri sayılabilir. RNS türlerini ise nitrik oksit ($NO\cdot$) ve nitrojen dioksit ($NO_2\cdot$) oluşturur. Bunlar dışında, son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulundurmayan, radikallere göre daha kararlı yapıda olan, hücrel yapılar ile daha az reaksiyona giren ROS'lar da vardır. Hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), hipobromik asit ($HOBr$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit ($LOOH$) daha az reaktif olan oksijen ürünleridirler. Non radikal oksijen ürünleri de denen bu oksidan türleri kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler, ayrıca serbest radikaller de sıklıkla non radikal formlara dönüşürler (137, 140). ROS'lar enzimatik veya non enzimatik yollarla oluşurlar. Aşağıda bazı ROS'lar ve oluşum reaksiyonları ve eliminasyonları hakkında örnekler verilecektir .

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$); Moleküler oksijenin NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidaz ile indirgenmesi (elektron kaybı) ile veya mitokondriyal elektron transport zinciri sırasında non-enzimatik olarak oluşur. Süperoksit radikali birincil ROS kabul edilir, diğer radikallerin oluşumunda öncüdür (140). Süperoksit dismutaz enzimi ile hidrojen peroksit dönüştürülür.

Hidrojen Peroksit (H_2O_2); Süperoksit radikalinden süperoksit dismutaz enzimi ile oluşur. Ürat oksidaz, glukoz oksidaz, D-aminoasit oksidaz gibi çeşitli enzimler tarafından da oluşturulabilir. Geçiş metallerinin yokluğunda oldukça zayıf ve stabildir. Ancak hücre zarına kolayca nüfuz edebilmesi ve hidroksil iyonu ve hipoklorit asit gibi oldukça reaktif serbest radikallerin oluşumuna öncülük edebilmesi dolayısı ile hücreler için toksik kabul edilir. Kendisinin direkt toksik etkileri arasında; hem proteinlerini parçalaması, çeşitli enzimleri inaktive etmesi, DNA ve lipidlerdeki sülfidril ve ketoasit gruplarını okside etmesi sayılabilir (138, 145). Katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer bazı peroksidazlar ile hücreden uzaklaştırılırlar (145).

Hidroksil Radikali ($OH\cdot$); Hidroksil iyonunun oluşumu metallerin kullanıldığı Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu ile gerçekleşir. Biyolojik yapılar içerisinde en reaktif yapıda olan moleküldür. DNA, proteinler, lipidler, aminoasitler, şekerler ve metallere karşı oldukça yüksek affiniteye sahiptir (138).

Fenton reaksiyonu hidrojen peroksitin metal iyonları aracılığı ile indirgenerek hidroksil radikaline dönüştürüldüğü reaksiyondur. Haber-Weiss reaksiyonunda ise Fenton reaksiyonu

sırasında yükseltgenmiş olan metal iyonu, süperoksit anyonu tarafından redükte edilerek hidrojen peroksit oluşturulur, daha sonra indirgenmiş metal iyonu yeniden yükseltgenerek hidroksil radikali ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar sırasında Fe^{+2} ve Cu^{+} veya diğer geçiş elementleri (Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) kullanılır. (138, 140, 146).

Nitrik oksit (NO) ve diğer reaktif nitrojen ürünleri (RNS); NO ($NO^{\cdot}$) ve Azot dioksit (NO_2) eşlenmemiş elektron içerdiklerinden dolayı serbest radikaldir. Bunun dışında Nitroz oksit (N_2O) gibi eşlenmemiş elektron içermediğinden radikal olmayan RNS'ler de vardır. NO; nitrik oksit sentaz enziminin katalizörlüğünde, L-argininin terminal guanido nitrojen atomunun oksidasyonu sonucu oluşur. Reaksiyon sırasında NO ve L-sitrulin oluşur. NOS enzimleri; endotelial NOS, nöronal NOS, indüklenbilir NOS olmak üzere 3 çeşittir. İnflamasyon durumunda iNOS ile üretilen NO miktarı çok fazla olup doku hasarına sebep olabilir. Lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, angiogenesis, trombozis ve damar düz kasları üzerine yaptığı vazodilatör etkiyle kan basıncını düzenlenmesinde aktif rol oynar. Bunlarla birlikte nöronlar tarafından üretilen NO nöral plastisite için aktif role sahiptir. Kendisi güçlü bir radikal olmasa da diğer radikallerle etkileşime girerek yeni radikaller oluşumuna sebep olur. Örneğin H_2O_2 ve $HClO$ ile reaksiyona girerek N_2O_3 , $NO_2^{\cdot}$, $NO_3^{\cdot}$, süperoksit radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrit'e ($ONOO^{\cdot}$) dönüşür (138, 147).

NO'nun küçük miktarlarda oluşması ve oksijen ile hızlıca etkileşime girmesi ölçümünü zorlaştırmaktadır (148). Bu anlamda, NO seviyelerinin direk ölçümü mümkün olsa da, NO metabolizması son ürünlerinden olan nitrit ($NO_2^{\cdot}$) ve nitratın ($NO_3^{\cdot}$) ölçülmesi daha hızlı ve basit olduğu için daha çok tercih edilmektedir.

4.12.2. Antioksidanlar

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı çeşitli savunma mekanizmaları mevcuttur. Normal şartlar altında serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan savunmalar denge halindedir. Bu denge serbest radikallerin artışı yönüne kaydığında oksidatif hasar ortaya çıkar. Antioksidan savunmalar enzimatik ya da non enzimatik olabilirler. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx) direkt enzimatik savunmaya örnek iken, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz indirekt enzimatik savunmada önemlidirler. Non enzimatik savunmalar da; geçiş metallerinin şelasyona uğratılması, diyetle alınan askorbik asit (C vitamini), alfa tokoferol (E vitamini), karotenoidler, flavonoidler, hücrede üretilen glutatyon, histidin di-peptit, karnosin, homokarnosin ve ürik asit gibi hücreysel atık ürünleridir (Tablo 4.3). Non-enzimatik savunmalar düşük molekül ağırlıklı

antioksidanlar olarak da ifade edilmektedir (138, 140, 149). Kısaca, çalışmamızda önemli olan enzimatik ve non enzimatik antioksidanlardan söz edeceğiz.

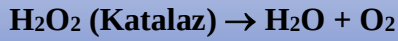
Tablo 4.3. Enzimatik/Nonenzimatik Antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar	Nonenzimatik antioksidanlar
Direkt enzimatik savunma	Diyetle alınan vitaminler
Superoksit Dismutaz	Askorbik asit
Katalaz	Alfa tokoferol
Glutasyon redüktaz	Karotenoidler
Glutasyon peroksidaz	Flavonoidler
İndirekt enzimatik savunma	Endojen üretilenler;
Ksantin oksidaz	Glutasyon
Glukoz-6-fosfat Dehidrogenaz	Melatonin
	Serüloplazmin
	Transferrin
	Hemoglobin
	Ferritin
	Histidin di-peptit
	Karnosin
	Homokarnosin
	Albumin
	Taurin
	Hücrel atıklar; ürik asit
	Eser elementler; selenyum, mangan, çinko

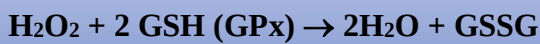
Süperoksit Dismutaz (SOD); İlk olarak Mann ve Keilin tarafından bakır bağlayıcı protein olarak sığır kanı ve karaciğerinden saflaştırılarak elde edilmiştir (150). SOD'un enzimatik aktivitesi ilk olarak McCord ve Fridovich tarafından keşfedilmiştir. Sitozolik, mitokondriyel, ekstrasellüler olmak üzere 3 formda bulunur ve bakır, çinko, mangan gibi geçiş metallerini içerebilir. Süperoksit radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalize eder (140, 151). SOD immün sistemdeki rolü ve hücre içi haberleşme sistemindeki aldığı rol dolayısı ile inflamatuvar hastalıklar, transplantasyon ilişkili organ hasarı, diabetes, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, iskemi ve reperfüzyon hasarı ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. İlaç olarak kullanımı kısıtlıdır (152).



Katalaz; İlk olarak 1811 yılında Thenard tarafından H_2O_2 'nin yıkılmasında rol alan spesifik bir madde olarak tanımlanmıştır. Loew bu enzim için 1900 yılında '*bu tuhaf enzimi bulundurmeyan hiçbir bitki ve hayvan yoktur*' demiştir. Hidrojen peroksit üzerindeki katalitik etkisi dolayısı ile katalaz ismini almıştır. Dört alt kısımdan oluşur. Her bir alt birimde hem proteini (Ferriprotoporfirin 9) içerir (153). Hidrojen peroksitin (H_2O_2); su (H_2O) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalize eder. Böylece H_2O_2 'nin hidroksil radikaline dönüşümüne engel olur (138). Nörolojik hastalıklar, diabet ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar, meme kanseri ve hepatosellüler karsinom gibi kanserler, astım, otoimmün hastalıklar ve kardiyak patolojiler ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Çeşitli cilt hastalıkları ve amiotrofik lateral sklerozda ilaç olarak kullanımı ile ilgili çeşitli araştırmalar olsa da, bununla ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (154).



Glutasyon Peroksidaz (GPx); İlk olarak 1957 yılında hemoglobini oksidatif hasardan koruyan bir enzim olarak tanımlanmıştır (155). Aktivitesi selenyum bağımlıdır (156). Elektron kaynağı olarak redükte haldeki glutasyonu (GSH) kullanarak, H_2O_2 'yi H_2O 'ye veya bunun yerini tutan başka alkollere dönüşümünü katalize eder. Bu sırada glutasyon okside (GSSG-Glutasyon disülfid) olur. Çeşitli kanserler, diabet gibi metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Dışardan selenyum alımının GPx artışı sağladığı bildirilmiştir (155). Selenyum kullanımının kanser tedavisinde kullanımının etkilerine yönelik de çalışmalar çelişkilidir. Clark ve arkadaşları tarafından yapılan bir kanser araştırmasında, yassı ve bazal hücreli cilt kanserine yönelik koruyucu etkisi olmadığı, ancak toplam kanser mortalitesinde belirgin azalma sağladığı ve akciğer, kolorektal ve prostat kanser insidansında azalma sağladığı bildirilmiştir (157). Sofra tuzuna selenyum eklemenin GPx aktivitesinde artış sağladığı ve bir kardiyomiyopati olan Keshan hastalığından koruyucu etkileri bildirilmiştir (155).



Glutasyon Redüktaz (GR); İlk olarak 1931'de Hopkins ve Elliott, çeşitli hayvanların karaciğerinde saptanan, GSSG'yi redükte etme özelliği bulunan bir enzim olarak tanımlamıştır. Aktivitesi için riboflavin gereklidir. Aktif formu flavin adenin di nükleotid (FAD) içerir. Besinle alınan riboflavin düzeyi ile GR seviyelerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (158). Okside

haldeki GSSG'nin, redükte haldeki GSH'a dönüşümünü katalize eder. Bu indirgenme reaksiyonu sırasında elektron vericisi olarak NADPH kullanılır. Bu reaksiyon önemli bir antioksidan olan Glutasyon seviyesini idame düzeyde tutması açısından önemlidir (159). Riboflavin eksikliği de GR eksikliği benzeri tablolalara yol açtığı bildirilmiştir. Yaş ilişkili makuler dejenerasyon, romatoid artrit, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (160-162).



Glutasyon (L-γglutamil L-sisteinilglisin); Glutasyon ATP gerektiren, γglutamil sistein sentetaz ve glutasyon sentetaz enzimlerinin katalize ettiği 2 ayrı reaksiyon sonucu hücre içinde meydana gelen, protein yapıda olmayan bir sülfidridir (Serüloplazmin, sistein gibi). F.G. Hopkins ve arkadaşları tarafından ilk tanımlandığında diğer enzimleri aktive eden indirgeyici bir ajan olması ile tanımlanmıştır. Kararlı koşullarda indirgenmiş halde (GSH) bulunur. GPx ile yükseltgenmiş (GSSG) hale geçer ve GR ile yeniden indirgenmiş haline dönüştürülür (163). Önemli bir antioksidan olan glutasyon, ksenobiyotikler ve farklı hücre moleküllerinin metabolizmasında, hücre homeostazisinin devamında, immün sistemde lenfosit fonksiyonları ve diğer bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde, hücre mikrotübülleri ile ilgili mekanizmaların düzenlenmesinde ve redoks döngüsünde rol oynar. Gen ekspresyonu, hücre içi sinyal mekanizmalarını ve apoptozis mekanizmalarını düzenler. Ayrıca hücreler için sistein deposudur (163-165). Kanser, nörodejeneratif hastalıklar, nöbet, inme, AIDS, kistik fibrozis, diabetes mellitus ve yaşlanma ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur (164, 165).

4.12.3. Lipit Peroksidasyonu ve Lipit Peroksidasyon Son Ürünü Olarak Malondialdehit (MDA)

Serbest radikaller radikal olmayan bir molekülle tepkimeye girdiğinde, tepkimeye girdiği moleküle bir elektron aktarır ve o molekülü radikal haline getirir. Bu kendinden sonra devam edecek olan zincir reaksiyonlarının başlangıcıdır. Lipitlerin serbest radikaller ile girdiği tepkime sonucu olan lipit peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonlarına önemli bir örnektir (166). Lipit peroksidasyonunun başlaması ve sonrasında sürekli olarak kendini devam ettirmesi hücre membranında hasara sebep olur. Poliansatüre yağ asidi olan araşidonik asidin peroksidasyonu sonucunda çeşitli kararsız moleküller ortama salınır ve bunlar daha sonra daha

kararlı yapıda olan karbonillere dönüşür. Araşidonik asitin peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan en önemli moleküller MDA, 4-hidroksi-2-nonenal, F₂izoprostan gibi son ürünlerdir. Bu son ürünlerden biri olan malondialdehit son ürün olmasının yanında kendisi de hücre membran fonksiyonunda bozulmaya yol açar (167). Lipit peroksidasyonu son ürünleri oksidatif stres düzeyinin önemli bir göstergesidir. Ayrıca aldehitler görece stabil olduklarından dolayı, biyokimyasal ölçümler için uygun parametrelerdir (166, 168)



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Katılımcılar

Çalışmamız şizofreni hastaları ve 1.dereceden akrabalarının oksidatif stres ve sosyal biliş açısından sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığı, kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmamıza kliniğimizde halihazırda şizofreni tanısı ile ayaktan tedavi gören, remisyonda olarak değerlendirilen hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 26 hasta ve bu hastaların şizofreni tanısı bulunmayan 1. derecede akrabalarından 25 hasta yakını dahil edilmiştir. Kliniğimiz Geriatrik Psikiyatri polikliniğine başvuran hastaların yakınlarından daha önce psikiyatri başvurusu olmayan 36 kişi, sağlıklı kontrol olarak dahil edilmiştir. Şizofreni hastalarından ve var ise vasilerinden, birinci dereceden hasta yakınlarından ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya katılımlarına dair yazılı onam alınmıştır.

Güç analizi için G power 3.0.10 software kullanılmıştır. Oksidatif stres ve şizofreni ilişkisini araştıran çalışmalar daha çok etiyolojiye yönelik olup hasta ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı ikili grup çalışmalardır. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubunun değerlendirildiği üçlü grup karşılaştırmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple çalışmamızda güç analizi için Ranjekar ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan, 31 şizofreni hastası ve 27 kontrol vakasının dahil edildiği çalışmanın standart sapma ve ortalama değerleri temel alınmıştır (132). www.sosscistatistics.com sitesinden etki büyüklüğü hesaplanmıştır. Cohen D skorları Glutasyon peroksidaz için 0,82, Katalaz için 0,83, superoksit dismutaz için 0,69 olarak hesaplanmıştır. Buna göre Glutasyon peroksidaz ve katalaz için her grupta 18 katılımcı, superoksit dismutaz için 24 katılımcı yeterli bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasındaki farkı göstermek adına her bir grup için en az 25 katılımcı dahil edilmiştir.

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastalar için dahil edilme kriterleri; (1) SCID-1 görüşmesine göre şizofreni tanısı almış olması, remisyonda olması ve hastalık süresinin 1 yıldan daha uzun olması (2) en az 3 aydır akut alevlenme olmaması, (3) son 3 ayda kullandığı antipsikotik dozunda belirgin değişiklik yapılmamış olması (4) ek başka bir psikiyatrik tanısının olmaması, (5) bilişsel durumlarını etkileyecek tıbbi durumlarının olmaması (nörolojik hastalık, ağır fiziksel hastalık, beyin travması öyküsü, geçmişte madde kullanımı öyküsü olması, son 6 ay içinde EKT öyküsü), (6) Oksidatif stresi etkileyebilecek olan ilaçların kullanılmaması (stereoidler, oral

kontraseptifler, antioksidan vitaminler, ksantin oksidaz inhibitörleri ve non streoid anti inflamatuvar ilaçlar), (7)18-65 yaş arasında olması, (8) en az 5 yıl eğitimi tamamlamış olması, (9) oksidatif stresi etkileyebileceği için kan alınması işlemi öncesi en az 8 saattir aç ve sigara içmemiş olması olarak belirlenmiştir.

Birinci dereceden hasta yakınları için dahil edilme kriterleri; (1) Psikiyatrik hastalık tanısının olmaması, (2) bilişsel durumlarını etkileyecek tıbbi durumlarının olmaması (nörolojik hastalık, ağır fiziksel hastalık, beyin travması öyküsü, geçmişte madde kullanımı öyküsü olması, son 6 ay içinde EKT öyküsü), (3) oksidatif stresi etkileyebilecek olan ilaçların kullanılmaması (streoidler, oral kontraseptifler, antioksidan vitaminler, ksantin oksidaz inhibitörleri ve non streoid anti inflamatuvar ilaçlar), (4) 18-65 yaş aralığında olması, (5) okur yazar olması, (6) oksidatif stresi etkileyebileceği için kan alınması işlemi öncesi en az 8 saattir aç ve sigara içmemiş olması olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı kontroller için dahil edilme kriterleri; (1) Ailesinde şizofreni spektrum bozukluğu tanıılı birey bulunmaması (2) psikiyatrik hastalık tanısının olmaması, (3) bilişsel durumlarını etkileyecek tıbbi durumlarının olmaması (nörolojik hastalık, ağır fiziksel hastalık, beyin travması öyküsü, geçmişte madde kullanımı öyküsü olması, son 6 ay içinde EKT öyküsü), (4) oksidatif stresi etkileyebilecek olan ilaçların kullanılmaması (Streoidler, oral kontraseptifler, antioksidan vitaminler, ksantin oksidaz inhibitörleri ve non streoid anti inflamatuvar ilaçlar), (5) 18-65 yaş aralığında olması, (6) okur yazar olması, (7) oksidatif stresi etkileyebileceği için kan alınması işlemi öncesi en az 8 saattir aç ve sigara içmemiş olması olarak belirlenmiştir.

Bütün katılımcılara sosyodemografik veri formu uygulanmış ve psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Hastalarda remisyon kriterlerini değerlendirmek amacı ile Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla Kişisel ve Sosyal Performans Ölçeği uygulanmıştır. Değerlendirilen hastalardan 2'si Major Depresyon ek tanısı sebebi ile, 2'si remisyon kriterlerini karşılamaması sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır. 2'si test sırasında dikkatini sürdüremediği gerekçesi ile çalışmayı tamamlayamamıştır. Davet edilen hasta yakınlarından 3'ü major depresyon ek tanısı sebebi ile, 1'i obsesif kompulsif bozukluk ek tanısı sebebi ile, 1'i oral selenyum kullanımı sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır. 4'ü ise çalışmaya katılmayı kabul etmediklerini bildirmişlerdir. Kontrol grubundan ise 2'si major depresyon ek tanısı sebebi ile, 1'i oksidatif stresi etkileyebilecek ilaç kullanımı sebebi ile (oral kontraseptif)

çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlere uygun olan ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam veren katılımcılardan, 8 saatlik açlık ve sigara içmeme sonrası, tek seferde 10cc periferik kan örneği alınmıştır. Ayrıca her bir katılımcının boy ve kilo ölçümü, hastanemizde sabit bulunan bir boyölçer baskülle gerçekleştirilmiştir.

Sosyal bilişin değerlendirilmesi amacı ile Gözlerden Zihin Okuma Testi uygulanmıştır. Ayrıca sosyal biliş performansını etkileyeceğini düşündüğümüzden çalışma belleği ve genel entelektüel beceriler test edilmiştir. Çalışma belleği kapasitesini ölçmek amacı ile n-geri görevi, genel entelektüel becerileri değerlendirmesi amacı ile Raven Standart Progresif Matrisler Testi uygulanmıştır. Bütün ölçümler tek oturumda tamamlanmış, ancak testlerin zihinsel yorgunluğa yol açabileceği göz önünde bulundurularak, testler sırasında 60 dakikada bir 10 dakikalık molalar verilmiştir. Katılımcıların talebi olması durumunda molalar daha sık ve uzun verilmiştir. Hasta yakını ve kontrol grubundan mola talebi olmamıştır. Hasta grubundan 5 kişi, ek olarak mola talebinde bulunmuştur.

5.2.1. Kullanılan Klinik ve Nöropsikiyatrik Değerlendirme Araçları

Sosyodemografik veri formu:

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda katılımcılara ait sosyodemografik veriler, çeşitli klinik özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim ve çalışma durumu, medeni durum, sigara tüketimi (paket/yıl), alkol ve madde kullanımına dair bilgiler edinilmiştir. Ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tedavisiz psikoz süresi, toplam hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar ve dozları gibi çeşitli klinik özellikler hakkında bilgi toplanmıştır.

DSM-IV Eksen-I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I):

DSM-IV'e göre Eksen-1 psikiyatrik bozukluk tanılarını araştırmak için görüşmecinin uyguladığı yarı-yapılandırılmış klinik görüşme aracıdır. Ölçeğin Türkiye için geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları; Özkürkçügil ve arkadaşlarınca yapılmıştır (169). Yapılan SCID-1 görüşmesine göre hastalara şizofreni tanısı konmuş, ek psikiyatrik tanıları olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta yakınları ve kontrol grubundaki katılımcıların psikiyatrik tanıları değerlendirilmiş, psikiyatrik tanıları olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bu yarı yapılandırılmış ölçekle şizofreni ve diğer psikotik bozukluklu hastaların pozitif ve negatif belirtileri ve genel psikopatolojileri değerlendirilmekte ve bu belirtilerin düzeyi ölçülmektedir (170). Ölçek, 7 pozitif, 7 negatif ve 16 genel psikopatoloji maddesini içeren toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Her madde yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (171). Biz, çalışmamızda, PANSS'tan alınan skora göre hastalarımızın remisyonda olup olmadığına karar verdik. Andreasen ve arkadaşlarının tanımına göre; PANSS'ta sanrılar (P1), Düşünce dağınıklığı (P2), Varsanılar (P3), Manyerizm ve vücut duruşu (G5), Olağandışı düşünce içeriği (G9), Duygulanımda küntleşme (N1), Pasif ve kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme (N4), Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı (N6) maddelerinden 3 ve altında puan alma, şizofrenide remisyon kriteri olarak belirlenmiştir (172).

Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi):

Gözler testi sosyal bilişin ZK ve duygu tanıma alt alanları hakkında bilgi sağlamamıza yardımcı olan bir birinci düzey ZK testidir. Kişinin kendisini ötekini zihnini ne kadar anlayabildiğini ve tasvir edilen zihinsel durumu ne kadar canlandırabildiğini ölçer (173). Testin orijinal hali, kişilerin sadece göz çevresini gösteren otuz altı adet resimden oluşmaktadır (174). Türkçe güvenilirlik çalışması 2011'de Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (175). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında, güvenilirlik katsayısı düşük bulunan maddelerin çıkarılması nedeniyle test 1 alıştırma maddesi ile birlikte, 32 maddeden oluşmaktadır. Her bir resim için bir doğru yanıt ve üç çeldirici olmak üzere dört seçenek bulunmaktadır. Testin uygulanması ve anlaşılması oldukça kolaydır (176). Uygulama sırasında katılımcıya “resimdeki her bir çift göz için kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden seçeneği söyleyin” yönergesi verilir. Katılımcı, gözleri sosyal bellek temsilleriyle eşleştirir ve ‘otomatik’ bir biçimde yanıt verir (9). Alınan puanın yüksek olması ZK yetisinin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir.

Gözler testi, normal entelektüel işlevselliğe sahip yetişkinler arasındaki sosyal zekadaki ince farklılıkları tespit edebilen bir *gelişmiş zihin kuramı testi* olarak tasarlanmıştır. ZK hakkında bilgi vermesinin yanında, duygu tanıma, empati ve sosyal algı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (97, 177).

Gözler testinde, katılımcıların fotoğraflara bakarak, yalnızca göz çevresi görünen kişilerin ifadelerini yorumlamaları gerekmektedir. Göz çevresi başkalarının zihinsel durumları hakkında güvenilir ve önemli bilgiler taşıyor olsa da, fotoğrafların tüm yüzü içermemesi doğru yorumlamayı güçleştirir (173, 174). Bu görev serbest hatırlama ve görsel uzamsal ayrımcılık gerektirmediğinden, sadece bir tanıma görevi olduğu için de avantajlıdır (173). Buna ek olarak bu görevin sözlü işlem gerektirmemesinin, dil problemlerinin etkisini bertaraf etmesinden dolayı daha doğru bir sonuç verdiğini düşünmekteyiz. Çünkü şizofreni hastalarında dil ve düşünce problemleri görülmektedir (178). Bu etkiyi bu şekilde kontrol edebilmemiz deneysel yöntemin doğruluğu bakımından önemlidir.

N-geri görevi:

Bireylerin çalışma belleği kapasitelerini ölçmede; n-geri görev yazılımı ele alınmıştır. Bu test sırasında katılımcıdan, ekranda gösterilen uyarının 'n' kere önce gösterilmiş olan uyarı ile örtüşmesi durumunda, tepki vermesi beklenir. Bu görevde görsel, işitsel hatta olfaktor uyarı kullanılabilir. Bu test, 'E-prime Professional 2.0' yazılımı kullanılarak geliştirilmiştir. Çalışmamızda zorluk seviyesi göz önünde bulundurularak yalnızca 2-geri görevi kullanılmıştır. Uyarı olarak çeşitli harfler seçilmiştir (179). Görsel uyarı 500 ms boyunca ekranda görünmüş, iki uyarı arasına 2000 ms bekleme süresi konmuştur. Bütün katılımcılara başlangıçta görev anlatılmış ardından alıştırma testi yapılmıştır. En az 3 doğru tepki sonrası esas teste geçilmiştir. Esas test sırasında herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Bu testin değerlendirilmesinde katılımcının tepkilerine göre, doğru vuru (hit ratio=HR) ve yanlış alarm (false alarm=FA) sayıları belirlenmiş ve bu veriler kullanılarak doğru vuru ve yanlış alarm Z skorları (zHR, zFA) hesaplanmıştır. Z skorları arasındaki farka göre de d-prime değerleri belirlenmiştir. Bu ölçümler Stanislav ve Todorovun (1999) önerileri doğrultusunda hesaplanmıştır (180). Çalışmamızda d-prime değerleri ve zHR bir çok çalışmada geçerli bir değerlendirme sağladığından yapılan istatistiklerde d-prime değeri ve doğru vuru oranının z değeri (zHR) sonuçları kullanılmıştır (181).

Doğru vuru oranı (HR): Doğru Pozitif / (Doğru Pozitif+ Yanlış negatif)

Yanlış alarm oranı (FA): Yanlış Pozitif / (Yanlış Pozitif + Doğru negatif)

zHR değeri için excel formülü NORM.S.TERS(HR)

zFA değeri için excel formülü NORM.S.TERS(FA)

d-prime: zHR- zFA

Raven Standart Progresif Matrisler (RSPM) Testi:

Katılımcıların genel entelektüel becerileri J. C. Raven tarafından geliştirilen Raven'in Standart Aşamalı (Progresif) Matrisler testi ile değerlendirilmiştir. Bu test ilk olarak 1936 yılında farklı dil ve kültürde insanların zekalarını ölçmek için hazırlanmış bir testtir. Birçok ülkede ve yaşta uygulanmış olup birbirleriyle genellikle benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (182, 183). Şizofreni hastaları için geçerlik ve güvenilirliği bulunmasa da birçok şizofreni araştırmasında kullanılmıştır (184-187). Test genel olarak soyut maddeler arasındaki ilişkinin keşfedilmesini içerir. Katılımcıların bu ilkeye göre yanıt vermesi gerekmektedir. Katılımcıdan her desende eksik olarak verilen parçayı, alternatifler arasından seçmesi istenir. Her biri 12 desen içeren 5 set bulunmaktadır her bir sette başlangıçta daha kolay sorularla başlamakla birlikte sorular giderek zorlaşır. Test 60 sorudan oluşmaktadır ve alınabilecek en yüksek puan 60'tır (183). RSPM'den ham puan ve bu puana göre, kişinin yaş ve eğitim durumuna göre standardize edilmiş yüzdelik dilimi verileri elde edilir. Biz çalışmamızda sürekli veri olması dolayısı ile ham puan verisini kullandık. Bu testin WAİS-R (Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Form) ve WISC-R (Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği- Gözden Geçirilmiş Form) ile karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği ve genel entelektüel beceriler, çıkarım yapabilme, görsel mekânsal algılama ve problem çözme, çalışma belleği becerilerini ölçebildiği bildirilmiştir (6, 182, 184, 188). Testin kısa olması, sözel olmaması, sosyoekonomik durumdan, kültürel özelliklerden, duyu ve motor yeteneklerden diğer testlere göre daha az etkilenmesi güçlü özelliklerindendir (189).

Bireysel ve Sosyal Performans ölçeği (PSP)

Şizofreni gibi ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda, sosyal işlevselliği ölçmeyi amaçlayan ölçek, Morosoni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (190). PSP görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Dört boyut 6'lı likert tipi olarak değerlendirilir. Bu boyutlar; sosyal açıdan yararlı etkinlikler, kişisel ve sosyal ilişkiler, öz-bakım ile rahatsız edici ve saldırgan davranışlardır. Ölçeğin altılı Likert değerlendirmesindeyse *yok*, *hafif*, *görünür düzeyde*, *belirgin*, *şiddetli* ve *çok şiddetli* ölçüm düzeyleri bulunmaktadır. Önce hastaya bu dört boyutta değerlendirme yapılmaktadır ve ardından PSP değerlendirme rehberine göre bu boyutlardan aldığı sonuçlar onarlı dilimler halindeki puanlama cetveline geçirilerek hastaya 0 ila 100 arasında bir toplam PSP puanı verilmektedir. Alınan puanın artışı işlevsellikte iyi yönde bir artışa işaretler. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (191). Biz çalışmamızda bu ölçeği hasta grubunun klinik özelliklerini tanımlama amacı ile kullandık.

Vücut kitle indeksi (BKİ):

Her bir katılımcının boy ve kilosu polikliniğimizde bulunan boyölçer baskül ile ölçülmüş ve beden kitle indeksi kişinin kilogram olarak vücut ağırlığının, boyun metre karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır ($BKİ = \text{Ağırlık(kg)} / \text{Boy(m}^2\text{)}$)).

Klorpromazin eşdeğer dozu hesaplama

Eşdeğer doz hesaplama ile ilgili altın standart bir yöntem bulunmasa da, biz hastalarımızda uyguladığımız nöropsikiyatrik testlere olan etkilerini incelemek/dışlamak amacı ile antipsikotiklerin eşdeğer dozlarını hesapladık. Doz eşdeğeri hesaplamak için çalışmalarda genellikle minimum etkili doz metodu ve klasik ortalama doz metodu kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda, ağızdan alınan kısa etkili ilaçlar için Maudsley'in reçeteleme rehberinin ve Andreasen ve arkadaşlarının klorpromazine göre eşdeğer doz önerilerini kullandık (192). Uzun etkili enjeksiyonlar için, satıcıların önerdiği oral eşdeğerini kullanıp daha sonra, klorpromazin eşdeğerine dönüştürdük.

Kan örneğinin toplanması ve Laboratuvar Çalışması

Bütün katılımcılardan, 8 saatlik açlık ve sigara içmeme sonrası, tek seferde 10cc periferik kan örneği alınmış ve antikoagülsüz tüplere konulmuştur. Örnekler en geç 10 dakika içerisinde Ankara Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırılmıştır. Laboratuvarda örnekler 3500 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş, serum kısmı ayrılmış ve daha sonra bütün diğer örnekler ile birlikte çalışılmak üzere -80 °C'de saklanmıştır. Bütün örnekler, çalışmadan en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığında bekletilmeye başlanmış ve serumdaki SOD, katalaz, GPx, NO, MDA ve Total Glutasyon düzeyleri enzim bağlı immunosorbent test yöntemi (ELISA) kullanılarak ölçülmüştür. NO ölçümü için nitrit ve nitrat değerleri ayrıca hesaplanmış ve bu iki parametrenin toplanması ile NO seviyeleri belirlenmiştir. SOD (katalog no: 706002), Katalaz (katalog no: 707002), NO (katalog no: 780001), MDA (katalog no: 10009055) ve Total Glutasyon(katalog no: 703002) düzeyleri için test kitleri Cayman Chemical Company, USA tarafından, GPx test kiti (katalog no: E-EL-H5410 96T) Elabscience, USA tarafından sağlanmıştır. Test yöntemi için uygulanan prosedür dağıtıcının talimatları doğrultusunda uygulanmıştır. ELISA yöntemi, antijen antikor etkileşimine dayanan bir analiz yöntemidir. Bu yöntemde antikor veya antijen bir enzim ile işaretlenir ve enzim aktivitesi renk reaksiyonuna göre ölçülür. Ölçülen optik yoğunluk değeri, ölçülen antijen ve antikor düzeyleri hakkında bilgi verir. Bu yöntemde antijen işaretlenerek antikor düzeyi veya antikor işaretlenerek antijen

düzeyi tespit edilebilir. Çalışmamızda optik yoğunluk, $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Daha sonra örnekler standart eğri ile karşılaştırarak antijen konsantrasyonunları hesaplanmıştır. Analiz içi ve analizler arası katsayıları varyasyonu $<10\%$ 'dur.

Araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP) Tez Projesi olarak sunulmuştur. SOD, Katalaz, GPx, NO, MDA ve Total Glutasyon ELISA kiti giderleri BAP Fonu tarafından karşılanmıştır.

5.3. İstatistiksel Analiz

Veriler değerlendirilirken, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş; normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiş olup, normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca, en büyük değer, en küçük değer olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi; çoklu grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Tek yönlü ANOVA testinin post-hoc incelemeleri t-testleriyle yapılmıştır. Kruskal-Wallis testinin post-hoc incelemeleri ise Mann- Whitney U testiyle gerçekleştirilmiştir. Çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanması muhtemel Tip-1 hataların düzeltilmesi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Gruplar arası farklılık saptadığımız parametrelerde, karıştırıcı etkisi olabilecek değişkenleri kontrol etmek amacı ile ANCOVA analizi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini ortaya koymak için normal dağılıma uyan verilerde Pearson Korelasyonu, uymayanlarda Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlayabilmek için, psikoz açısından riski yordayabileceğini düşündüğümüz parametreler ile Multinomial Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır. Multinomial regresyona dahil edebileceğimiz bağımsız değişkenler tek yönlü varyans analizleri ile belirlenmiş, daha sonra bu değişkenler ile psikoz için risk modeli oluşturulmuştur. İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ve Gruplar Arası Farklılıklar

Çalışmamıza 87 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubu 26 katılımcıdan, hasta yakını grubu 25 katılımcıdan, sağlıklı kontrol grubu 36 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1 ve Tablo 6.2’de özetlenmiştir. Katılımcıların %60,9’u kadın, %39,1’i erkektir. Hasta grubunda kadınların oranı %53,8, hasta yakınlarında %72,0, kontrol grubunda ise %58,3’dür. Üç grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2(2)=1,937$, $p=0,380$). Hastaların yaş ortalaması $40,46\pm 11,69$, hasta yakınlarının yaş ortalaması $43,88\pm 14,54$, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $41,31\pm 12,40$ dir. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubu yaş açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($F(2,84)=0,495$, $p=0,611$).

Hastaların ortalama eğitim süresi 12 yıl, hasta yakınlarının ortalama eğitim süresi 12 yıl, kontrollerin ise 13 yıldır. Hasta, hasta yakını ve kontroller eğitim süreleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($H(2)=3,276$, $p=0,194$).

Katılımcıların %52,9’u evli iken, %47,1’i bekdir. Hasta, hasta yakını ve kontrol gruplarındaki evlilerin oranı ise sırayla %19,2, %60, %72,2’dir. Üç grup arasında medeni durum açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($\chi^2(2)=17,728$, $p=0,000$). Hasta grubundaki katılımcılar, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla bekdir. Katılımcıların çalışma durumuna bakıldığında %52,9’u ücretli çalışan, %3,4’ü serbest çalışan, %9,2’si öğrenci, %8,0’ı ev hanımı, %8,0’ı normal emekli, %5,7’si malulen emekli, %12,6’sının ise işi yoktu. Hasta grubunda ise %30,8 ücretli çalışan, %7,7 serbest çalışan, %7,7 öğrenci, %7,7 ev hanımı, %7,7 normal emekli, %19,2 malulen emekli, %19,2’sinin de işi olmayan katılımcı vardı. Hasta yakını grubunda ise %36,0 ücretli çalışan, %4,0 serbest çalışan, %8,0 öğrenci ve %16,0 ev hanımı, %16,0 normal emekli, %20,0’sinin de işi yoktu. Kontrol grubunun %80,6’sı ücretli çalışan, %11,1’i öğrenci, %2,8’i ev hanımı, %2,8’i normal emekli ve %2,8’inin işi yoktur. Katılımcılar çalışıyor/çalışmıyor olarak kodlandığında, gruplar arası anlamlı farklılık çıkmıştır ($\chi^2(2)=14,673$, $p=0,001$).

Hastaların %34,6’sında, hasta yakınlarının %20’sinde, sağlıklı kontrollerin %22,2’sinde geçmişte ilaç kullanımı gerektirecek majör depresyon veya anksiyete bozukluğu öyküsü mevcuttur. Geçmiş majör depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2(2)=1,746$, $p=0,418$). Hastaların %57,7’sinde mevcut tıbbi hastalık yok iken; hasta yakınlarının %52,0’sinde, kontrol grubunun ise %54,3’ünde mevcut tıbbi hastalık yoktur. Mevcut tıbbi hastalık açısından üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark

yoktur ($\chi^2(2)=0,170$, $p=0,919$). Hastaların BKİ ortalaması $28,33\pm4,50$, hasta yakınlarının $28,16\pm5,90$, kontrol grubunun ise $28,50\pm4,78$ dir. Katılımcılar beden kitle indeksi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($F(2,84)=0,035$, $p=0,966$). Hastaların sigara kullanımları ortancaları 9,5 paket/yıl, hasta yakınlarının 0 paket/yıl, kontrollerin 5 paket/yıldır. Hasta, hasta yakını ve kontrol grubu sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($H(2)=2,109$, $p=0,348$). Tüketilen miktardan bağımsız olarak, güncel olarak sigara içip içmediğine bakıldığında, hastaların %53,8'i, hasta yakınlarının %28'i, sağlıklı kontrollerin %44,4'ü sigara kullanmaktadır.

Tablo 6.1. Hasta, Hasta Yakını ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı Değişkenler

Sosyodemografik Özellikler		Sayı	Yüzde %	P
Cinsiyet				
Hasta	Kadın	14	53,8	0,380 ^c
	Erkek	12	46,2	
Hasta yakını	Kadın	18	72,0	
	Erkek	7	28,0	
Kontrol	Kadın	21	58,3	
	Erkek	15	41,7	
Yaş (ortalama±ss)				
Hasta		40,46±11,69		0,611 ^a
Hasta Yakını		43,88±14,54		
Kontrol		41,31±12,40		
Eğitim süresi (ortalama±ss)				
Hasta		12,15±3,04		0,194 ^c
Hasta Yakını		11,72±3,90		
Kontrol		13,22±4,16		
Medeni Durum				
Hasta	Evli	5	19,2	0,000 ^c
	Bekar	21	80,8	
Hasta Yakını	Evli	15	60,0	
	Bekar	10	40,0	
Kontrol	Evli	26	72,2	
	Bekar	10	27,8	
Çalışma Durumu				
Hasta	İşi yok	5	19,2	0,001 ^c
	Çalışıyor	10	38,5	
	Öğrenci	2	7,7	
	Ev Hanımı	2	7,7	
	Normal Emekli	2	7,7	
	Malulen Emekli	5	19,2	
Hasta yakını	İşi yok	5	20,0	
	Çalışıyor	10	40,0	
	Öğrenci	2	8,0	
	Ev Hanımı	4	16,0	
	Normal Emekli	4	16,0	
Kontrol	İşi yok	1	2,8	
	Çalışıyor	29	80,6	
	Öğrenci	4	11,1	
	Ev Hanımı	1	2,8	
	Normal Emekli	1	2,8	

^a Tek yönlü varyans analizi, ^b Kruskal Wallis Testi, ^c Ki kare testi

Tablo 6.2. Hasta, Hasta yakını ve Kontrol Grubuna Ait Tanımlayıcı Değişkenler

Sosyodemografik Özellikler		Sayı	Yüzde %	P
Mevcut Tıbbi Hastalık Öyküsü				
Hasta	Var	11	42,3	0,919 ^c
	Yok	15	57,7	
Hasta yakını	Var	12	48,0	
	Yok	13	52,0	
Kontrol	Var	16	45,7	
	Yok	19	54,3	
Geçmiş Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Hasta	Var	9	34,6	0,418 ^c
	Yok	17	65,4	
Hasta yakını	Var	5	20	
	Yok	20	80	
Kontrol	Var	8	22,2	
	Yok	28	77,8	
BKİ (kg/m2)				
Hasta	28,33±4,50			0,966 ^a
Hasta Yakını	28,16±5,90			
Kontrol	28,50±4,78			
Sigara (Paket/yıl) (ortalama±ss)				
Hasta	14,62±22,06			0,348 ^a
Hasta Yakını	8,36±13,26			
Kontrol	10,81±14,40			
Sigara kullanımı (var/yok)				
Hasta	Var	14	53,8	0,167 ^c
	Yok	12	46,2	
Hasta yakını	Var	7	28	
	Yok	18	72	
Kontrol	Var	16	44,4	
	Yok	20	55,6	

^a Tek yönlü varyans analizi, ^b Kruskal Wallis Testi, ^cKi kare testi

6.2. Hasta ve Hasta Yakını Grubunun Çeşitli Klinik Özellikleri ve Klinik Ölçek Puanları

Hasta grubunda, hastalık başlangıç yaşı ortancası 20,5 yıl iken, en düşük 13,0, en büyük 42,0 yıldır. Hasta grubunda, hastalık süresinin ortalaması 16,46 yıl iken, standart sapması 11,90 yıldır. DUP ortancası 0,0 yıl iken, en kısa 0,0 yıl ve en uzun 528 aydır. Hasta grubunda ortanca hastaneye yatış sayısı 1,0 iken, en az yatış sayısı 0,0, en fazla yatış sayısı 4,0'dır. Hasta grubunda Pozitif Sendrom Alt Ölçeği ortalaması 12,46 iken; standart sapması 4,91'dir. Negatif Sendrom Alt Ölçeği ortalaması 15,77, standart sapması 6,83'tür.

Hasta grubunun PSP ölçek puan ortalaması 64,23 iken, standart sapması 16,53' tür. Hastaların %80,8'i yalnızca ikinci kuşak antipsikotik kullanırken, %15,4'ü hem birinci kuşak hem ikinci kuşak antipsikotik kullanmaktadır. Hasta grubunun %3,8'i de sadece birinci kuşak antipsikotik kullanmaktadır. Hastaların kullandığı antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğeri ortalaması $509,58 \pm 283,42$ mg/gün'dür. Hasta grubunda kullanılan ilaçların klorpromazin eşdeğeri bakımından normal dağıldığı grubun homojen olduğu görülmüştür ($p=0,106$). Bulgular Tablo 6.3'de özetlenmiştir.

Hasta yakınlarının hastalar ile akrabalık ilişkileri %56'sı kardeş, %32'si ebeveyn, %12'si çocuk şeklindedir.

Tablo 6.3. Hasta Grubu ile İlgili Klinik Özellikler

Başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ ss)	24 $\pm$ 8,35
Hastalık süresi (yıl) (ortalama $\pm$ ss)	16,46 $\pm$ 11,90
DUP (ay) (ortalama $\pm$ ss)	41,77 $\pm$ 108,05
Yatış sayısı (ortalama $\pm$ ss)	1 $\pm$ 1,13
PANSS Pozitif (ortalama $\pm$ ss)	12,46 $\pm$ 4,91
PANSS Negatif (ortalama $\pm$ ss)	15,77 $\pm$ 6,83
PANSSP Genel (ortalama $\pm$ ss)	27,42 $\pm$ 7,20
PANSSP Total (ortalama $\pm$ ss)	55,58 $\pm$ 14,51
PSP Total (ortalama $\pm$ ss)	64,23 $\pm$ 16,53
Eşdeğer doz (mg/gün) (ortalama $\pm$ ss)	509,58 $\pm$ 283,42

ss:standart sapma, mg:miligram

6.3. Grupların Gözler Testi Açısından Farklılıkları; Tek Yönlü Varyans ve Kovaryans Analizi

Hasta, hasta yakını ve kontrol grubu gözler test puanı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($F(2,84)=12,785$, $p=0,000$, $\eta^2_p=0,233$) (Tablo 6.4). Gözler test puanı bakımından hangi gruplar arasında fark olduğu araştırılmıştır. Anova tablosunda verilen kısmi eta kare değeri 0,233 olarak bulunmuştur. Bu değere bakarak Gözler test puanındaki değişkenliğin %23,3'ünün grup değişkeni tarafından açıklandığını söyleyebiliriz. Tukey düzeltmeli sonuçlara göre kontrol grubu ($M=23,69$, $SD=4,11$), hasta ($M=18,0$, $SD=3,97$) ve hasta yakını ($M=20,32$, $SD=5,32$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek puanlar almıştır (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,014$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.4. Grupların Gözler Testi Açısından Karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	SS	F	p
Gözler Test Puanı	Hasta	26	18,00	3,970	12,785	0,000 ^a
	Hasta Yakını	25	20,32	5,321		
	Kontrol	36	23,69	4,111		

*R Squared =,233 (Adjusted R Squared =,215), ^a Tek yönlü varyans analizi

Tablo 6.5. Grupların Gözler Testi Açısından Post-Hoc Analizi

Gruplar (I)	Gruplar (J)	Ortalamalar arasındaki fark (I-J)	Standart hata	p ^a
Hasta	Hasta Yakını	-2,320	1,247	,199
	Kontrol	-5,694*	1,146	,000
Hasta Yakını	Hasta	2,320	1,247	,199
	Kontrol	-3,374*	1,159	,014
Kontrol	Hasta	5,694*	1,146	,000
	Hasta Yakını	3,374*	1,159	,014

^a ANOVA, Post-Hoc Tukey

Gözler test puanı bakımından, hasta, hasta yakını ve kontrol grupları arasındaki farkın, RPSM skorlarını ve çalışma belleği puanını (d-prime değerine çevirilmiş 2-geri puanları)

kontrol edildikten sonra da devam edip etmeyeceğini anlamak için ANCOVA analizi yapılmıştır (Tablo 6.5).

Eş değişken olan RSPM puanı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde Gözler test puanları ile ilişkilidir ($F(1,82)=13,015$, $p=0,000$, $\eta^2_p=0,137$). Diğer bir deyişle, RSPM puanının Gözler test puanları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmaktadır. Çalışma belleği puanları (d-prime) ise Gözler test puanı ile ilişkili çıkmamıştır ($F(1,82)=1,740$, $p=0,191$, $\eta^2_p=0,021$). Öte yandan, RSPM ve Çalışma belleği puanlarının etkisi kontrol edildikten sonra gruplar arasındaki gözler test puanları üzerindeki istatistiksel olarak anlamlı etki ortadan kalkmıştır ($F(2,82)=2,961$, $p=0,057$, $\eta^2_p=0,067$). Ancak bu değer anlamlılık eğilimi göstermektedir (Tablo 6.6).

RSPM için kısmi eta kare değerleri sırasıyla 0,137 olarak bulunmuştur. Buna göre çalışma belleği (d-prime) etkileri kontrol edildiğinde RSPM skoru Gözler test puanlarındaki değişkenliğin %13,7'sini açıklamaktadır. RSPM kontrol edildiğinde, çalışma belleğinin Gözler testi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,191$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. ANCOVA Analizi; RSPM ve Çalışma Belleğinin Gözler Test Puanı Üzerine Etkisi

	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p ^a	Parsiyel Eta değeri
Düzeltilmiş model	835,596 ^a	4	208,899	12,818	,000	,385
Kesme değeri	787,085	1	787,085	48,296	,000	,371
Çalışma belleği	28,360	1	28,360	1,740	,191	,021
RSPM	212,104	1	212,104	13,015	,001	,137
GRUP	96,506	2	48,253	2,961	,057	,067
Hata	1336,358	82	16,297			
Toplam	40623,000	87				
Düzeltilmiş toplam	2171,954	86				

* $R^2=0,385$ (Düzeltilmiş $R^2=0,355$), ^a: ANCOVA, Ortak Değişken: RSPM, Çalışma belleği (d-prime)

6.4. Grupların Çalışma Belleği, Genel Entelektüel Beceriler, Oksidatif Stres Parametreleri Açısından Farklılıkları

Çalışma belleği puanları zHR değerleri açısından üç grup için karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($H(2)=18,833$, $p=0,000$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post hoc testlerde kontrol grubu, hasta ve hasta yakınlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek puanlar almıştır (sırasıyla $U=207,50$, $z=-3,812$, $p=0,000$, $U=214,00$, $z=-3,468$, $p=0,002$). Hasta ve hasta yakınları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($U=307,500$, $z=-0,345$, $p=0,730$).

Hasta, hasta yakını ve kontrol grupları çalışma belleği puanları d-prime değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2(2)=16,771$, $p=0,000$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan post hoc testlerde kontrol grubunun, hasta ve hasta yakınlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek puanlar aldığı görülmüştür (sırasıyla $U=223,00$, $z=-3,593$, $p=0,001$, $U=224,00$, $z=-3,277$, $p=0,003$). Hasta ve hasta yakınları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($U=307,00$, $z=-0,339$, $p=0,734$).

RSPM süre değerleri açısından üç grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur ($H(2)=6,891$, $p=0,032$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda hasta grubunun, hasta yakını ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha kısa sürede testi tamamladıkları görülmüştür (sırasıyla $U=210,500$, $z=-2,161$, $p=0,031$, $U=300,00$, $z=-2,400$, $p=0,016$). Hasta yakınları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($U=440,50$, $z=-0,140$, $p=0,889$).

RSPM skor değerleri açısından üç grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur ($H(2)=21,233$, $p=0,000$). Farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda hasta grubunun, hasta yakını ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük RSPM skoruna sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla $U=145,50$, $z=-3,385$, $p=0,001$, $U=163,00$, $z=-4,355$, $p=0,000$). Hasta yakını ve kontrol arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($U=371,00$, $z=-1,160$, $p=0,246$).

Total Glutasyon, Katalaz, SOD, MDA, Nitrat, Nitrit, NO değerleri açısından hasta, hasta yakını ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $H(2)=4,525$, $p=0,104$, $H(2)=4,691$, $p=0,096$, $H(2)=3,700$, $p=0,157$,

$H(2)=1,282$, $p=0,527$, $H(2)=4,710$, $p=0,095$, $H(2)=3,099$, $p=0,212$, $H(2)=4,569$, $p=0,102$). Karşılaştırmalar Tablo 6.7’de özetlenmiştir.

Tablo 6.7. Grupların Nöropsikiyatrik ve Biyokimyasal Ölçümler Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Hasta yakını	Kontrol	P
Çalışma belleği (zHR olarak) puanı	-1,32(-1,86-0,24) (ortanca, aralık)	-1,32(-1,86-,078) (ortanca, aralık)	-0,46 ± 0,77 (ortalama±ss)	0,000 ^b $H(2)=18,833$
Çalışma belleği (d-prime olarak) puanı	1,05±0,64 (ortalama±ss)	0,98 (0,43-2,37) (ortanca, aralık)	1,76±0,78 (ortalama±ss)	0,000 ^b $H(2)=16,771$
RSPM skoru	32,31±9,83 (ortalama±ss)	45,0 (22,0-54,0) (ortanca, aralık)	43,0(22,0-60,0) (ortanca, aralık)	0,000 ^b $H(2)=21,233$
T.Glutatyon (µm)	1,35(0,33-3,98) (ortanca, aralık)	1,59 (1,14-9,27) (ortanca, aralık)	1,82(1,02-4,57) (ortanca, aralık)	0,104 ^b $H(2)=4,525$
Katalaz (µm)	76,27(40,95-138,51) (ortanca, aralık)	64,39 (32,40-147,69) (ortanca, aralık)	84,19(36,68-247,78) (ortanca, aralık)	0,096 ^b $H(2)=4,691$
SOD (U/mL)	0,023±0,008 (ortalama±ss)	0,027(0,016-0,044) (ortanca, aralık)	0,026(0,002-0,052) (ortanca, aralık)	0,157 ^b $H(2)=3,700$
MDA (µm)	3,75(0,95-9,94) (ortanca, aralık)	3,82±2,46 (ortalama±ss)	3,75(0,31-35,1) (ortanca, aralık)	0,527 ^b $H(2)=1,282$
Nitrat (µm)	15,53±9,70 (ortalama±ss)	10,33(-5,40-43,56) (ortanca, aralık)	7,78(-0,22-67,80) (ortanca, aralık)	0,095 ^b $H(2)=4,710$
Nitrit (µm)	11,64(6,95-22,82) (ortanca, aralık)	10,81(6,90-21,02) (ortanca, aralık)	10,24(6,80-52,14) (ortanca, aralık)	0,212 ^b $H(2)=3,099$
NO (µm)	24,82 (9,12-63,23) (ortanca, aralık)	24,03±12,42 (ortalama±ss)	25,45±21,80 (ortalama±ss)	0,102 ^b $H(2)=4,569$
GPx (pg/ml)	2113,51±763,82 (ortalama±ss)	1849,34±701,04 (ortalama±ss)	1105,60±764,63 (ortalama±ss)	0,000 ^a $F(2,84)=19,704$

^a Tek Yönlü Varyans Analizi ^b Kruskal Wallis Testi

Üç grup GPx değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($F(2,84)=19,704$, $p=0,000$). Farkın kaynağını anlamak için yapılan Tukey HSD düzeltmeli post-hoc testlerin sonuçlarına göre kontrol grubu ($M=1105,59$, $SD=764,63$), hasta ($M=2113,51$, $SD=763,82$) ve hasta yakını ($M=2138,72$, $SD=701,04$) grubundan istatistiksel olarak daha düşük GPx değerlerine sahiptir. Hasta ve kontroller ile hasta yakını ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,000$, $p=0,000$). Hasta ve hasta yakını arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,992$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. GPx Değerleri Açısından Post-Hoc analiz

Gruplar (I)	Gruplar (J)	Ortalamalar arası fark (I-J)	Standart hata	p
Hasta	Hasta yakını	-25,21	209,18	,992
	Kontrol	1.007,91*	192,19	,000
Hasta yakını	Hasta	25,21	209,18	,992
	Kontrol	1.033,13*	194,41	,000
Kontrol	Hasta	-1.007,91*	192,19	,000
	Hasta yakını	-1.033,13*	194,41	,000

6.5. Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda Gözler test puanı ile yaş, eğitim süresi, sigara tüketimi, BKİ ilişkisine bakılmıştır (Tablo 6.9). Çalışmamızda Gözler test puanı ile yaş arasında ters yönde orta düzeyde, Gözler test puanı ile eğitim süresi arasında aynı yönde zayıf düzeyde ve sigara kullanımı ile ters yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r_s=-0,390$, $p=0,000$, $r_s=0,379$, $p=0,000$, $r_s=-0,309$, $p=0,004$). Gözler test puanı ile yaş arasındaki ters yönlü ilişki, çalışma belleği puanları (d-prime ölçümü olarak) ve RSPM skoru kontrol edildiğinde, ilişkinin gücü azalsa da devam etmektedir ($r=-0,263$, $p=0,015$). Hasta grubunda yaş ile Gözler test puanı arasında ters yönde orta düzeyde korelasyon vardır ($r_s=-0,554$, $p=0,003$). Bu ilişki çalışma belleği puanları (d-prime ölçümü olarak) ve RSPM skoru kontrol edildiğinde de devam etmektedir ($r=-0,587$, $p=0,003$). Hasta yakını grubunda da benzer şekilde yaş ile Gözler test puanı arasında ters yönlü orta şiddette korelasyon vardır ($r_s=-0,452$, $p=0,023$). Kontrol grubunda da benzer şekilde yaş ile Gözler test puanı arasında ters yönlü orta şiddette korelasyon vardır ($r_s=-0,335$, $p=0,046$). Hasta yakını ve kontrol grubunda, çalışma belleği puanları (d-prime ölçümü olarak) ve RSPM skoru kontrol edildiğinde yaş ve Gözler puanı ilişkisi ortadan kalkmaktadır ($r_s=-0,400$, $p=0,059$, $r_s=-0,090$, $p=0,614$). Kontrol grubunda ise eğitim süresi ile Gözler test puanı arasında aynı yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($r_s=0,408$, $p=0,013$). Kontrol grubunda sigara kullanımı ile ters yönde orta düzeyde, BKİ ile ters yönde yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon vardır ($r_s=-0,362$, $p=0,030$, $r_s=-0,542$, $p=0,001$). Hasta ve hasta yakını grubunda sigara kullanımı ile Gözler test puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r_s=-0,383$, $p=0,053$, $r_s=-0,164$, $p=0,435$). Hasta grubunda klorpromazin

eşdeğer dozunun etkisi kontrol edilerek yeniden analiz yapıldığında, sonuç değişmemiştir ($r=-0,283$, $p=0,171$).

Tablo 6.9. Gözler Test Puanı ile Çeşitli Değişkenlerin İlişkisi

			Yaş	Eğitim süresi	Sigara (Paket yıl)	BKİ
Hasta	Gözler test puanı	Korelasyon katsayısı (rs)	-,554**	,318	-0,383	-0,371
		p	,003	,113	0,053	0,062
		N	26	26	26	26
Hasta yakını	Gözler test puanı	Korelasyon katsayısı	-,452*	,375	-0,164	-0,241
		p	,023	,065	0,435	0,245
		N	25	25	25	25
Kontrol	Gözler test puanı	Korelasyon katsayısı	-,335*	,408*	-0,362*	-0,542**
		p	,046	,013	0,30	0,001
		N	36	36	36	36
Bütün katılımcılar	Gözler test puanı	Korelasyon katsayısı	-,390**	,379**	-,309**	-0,274
		p	0,000	0,000	0,004	0,010
		N	87	87	87	87

* $p<0,005$, ** $p<0,001$

Bütün katılımcılar arasında Gözler test puanı ile RSPM Skoru arasında aynı yönlü yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r_s=0,564$, $p=0,000$). Gözler test puanı ile RSPM skoru arasında hasta ve kontrol grubunda aynı yönlü orta düzeyde korelasyon vardır ($r_s=0,442$, $p=0,024$, $r_s=0,426$, $p=0,010$). Hasta yakını grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r_s=0,381$, $p=0,060$).

Gözler testi puanı ile RSPM arasında korelasyon saptanmış olması ve her iki parametrenin orta düzeyde korele çıkması dolayısı ile bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacı doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre RSPM skoru ile Gözler test puanı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,000$, $F(1,85)=37,076$). Belirtme katsayısı ise (R^2) 0,304 tür. Buna göre Gözler puanındaki varyasyonun %30,4'ü RSPM değişkenine atfedilebilir (Tablo 6.10 ve 6.11).

Tablo 6.10. Gözler Puanı ve RSPM Arasında Doğrusal Regresyon Analizi

	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Regresyon	659,654	1	659,654	37,076	,000**
Reziduel	1512,300	85	17,792		
Toplam	2171,954	86			

$R^2=0,304$ Bağımlı değişken: Gözler testi, Bağımsız değişken:RSPM

Tablo 6.11. Gözler Puanı ve RSPM Arasında Doğrusal Regresyon Analizi

Model	Beta	Standart hata	Standardize Beta	Test istatistik (t)	p	95% Güven Aralığı Exp (B)	
						ALT	ÜST
Sabit	11,197	1,676	-	6,682	,000	15,179	19,200
RSPM	0,240	0,039	0,551	6,089	,000	1,529	4,120

Gözler test puanı ile çalışma belleği ölçümünde kullanılan d-prime ve zHR skorları arasındaki ilişkilere de bakılmıştır. zHR ve d-prime değerleri yüksek düzeyde ilişkili olduğundan ileri analizlerde yalnızca d-prime değeri kullanılmıştır (hasta grubunda $r_s=0,982$, $p=0,000$). Çalışma belleği (d-prime) ve Gözler testi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde, aynı yönlü orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r_p=425$, $p=0,000$).

Gözler test puanı ile çalışma belleği puanı (d-prime ile ölçülen) arasında orta düzeyde korelasyon saptanmış olması ve kuramsal açıdan çalışma belleği ile sosyal biliş açısından benzerlikler olduğu gösterildiğinde, bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacı doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre Çalışma belleği puanı (d-prime ile ölçülen) ile gözler test puanı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,000$, $F(1,85)=18,791$). Belirtme katsayısı ise (R^2) 0,181 dir. Buna göre Gözler puanındaki varyasyonun %18,1'i çalışma belleği değişkenini tarafından açıklanmaktadır (Tablo 6.12. ve 6.13.).

Tablo 6.12. Gözler Puanı ve Çalışma Belleği Arasında Doğrusal Regresyon Analizi

	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Regresyon	393,222	1	393,222	18,791	,000**
Reziduel	1778,732	85	20,926		
Toplam	2171,954	86			

$R^2=0,181$ Bağımlı değişken: Gözler testi, Bağımsız değişken: Çalışma belleği (d-prime)

Tablo 6.13. Gözler Puanı ve Çalışma Belleği Arasında Doğrusal Regresyon Analizi

Model	Beta	Standart hata	Standardize Beta	Test istatistik (t)	p	95% Güven Aralığı Exp(B)	
						ALT	ÜST
Sabit	17,189	1,011	-	16,998	,000	15,179	19,200
Çalışma belleği	2,824	0,652	0,425	4,335	,000	1,529	4,120

Çalışma belleği (d-prime) ve RSPM puanlarının her ikisinin de birbiri ile ilişkili olması göz önünde bulundurularak, her iki parametrenin birden Gözler Testi puanları üzerine etkisini ölçmek amacı ile çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre çalışma belleği ve RSPM yordayıcıları, Gözler testi puanlarını anlamlı şekilde yordamaktadır ($F(2,84)=24,724$, $p=0,000$). Buna göre Gözler puanındaki varyasyonun %35,6'sı çalışma belleği ve RSPM değişkenleri tarafından açıklanmaktadır.

Hasta grubunda Gözler test puanı ile hastalık başlangıç yaşı, DUP, klorpromazin eşdeğer dozu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r_s=-0,064$, $p=0,756$, $r_s=0,109$, $p=0,598$, $r_s=0,077$, $p=0,708$, $r_s=0,077$, $p=0,709$). Hastalık süresi ile Gözler test puanı arasında ters yönlü orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($r_s=-0,503$, $p=0,009$). Ancak bu ilişki yaş üzerine kontrol sağladığımızda ortadan kalkmıştır ($r=-0,259$, $p=0,211$). DUP ile Çalışma belleği (d-prime) puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,240$, $r_s=0,239$). Kullanılan ilaçlar birinci kuşak ve ikinci kuşak antipsikotik olarak düzenlenmiştir. Antipsikotik kullanımları sadece birinci kuşak antipsikotik, sadece ikinci kuşak antipsikotik ve hem birinci hem ikinci kuşak antipsikotik kullanımı olarak gruplandırılmıştır. Kullanılan ilaç türü ile Gözler test puanı arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($F(1,24)=0,328$, $p=0,808$).

Total Glutasyon, Katalaz, SOD, MDA, NO ve GPx düzeyleri ile çalışma belleği ve Gözler test puanı arasında korelasyonlara bakılmıştır. Bütün katılımcılar arasında, Gözler test puanı ile SOD arasında, aynı yönlü zayıf korelasyon, NO ile ters yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır ($r_s=0,302$, $p=0,004$, $r_s=-0,307$, $p=0,004$). Çalışma belleği (d-prime) ile hiçbir oksidatif stres parametresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gözler testi ile zayıf korele çıkan NO ve SOD düzeylerinin Gözler Testi üzerine etkisini ölçmek amacı ile çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre SOD ve NO değişkenlerinden ile Gözler testi puanlarını yordayan anlamlı bir model ortaya çıkmamaktadır ($F(2,84)=2,754$, $p=0,069$).

Oksidatif stres parametreleri ile klorpromazin eşdeğer dozu arasındaki ilişkiye bakılmıştır ($r_s=0,419$, $p=0,033$). Yalnızca SOD düzeyi ile aynı yönlü orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki çıkmıştır. GPx, katalaz, NO, Total Glutasyon, MDA ile herhangi bir ilişki çıkmamıştır.

6.6. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi

Katılımcıların şizofreni hastalığı açısından risk düzeyini tahmin etmek için kullanılabilecek oksidatif stres parametreleri ve bilişsel ölçümler multinomial lojistik regresyon analizi ile test edilmiştir. Şizofreni riskini yansıtan üç seviyeli bir grup değişkeni oluşturulmuştur. Buna göre hastalar, hasta yakınları ve kontroller sırasıyla 0-1-2 şeklinde kodlanmıştır. Kontrol grubu referans olarak alınmıştır. GPx, Gözler testi ve çalışma belleği (d-prime) puanlarının modele eş zamanlı olarak alındığı bir analiz yapılmıştır. Çalışmamızda, Gözler test puanı, çalışma belleği (d-prime) puanları ve GPx düzeyi, kontrol grubunda hasta ve hasta yakınından anlamlı derecede farklı çıkmıştır. Ayrıca bu parametreler, hasta ve hasta yakınları arasında belirgin fark oluşturmamaktadır. Bu sebeple grupları birbirinden ayırt etmeye yardımcı bir model geliştirirken öncelikle Gözler test puanı, çalışma belleği (d-prime) puanı ve GPx düzeylerinin risk tahmininde uygun parametreler olup olmadığını değerlendirilmiştir.

Araştırmada tahmin edilen modele ait model uyum bilgisi ve model uyum iyiliği verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Tablo incelendiğinde model uyum bilgisi (LR $\chi^2(6)=65,265$, $p=.000$) ile model uyum iyiliğinde Pearson ($\chi^2(166)=129,241$, $p=0,984$) ve sapma değerlerine ($\chi^2(166)=123,425$, $p=0,994$) değerlerine bakıldığında kurulan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve gerçek verilere iyi uyum gösterdiği gözlenmektedir (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Model Uyum Bilgisi ve Uyum İyiliği Bilgileri

	Model uyum bilgisi				Uyum iyiliği			
Model	-2LL	x ²	s.d.	p		x ²	s.d.	p
Sabit	188,690				Pearson	129,241	166	,984
Sonuç	123,425	65,265	6	,000	Sapma	123,425	166	,994

s.d=serbestlik derecesi, -2LL=-2 Log Likelihood

Pseudo R^2 değerleri lojistik model tarafından açıklanan varyans miktarını, bağımlı değişkenin yüzde kaçının bağımsız değişkenler tarafından açıklandığını ve modelin uyum iyiliğini göstermektedir. Sonucun 1.00 olması mükemmel model uyumunu ifade etmektedir. Tabloda verilen Pseudo R^2 değerlerinin oldukça yüksek olduğu söylenebilir (Tablo 6.15)

Tablo 6.15. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Model Uyum İyiliği Bilgileri

Pseudo R-Square	
Cox and Snell	,528
Nagelkerke	,596
McFadden	,346

Regresyon modelinde yer alan bağımsız değişkenin bağımlı değişkeni anlamlı bir şekilde açıklayıp açıklamadığını belirlemek için olabilirlik oranı testinden yararlanılır. Modeldeki üç bağımsız değişkenin de bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

Aşağıdaki tabloda bağımsız değişkenler GPx ($p<0,000$), Gözler puanı ($p<0,000$) ve çalışma belleğinin ($p=0,019$) bağımlı değişken üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Olabilirlik Oranı Testi

Olabilirlik Oranı Testi				
Etki	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Ki - kare	sd	p
Sabit	129,621	6,197	2	,045
GPx (pg/ml)	138,963	15,539	2	,000
Gözler test puanı	157,322	33,897	2	,000
Çalışma belleği (d-prime)	131,402	7,977	2	,019

Analiz sonuçları incelendiğinde GPx, Gözler ve çalışma belleği puanları değişkenlerini hem hasta (sırasıyla Wald(1)=15,057, p=0,000; Wald(1)=11,226, p=0,001; Wald(1)=4,972, p=0,026) hem hasta yakını (Wald(1)=15,030, p=0,000; Wald(1)=5,020, p=0,025; Wald(1)=6,093, p=0,014) kategorisinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 6.17). Tabloda görülen Exp(B) katsayısının 1'den büyük olması, o parametredeki artışın riski arttırdığını gösterirken, küçük olması azalışın riski azalttığını gösterir. İlişki büyüklüğü ise $((1-\text{Exp}(B))^*100)$ formülü ile hesaplanır. Ancak bu değerler ölçümün hassasiyeti hakkında bilgi vermez. Ölçümün alabileceği değer aralıkları, bu değişimlerde başat rol oynar. Ölçüm için en özgül parametrenin belirlenmesi p değerine ve güven aralığının genişliğine göre yapılmalıdır. Buna göre kandaki GPx değerinin artışı kişinin hasta grubunda olması riskini %0,2 kat (%95 GA =1,001 – 1,004) arttırmaktadır. Gözler test puanının azalışı, kişinin hasta grubunda olma riskini %21,1 kat (%95 GA =0,607 – 0,877) arttırmakta; çalışma belleği (d-prime) puanlarındaki her bir birim azalışı ise hasta grubunda olma riskini %76,6 kat (%95 GA =0,065-0,839) arttırmaktadır. Gpx değeri hasta yakını grubunda olma riskini %0,2 kat (%95 GA =1,001-1,004) arttırmaktadır. Gözler test puanındaki artış, hasta yakını grubunda olma riskini %18,5 kat (%95 GA =0,682-0,975) arttırmaktadır. çalışma belleği (d-prime) puanlarındaki artış ise hasta yakını grubunda olma riskini 78,8 kat (%95 GA =0,062-0,727) arttırmaktadır. Aşağıdaki tablo incelendiğinde GPx puanları hem hasta grubunu kontrol grubundan, hem de hasta yakınlarını kontrol grubundan ayırt etmede en önemli değişkendir. Öte yandan, Gözler testi puanları hastayı kontrolden ayırmada ikinci önemli yordayıcı değişkenken, hasta yakınlarını kontrol grubundan ayırt etmede en önemli ikinci yordayıcı çalışma belleği puanlarıdır.

Tablo 6.17. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Çoklu Analiz Sonuçları

Değişken		B	Std. Hata	Wald	sd	p	Odds Oranı Exp (B)	95% Güven Aralığı	
								Exp(B)	
								ALT	ÜST
Hasta	Sabit	4,327	1,931	5,020	1	,025			
	Gözler Testi	-,315	,094	11,226	1	,001	,729	,607	,877
	GPx	,002	,001	15,057	1	,000	1,002	1,001	1,004
	Çalışma belleği	-1,453	,652	4,972	1	,026	,234	,065	,839
Hasta Yakını	Sabit	2,470	1,926	1,645	1	,200			
	Gözler Testi	-,204	,091	5,020	1	,025	,815	,682	,975
	GPx	,002	,001	15,030	1	,000	1,002	1,001	1,004
	Çalışma belleği	-1,549	,628	6,093	1	,014	,212	,062	,727

*Kontrol grubu referans alınmıştır.

Gpx, çalışma belleği (d-prime) ve Gözler bağımsız değişkenlerine ait veriler kullanılarak multinominal regresyonda 26 hastadan 12'si (%46,2), 25 hasta yakınından 10'u (%40,0), 36 kontrolden 32'si (%88,9) doğru sınıflandırılmış ve toplamda %62,1'lik doğru sınıflandırma başarısı göstermiştir (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Multinomial Lojistik Regresyon Analizi-Modelin Sınıflandırma Başarısı

Sınıflandırma Analizi				
Gözlenen	Beklenen			
	Hasta	Hasta Yakını	Kontrol	Doğruluk yüzdesi
Hasta	12	9	5	46,2%
Hasta Yakını	10	10	5	40,0%
Kontrol	1	3	32	88,9%
Ortalama %	26,4%	25,3%	48,3%	62,1%

7. TARTIŞMA

Endofenotipler, karmaşık nöropsikiyatrik bozukluklarda, etiyolojiye yönelik anlayışın gelişmesinde oldukça fayda sağlamaktadırlar. Çünkü endofenotipik belirteçler genetik hassasiyetin ölçülebilen göstergeleridirler. Genotip ve fenotip arasındaki nedensel yol boyunca yer alırlar ve psikiyatrik bozuklukların genetik alt tabakalarına fenotipten çok daha yakındırlar (193). Genetik hassasiyetten kaynaklı ortaya çıkan bu belirteçlerdeki bozulmalar probandlarda belirgin olarak görülmekte, probandların birinci dereceden akrabalarında değişen seviyelerde görülmektedir. Belirteç genetik kökene ne kadar yakınsa, birinci dereceden akrabalarda saptanma ihtimali o kadar yüksektir (36). Klinisyenin gözünden kaçan bu gizli hassasiyet özelliklerini çeşitli ölçüm araçları ile belirleyebilmek; psikopatolojinin erken saptanması ve tedavide daha spesifik ajanların geliştirilmesine olanak tanımları gibi daha pek çok sayamadığımız avantajlar sunmaktadır. Bu tez çalışmasında şizofreni bakımından genetik belirteçlere sahip olduğunu bildiğimiz şizofreni hastaları ve hastaların birinci dereceden akrabalarında oksidatif stres parametreleri gibi biyokimyasal ölçümler ve sosyal biliş, genel entelektüel kapasite ve nörobiliş gibi nöropsikiyatrik ölçümler açısından kontroller ile farklılık oluşturup oluşturmadığını incelemiştir. Ayrıca sosyal biliş ile ilişkili etmenler araştırılmıştır.

Çalışmamıza katılan şizofreni hastaları, birinci dereceden hasta yakınları ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, BKİ, sigara öyküsü bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu etmenlerin bilişsel işlevler ve oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmamız için önemli bir avantajdır.

Sosyal bilişin Yaş, Eğitim Süresi, Sigara Tüketimi ve BKİ ile İlişkisi

Çalışmamızda katılımcıların sosyal biliş işlevlerinin yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. Bu ters yönlü ilişki, hasta grubunda daha kuvvetli iken, en düşük ilişki kontrol grubunda çıkmıştır. Zeka ve çalışma belleği kontrol edildiğinde sosyal biliş ve yaş arasındaki ters yönlü ilişki hasta grubunda devam etmekte iken hasta yakını ve kontrol grubunda ortadan kalkmaktadır. Literatürde yaşlı yetişkinlerin sosyal biliş işlevlerindeki performanslarının genç yetişkinler ile benzer olduğunu bildiren yayınlar olsa da mevcut araştırmaların çoğu yaşla birlikte duygu tanınımının azaldığını, özellikle olumsuz ve nötr ifadeleri tanımada daha fazla güçlük yaşandığını bildirmektedirler (88-90, 194). Sonuçlardaki farklılıkların nörobiliş ölçümünde kullanılan testlerin özelliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (195). Birçok

çalışmada diğer bilişsel işlevler ile ilgili kontrol sağlanmamıştır. Ayrıca duyguyu yapan kişinin yaşının, katılımcının duygu tanınmasında etkili olacağı, kişilerin kendi yaşına yakın kişilerin yüzünü daha iyi tanıdığı bildirilmiştir (196). Gözler testinde karışık olarak yaşlı ve genç yüzleri gösterilmektedir. Ayrıca gruplar arasında yaş bakımından fark bulunmamaktadır. Bu etmenler grupları benzer şekilde etkilemektedir. Diğer bilişsel işlevler kontrol edildiğinde, hasta grubunda, yaş ile sosyal biliş arasındaki ters yönlü ilişkinin diğer gruplara göre daha belirgin olmasının bilişsel rezerv ile ilişkili olabilir. Çünkü geriye dönük yapılan, şizofreni hastalarının akademik geçmişlerinin incelendiği bir araştırmada, şizofreni hastalarında, bilişsel işlevlerde erken dönemde bir eksiklik olduğu gösterilmiştir (197). Her ne kadar sosyal biliş ile ilgili, böyle bir çalışmaya rastlamamış olsak da, diğer bilişsel işlevler ile sosyal bilişin ilişkileri göz önünde bulundurulduğunda, şizofreni hastalarındaki bu erken bozulma klinik öncesi sosyal biliş performansının bir yansıması olabilir. Ayrıca orta yaşlı diyebileceğimiz örneklemimizde, erken dönemde başlayan bu bilişsel gerileme şizofreninin nörodejeneratif doğası ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda eğitim süresi arttıkça sosyal bilişte iyileşme gözlenirken, hasta ve hasta yakını grubunda bu ilişki gözlenmemiştir. Bu durum, sosyal bilişteki iyileşmeye hasta ve hasta yakını grubunda eğitim süresinin olumlu katkısının, şizofreni açısından genetik hassasiyete sahip bireylerde azaldığını düşündürmektedir. Bu sonuç, şizofreni hastalarındaki sosyal bilişteki bozulmanın eğitim süresinden bağımsız olabileceği literatür bilgisi ile uyumludur (198, 199).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda sigara tüketimi arttıkça sosyal biliş performansında azalma olduğu görülmüştür. Hasta ve hasta yakını grubunda sigara tüketimi ile sosyal biliş performansı arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde şizofrenide sigara bağımlılığının genel popülasyona göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunun önemli bir sebebi olarak sigarada bulunan nikotinin nörobiliş ve sosyal biliş üzerine iyileştirici etkileri olmasından olabileceği öne sürülmüştür (200-202). Ayrıca, sigara içmenin sosyal biliş üzerine herhangi bir etkisi olmadığını (203) veya ters yönde bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (204). Quisenarts ve arkadaşları sigara tüketiminin daha ağır hastalığın tezahürü olabileceğini, bu yüzden de sigara içenlerde daha düşük bilişsel performans gözlendiğini bildirmişlerdir (204). Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarında sosyal biliş ile sigara tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Antipsikotik medikasyonun olası etkilerini kontrol etmek amacı ile, klorpromazin eşdeğer dozuna göre de kontrol sağladığımızda, yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, Quisenarts ve arkadaşlarının (2013) açıklamasının aksine, sigara tüketimi ile semptom şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptamadığımızdan bunun daha kötü hastalığın sonucu olduğu da

düşünülmemiştir. Ancak, yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim süresi gibi birçok karıştırıcı etmen bakımından benzer gruplar arasında, sağlıklı kontrol grubunda çıkan ters yönlü ilişkinin, hasta ve hasta yakını grubunda çıkmaması, örneklemimizin bunu değerlendirmek için yeterli olmamasından olabileceği gibi, sigara kullanımının göreceli olarak hasta ve hasta yakını grubunda olumlu bir etkinin göstergesi de olabilir. Bunun nikotin metabolizması ile ilgili genetik bir farklılığın göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve hasta yakını grubunda BKİ ile sosyal biliş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise, beden kitle indeksi arttıkça sosyal biliş performansında azalma görülmüştür. Bu sonuç, obezitede sosyal biliş performansında azalma gösteren çalışmalar ile uyumludur (205, 206). Hasta grubunda bu ilişkinin saptanmaması katılımcı sayısının yetersiz olmasından olabilir.

Sosyal Biliş'in Medikasyon, Hastalık süresi ve Tedavisiz Psikoz Süresi ile İlişkisi

Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaç türünün, sosyal biliş üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Ayrıca klorpromazin eşdeğer dozu ile Gözler test puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Alanyazında kullanılan antipsikotikler ve sosyal biliş ilişkisinin araştırıldığı yayınların kısıtlı oldukları ve yöntem farklılıkları içerdikleri bildirilmiştir (207). Birinci kuşak antipsikotiklerin sosyal biliş üzerine olumlu etkisinin daha belirgin olduğunu bildiren yayınlar olsa da (208) daha geniş kapsamlı araştırmalarda kullanılan antipsikotiklerin sosyal biliş üzerine etkileri bakımından anlamlı bir fark ortaya çıkarmadıkları veya belirgin bir düzeltici etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (63, 102, 103, 209). Ayrıca klorpromazin eşdeğer dozunun, sosyal biliş ve nörobiliş ile anlamlı ilişkisi olmadığı da bildirilmiştir (210). Çalışmamıza ilaç tedavisini düzenli olarak kullanan ve son 3 ayda belirgin doz değişikliği yapılmamış hastalar dahil edilmiştir. Ancak ilacın toplamda kullanım süresi dikkate alınmamıştır. Bu önemli bir kısıtlılıktır. Yine de çalışmamızın sonuçları ile antipsikotiklerin sosyal biliş üzerine etkileri bakımından belirgin fark ortaya çıkarmadığı söylenebilir. Ancak klorpromazin eşdeğeri ölçümü antipsikotiklerin olası etkilerinin araştırılması açısından yeterince duyarlı olmaması dolayısıyla bu yorumu yapabilmek için daha ayrıntılı değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DUP ile sosyal biliş ve çalışma belleği ölçümü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Alanyazında DUP'un toksik etkileri olup olmadığının araştırılması kapsamında, tedavisiz geçen sürenin nörobiliş ile ilişkisini araştıran yayınlar olsa da (105) sosyal biliş ile ilişkisini araştıran yayınlar kısıtlıdır. Bu konuda yapılan ilk çalışmada sosyal

biliş ve tedavisiz psikoz süresinin ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (104). Ancak daha sonraki araştırmalarda DUP arttıkça sosyal bilişte bozulma olduğu gösterilmiştir (211). Çalışmalarda bu farklılıktan kullanılan test bataryalarının farklı olması sorumlu olabilir. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar DUP'un bilişsel işlevler üzerine toksik etkileri olduğu savının aksine hastalığın nörogelişimsel kökenine ve sosyal bilişte bozukluğun daha yapısal (trait) bir özellik olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda, hastalık süresi ile sosyal biliş arasında ters yönlü orta düzey bir ilişki saptansa da bu ilişki yaş üzerinde kontrol sağlandığında ortadan kalkmıştır. Literatürde hastalık süresi uzadıkça ile sosyal bilişte bozulma gösterilmiştir (212, 213). Çalışmamızda yaş üzerine kontrol sağlandığında bu ilişkinin kaybolması, sosyal biliş performansındaki azalmanın daha çok yaş ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Sosyal Biliş ve Nörobiliş ile Oksidatif Stres Parametrelerinin İlişkisi

Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri ile sosyal biliş arasında yalnızca NO ile aynı yönlü SOD ile ters yönlü zayıf düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışma belleği ile ilişki saptanmamıştır. NO ve SOD değerleri ile regresyon analizi yapılmıştır, bu hali ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde serbest radikallerin prefrontal kortekste birikerek nöron hasarı ortaya çıkarabileceği ve sonuçta da bilişsel semptomlara yol açabileceği bildirilmiştir (121). Bir gözden geçirme çalışmasında da, bir antioksidan olan N-asetilsisteinin, bilişsel işlevlerde iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir (131). Nörobiliş ve oksidatif stres ilişkisini araştıran çeşitli prelinik araştırmalar olsa da oksidatif stres ve sosyal biliş ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmada sosyal bilişi ölçmek amacı ile yüzden duygu tanıma ve ipucu görevleri uygulanmış, oksidatif stres ile sosyal biliş arasında ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak oksidatif stres yürütücü işlevler ve nörobiliş alanları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (214). Başka bir çalışmada ise, ilaç kullanmayan ilk atak psikoz hastalarında, plazma total antioksidan seviyesi ile karmaşık bir duygu tanıma görevi olan Mayer-Salovey-Caruso Duygusal Zeka Testi- duygu yönetimi alt testi arasında anlamlı ilişki çıkmıştır (215). Bizim çalışmamızda hem sosyal biliş hem çalışma belleği ile oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması örneklemin seçildiği grubun klinik özellikleri veya seçilen görevler ile ilişkili olabilir. Ayrıca sosyal bilişle oksidatif stres arasında herhangi bir ilişki çıkmaması, Gonzales-Lienres ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi kompensatuar mekanizmalar ile oksidan ve antioksidan seviyelerinin normal düzeye gelmesinden olabilir (214).

Sosyal Biliş İle İşlemsel Bellek Ölçümleri ve Genel Entelektüel Becerilerin İlişkisi

Çalışmamızda sosyal biliş ile çalışma belleği ve genel entelektüel beceriler ile aynı yönlü orta düzeyde bir ilişki çıkmıştır. Literatürde bu konu tartışmalıdır. Green ve Nuechterlein de, sosyal biliş ve nörobilişin birbirinden bağımsız değerlendirilemeyeceğini belirtmişlerdir (216). Buna göre işlevsellikteki bozulmanın temelinde nörobilişteki bozulma yatmaktadır ve nörobiliş hem direk olarak işlevselliği etkilemekte hem de sosyal bilişi ve negatif belirtileri olumsuz etkileyerek işlevsellikte düşmeye yol açmaktadır (216). Nörobilişin sosyal bilişle yakından ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi (107, 217), sosyal bilişin nörobilişten farklı olduğuna dair çeşitli kanıtlar mevcuttur. Frontal ya da prefrontal hasarı olan bireylerde, sosyal davranışlarda çeşitli değişiklikler olsa da, dil ve bellek gibi nörobiliş alanların korunduğu belirtilmiştir. Ayrıca yüz tanıma bozukluğu olarak bilinen prosopagnozide de nörobiliş alanlarının korunması sosyal biliş nörobiliş ayrımına örnektir (218). Bu klinik örnekler bu alanların farklı nöroanatomik devrelerin etkisinde olduklarını düşündürmektedir. Fett ve arkadaşları sosyal bilişi “temeli nörobilişe dayansa da nörobilişten büyük ölçüde farklı alanlar” olarak ifade etmişlerdir (67). Sergi ve arkadaşları (219) nörobiliş ve sosyal bilişin birbirlerinden farklı ancak son derece ilişkili yapılar olduğunu belirtmişlerdir. Genel entelektüel beceriler ile sosyal biliş ilişkisini araştıran çalışmalara baktığımızda, psikopati ile sosyal biliş ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ZK ile RSPM ile ölçülen genel entelektüel kapasite arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (220). Bu bulgunun aksine, şizofreni hastalarının şizofreni tanısı olmayan akrabalarında sosyal bilişin değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında, etkilenmemiş hasta yakınlarında da sosyal biliş kusuru saptandığı ve IQ değeri ve yaşın etki büyüklüğüne katkısının önemli olduğu belirtilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda hem nörobiliş hem genel entelektüel beceriler ile aynı yönlü ilişki saptanmış olsa da bu ilişki orta düzeydedir. Sosyal biliş performansındaki varyasyonların yaklaşık %18’inin çalışma belleğine, %30,4’inin genel entelektüel becerilere atfedilebileceği görülmüştür. Her ikisi birden, Gözler testindeki değişkenliğin %35,6’sını açıklayabilmektedir. Bu oran Vauth ve arkadaşlarının bildirdiği sosyal biliş performansındaki farklılıkların %83’ünün sosyal olmayan bilişler ile açıklandığı varsayımına göre çok düşüktür. Sonuçlardaki fark kullanılan sosyal biliş ölçeklerinden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü Vauth ve arkadaşları, daha çok sosyal algı ve bilgiyi ölçen ve çeşitli sosyal durumların anahtar özelliklerinin tanımlanmasının istendiği Sosyal Özellikler Tanımlama Testini (Situational Feature Recognition Test) ve Şema Bileşenleri Sıralama Görevini (Schema Component Sequencing Task-Revised) uygulamışlardır. Bizim çalışmamızda kullandığımız Gözler testi, ZK ve duygu tanıma becerileri ile ilgili bilgi vermekte ve göreceli olarak daha az sözel bilgi gerektirmektedir.

Bu anlamda şizofreni gibi sözel becerilerde bozulmanın görüldüğü zihinsel hastalıklarda yalnızca sosyal biliş ölçme anlamında daha duyarlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle biz de sosyal biliş nörobilişin ve genel entelektüel becerilerin birbirlerinden farklı ancak son derece ilişkili yapılar olduğunu düşünmekteyiz.

Endofenotip Olarak Değerlendirebilecek Nöropsikiyatrik ve Biyokimyasal Ölçümler

Endofenotipler, yalnızca hastalarda değil aynı zamanda hastaların birinci dereceden akrabalarında da saptanırlar (37). Gottesman ve Gould (2003) bir fenotipin endofenotip olarak değerlendirilebilmesi için 5 özelliği büyük oranda bulundurması gerektiğini bildirmişlerdir (35). Bunlar; (1) endofenotipin popülasyondaki hastalıkla ilişkilendirilmesi; (2) kalıtsal olması; (3) durumdan bağımsız olması yani yapısal bir özellik olması (4) aile içinde endofenotip ve hastalığın birbirinden ayrılabilmesi ve (5) etkilenmemiş aile üyelerinde genel popülasyona göre daha yüksek oranda saptanmasıdır (35). Endofenotip araştırmalarında daha çok son madde, yani birinci dereceden hasta yakınlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık olması göz önünde bulundurulmaktadır (47). Biz birinci dereceden hasta yakınlarında genel popülasyona göre daha fazla saptanmasına ek olarak, hastalıkla ilişkilendirilmesi durumunda, yani hastalarda da kontrollerle anlamlı farklılık gösterebildiğimiz parametreleri bir endofenotip olarak niteleyeceğiz.

Çalışmamızda çalışma belleği ölçümünde kullandığımız d-prime değeri, hasta yakını grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşük çıkmıştır. Hasta ve hasta yakını grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara tüketimi, BKİ bakımından birbirinden farklı olmayan gruplar arasında bu bulgunun gösterilmesi önemlidir. Bu anlamda çalışma belleğinde gördüğümüz düşük performansın güçlü bir endofenotip olduğu kanaatindeyiz. Bu bulgu literatürde gördüğümüz çalışmalar ile uyumludur (49, 221).

Çalışmamızda sosyal biliş performansının ölçümünde kullandığımız bir ZK ve duygu tanıma görevi olan Gözler testi, hasta yakını grubunda, kontrollere göre anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır. Hasta ve hasta yakınları arasında ise fark bulunmamıştır. Bu farkın sosyal biliş üzerine etkisi olduğunu düşündüğümüz yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara tüketimi, BKİ bakımından benzer gruplar arasında gösterilmiş olması önemlidir. Ancak, çalışma belleği ve genel entelektüel beceriler üzerinde düzeltme yaptığımızda anlamlılığı ortadan kalkmıştır, ancak yine de anlamlılık eğilimi gösterdiğini belirtmeliyiz. RSPM ve çalışma belleği gibi benzer alanları bulunduran bilişsel işlevlerin kontrol edilmesinin tip 2 hatayı artırıyor

olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız Gözler testi şizofreni gibi semantik ve söz dizimsel konuşma anormalliklerinin ve pragmatik dil kullanımında eksiklikler gördüğümüz hastalıklarda, sosyal biliş, dil becerilerinden bağımsız bir şekilde değerlendirebilmek için uygun bir testtir. Ancak tanısal eşiği aşmamış, şizofreni birinci dereceden akrabalarında değerlendirmek için yeterince hassas bir ölçüm sağlamayabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (9). Sosyal biliş ölçümüne dair başka araçların kullanılmamış olması çalışmamız için önemli bir kısıtlılıktır. Ancak yine de çalışmamızda kullandığımız Gözler testinde hasta yakınları ile kontroller arasında anlamlı fark çıkması önemlidir. Çünkü test zorluğu arttığında, ikinci sıra ZK testleri ile bu farklılığın artacağını düşünmekteyiz. Yine de çalışma belleği ve RSPM kontrol edildiğinde Gözler testinin ayırt ediciliğinin azalması, görece daha yüzeysel bir endofenotip olduğunu düşündürmektedir. Çünkü, belirteç genetik kökenden uzaklaştıkça birinci dereceden akrabalarda saptanma ihtimali azalır. Bir başka sebep de nörobiliş ve sosyal bilişin benzer genetik yatkınlık genlerinden kaynaklı olmalarından olabilir.

Çalışmamızda oksidatif stresi değerlendirmek amacı ile baktığımız Total Glutasyon, Katalaz, SOD, MDA, NO değerleri açısından hasta, hasta yakını ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun yanında, GPx değerleri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu, hasta ve hasta yakını grubundan istatistiksel olarak daha düşük GPx değerlerine sahiptir. Hasta ve hasta yakını arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Şizofrenide oksidatif stres araştırmalarında genel beklenti oksidatif stresin artışı, antioksidan mekanizmalarda eksiklik yönündedir. Çalışmamızda Total Glutasyon, Katalaz, SOD, MDA, NO bakımından anlamlı farklılığın olmaması ve hastalarda daha yüksek GPx düzeylerinin saptanması bizim hipotezimizin ve literatürde bulunan bir çok çalışmanın aksinedir (13, 124-127). Şizofreni hastalarında glutasyon metabolizmasının araştırıldığı bir gözden geçirme çalışmasında, şizofreni hastalarında, artmış glutasyon seviyeleri, azalmış glutasyon peroksidaz aktivitesi olduğu bildirilmiştir (222). Bununla birlikte bazı çalışmalarda farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Örneğin bir antioksidan enzim olan katalaz düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda katalaz seviyesinin azaldığı (223), arttığı (224) veya normal seviyelerde kaldığı (225) gösterilmiştir. Bunun bir sebebi katılımcıları uzun süreli düzenli tedavi alan hastalardan seçmemiz olabilir. Zira Tsai ve arkadaşları 4 haftalık tedavi sonrası GPx seviyelerinde artış bildirmişlerdir (226). Bir başka çalışmada da ilaç tedavisi almayan hastalarda, serumda ölçülen antioksidanlardaki azalmanın risperidon tedavisi sonrası kısmen gerilediği gösterilmiştir (227). Ancak çalışmamızda, herhangi bir tedavi almayan hasta yakınlarında da bu yüksekliğin saptanması ve klorpromazin eşdeğer dozu ile GPx seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığından, bu farklılığın ilaç tedavisinden çok, genetik

hassasiyetin bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla ilgili bir başka açıklama da, kompansatuar mekanizmalar ile oksidan ve antioksidan seviyelerinin normal düzeye gelmeleri veya artmaları olabilir. Gonzalez-Liencre ve arkadaşları çalışmalarında oksidatif stres ile sosyal biliş arasında ilişki saptanmamasını bu kompansatuar mekanizmalar ile açıklamışlardır (214). Çalışmamızda da, GPx düzeyindeki bu artışın hasta ve hasta yakınlarında artmış oksidatif strese yanıt olarak bir kompansasyon mekanizması sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak yaş, sigara kullanımı, beden kitle indeksi gibi oksidatif stresi etkileyebilecek parametreler bakımından gruplarımızın benzer olması ve ek psikiyatrik hastalık öykülerinin bulunmaması oksidatif stresin bu parametrelerden etkilenmesini düşük seviyelere indirgemesi bakımından önemlidir. Bu anlamda daha doğru değerlendirme yaptığımızı düşünmekteyiz. Sonuçta, GPx düzeyindeki artışın da önemli bir endofenotip olduğu kanaatindeyiz.

Endofenotipler Kullanılarak Tanıya Yardımcı Model geliştirilmesi

Şizofrenide yüksek riskli bireylere yapılan psikososyal ve farmakolojik müdahalelerin oldukça etkin olduğu, psikoza dönüşümünü azaltabilecekleri, geciktirilebilecekleri veya hastalık şiddetini azaltabilecekleri gösterilmiştir (4, 5, 228). Şizofreniye bağlı işlevsellikte düşmenin, aslında psikotik tablo ortaya çıkmadan önce başladığı ve hastalanmadan önceki dönemdeki biyolojik ve psikososyal eksikliklerden (güçlüklerden) kaynaklandığı bildirilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada şizofreni erken belirtilerinin henüz ergenlik döneminde iken ortaya çıktığını bildirilmiştir (229). Bu bulgular, önleyici müdahalelerin önemini ortaya koymaktadır. Çünkü önleyici müdahaleler hastalığı önlemenin yanında, hastalık ortaya çıksa da klinik gidişi olumlu etkilemekte ayrıca hastalık başlangıcını geciktirerek, bireyin gelişimsel dönüm noktalarını tamamlamış olmasına olanak sağlamaktadır. Kişi hastalık başlamadan önce, eşik altı belirtiler olsa da, engellilik ya yoktur ya da çok düşük seviyelerdedir. Bu dönemde eğitim hayatını tamamlamış olması, evlilik yapması, mesleki kazanımlarını edinmesi gibi psikososyal iyilik haline işaret eden özelliklerin olması hastanın premorbid uyumunu arttıracak ve hastanın sosyal hayatta kalma şansını arttıracaktır. Bu olumlu değişimlerin de hastanın işlevselliğine olumlu etkisi aşıkardır. Bu anlamda önleyici müdahalelerin önemi yadsınamaz. Bundan sonraki konu ise, önleyici müdahalelerin kimlere yapılacağıdır. Şizofreni görülme olasılığı toplumdan daha yüksek olan bireyleri belirleyebilmek, önleyici müdahalelerde bulunmak açısından daha hedefe yönelik olacaktır. Örneğin şizofrenili bir ebeveynin tüm çocuklarını bir önleyici müdahale yapmak, hem ilaçların olası yan etkileri, hem de sağlık sistemine yaratacağı maddi yük göz önüne alındığında hedefe yönelik bir uygulama olarak görünmemektedir. Çünkü

şizofreni hastalarının akrabalarının %80'inden fazlasında şizofreni öyküsü bulunmamakla birlikte, şizofrenili ebeveyne sahip çocukların % 10-15'inde şizofreni spektrum bozukluğu gelişmektedir. Ancak çeşitli endofenotipler kullanılarak yapılan analizler ile, kalıtılabilirlik bakımından %50 risk altındaki grubun belirlenmesinin mümkün olacağını bildirilmişlerdir (36, 230). Koutsouleris ve arkadaşları da, çeşitli nöroanatomik belirteçler ile üretilen algoritmaların psikoza dönüşümü öngörebileceğini bildirmişlerdir (231). Çalışmamız riskli grupların belirlenmesine yaptığı katkı anlamında değerlidir.

Biz riskli grubun belirlenmesinde riskli grupların tanımlanmasında kolaylaştırıcı olması amacı ile endofenotip olarak değerlendirebileceğimiz parametreler ile bir model oluşturmayı planladık. Buna göre Gözler testi, Çalışma belleği ve GPx değerleri ile oluşturduğumuz modeli, hasta ve hasta yakınına kontrolden ayırmakta anlamlı bir model olarak bulduk. Bu veriler kullanıldığında, 26 hastadan 12'si (%46,2), 25 hasta yakınından 10'u (%40,0), 36 kontrolden 32'si (%88,9) doğru sınıflandırılmıştır. Burada kontrolleri, hasta ve hasta yakınlarından ayırma başarısının yüksekliğine dikkat çekmeliyiz. Bu anlamda özgül bir ayırım sağlamaktadır. Hasta yakınları veya hastaları kontrol olarak sınıflama ihtimali de oldukça düşüktür. Yani riskli gruptaki birini kontrol olarak atama ihtimali düşüktür. Ancak riskli gruptaki katılımcı hasta olarak atayabilmekte, veya tam tersi, hasta için yalnızca risk grubunda şeklinde atama yapabilmektedir. Ayrıca GPx düzeyindeki artış kişinin hasta ve hasta yakını olma ihtimalini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmakta, çalışma belleği ve Gözler test puanındaki artış ise bu ihtimali düşürmektedir. Burda hasta ve hasta yakınına, kontrollerden en iyi ayıran parametre GPx olarak saptanmıştır. Sonrasında sıra ile Gözler test puanı ve çalışma belleği ile ayırabilmekteyiz. GPx bir biyokimyasal ölçüm olması sebebi ile araştırmacı kaynaklı yanlılıkları barındırmamaktadır. Bu da ölçümün güvenilirliğini arttırmaktadır. Bu anlamda üç parametrenin endofenotip olarak değerlendirilmesini önermekle birlikte, en özgül olanın GPx olduğunu söylemeliyiz. Araştırmalarımız kapsamında oksidatif stres parametrelerinin endofenotip olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği ile ilgili başka bir sonuca rastlamadık. Çalışmamız bu anlamda önemlidir. Yine de dikkat çekmek isteriz ki, bu ölçümler kendi başlarına tanı koydurmaktan çok uzaktırlar. Bu noktada ise, klinisyenin muayene bulgularının, yapılan takiplerin önemi ortaya çıkmaktadır. Yani klinikle korelasyon şarttır. Bu anlamda klinisyenin görüşünü ön planda tutmaktayız. Ancak, klinisyene tanı koydurmada yardımcı, rehberlik edebilecek, güvenilir araçların geliştirilmesinin önemi yok sayılamaz. Bu verilerin, şizotipi, apati gibi riskli gruplar ile ilişkilendirilmiş bulgular ile sentezlenmesi faydalı olacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda hasta yakını grubunda bakımveren yüküne dair ölçüm yapmamamız önemli bir kısıtlılıktır. Şizofreni hasta yakınlarında böyle bir çalışmaya rastlamamış olsak da, Alzheimer hastalarının bakım verenlerinde psikolojik morbiditenin arttığına dair yayınlar vardır (232). Şizofreni gibi yetiyitimine sebep olan hastalıklarda, bakım verende sebep olacağı yük sebebi ile bilişsel fonksiyonları ve oksidatif stres yükü etkilenebilir. Biz çalışmamızda bu etmeni kontrol edebilmek amacı ile, hasta yakınlarını da güncel psikiyatrik hastalıklar bakımından değerlendirdik, ek hastalığı bulunanları çalışma dışında bıraktık. Ayrıca çalışmamıza dahil olan hastalar düzenli ilaç kullanan PSP skoruna göre de işlevsellikleri daha iyi olanlardan oluşmaktadır. Bu anlamda bakım veren yükünün daha düşük olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yine de bir ölçüm aracı ile göstermenin önemi göz ardı edilemez.

Hasta yakını grubunun kardeş ebeveyn ve çocuk bakımından homojen olmaması da bir başka kısıtlılıktır. Literatürde, aile çalışmalarının psikoz riski gelişme ihtimali daha yüksek olan şizofreni çocuklarında yapılmasının daha doğru sonuçlar getireceği bildirilmiştir (233). Bizim çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu kardeşlerden oluşmaktadır. Bu var olan belirtecin daha az saptanmasına sebep olmuş olabilir. Ancak geniş kapsamlı bir metaanalizde akraba türünün değişkenler üzerinde anlamlı bir etki ortaya çıkarmadığı da bildirilmiştir (94).

Oksidatif stresi etkileyebileceğini öngördüğümüz, beslenme ve spor aktivitelerine yönelik herhangi bir bilgi alınmamış olması ve bu anlamda kontrolün sağlanmaması, tip 1 hataya sebep olabilmesi bakımından önemli bir kısıtlılıktır. Önemli bir başka kısıtlılık da, oksidatif stres parametrelerinin yalnızca serumda çalışılmış olmasıdır. Serumda ölçülen değerlerin merkezi sinir sisteminin oksidatif durumunu tam olarak yansıtıp yansıtmadığı tartışmalıdır.

Çalışmamızda PANSS ölçümü katılımcıların remisyon kriterlerine uyup uymadıklarını değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır. Kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakılması, sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle sonuçlarımız genel şizofreni popülasyonunu yansıtmıyor olabilir. Ayrıca, hasta yakınlarının bir kısmının çalışmaya katılmayı kabul etmemeleri paranoid kişilik özellikleri veya eşik altı psikotik belirtiler ile ilgili olabilir. Bu kişileri değerlendirememiş olmamız, hasta yakını örneklemimizin beklenenden daha iyi performans göstermelerine sebep olmuş olabilir. Bu da sonuçların genellenememesine ve var olan bir ilişkinin gösterilememesine sebep olmuş olabilir.

Şizofreni hastaları için antipsikotik kullanımı olmayan bir süre sağlanmamış olması da bir kısıtlılıktır. Bu anlamda, yapılan bilişsel ve biyolojik ölçümler kullanılan ilaçlardan etkilenmiş olabilir. Bu konu ilgili bölümde ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız, 26 şizofreni hastası, 25 birinci dereceden şizofreni hasta yakını ve 36 sağlıklı kontrol dahil edildiği bir endofenotip belirleme çalışmasıdır. Etiyolojik temelli tanının sendromal (belirti temelli) tanıdan üstün olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir. Etiyolojiye yönelik geliştirilen önleme ve tedavi stratejileri ise görece hedefe yöneliktir. Çünkü hastalık mekanizmaları doğrudan hedeflenmektedir. Endofenotip arayışı, bizi psikopatolojinin etiyolojik mekanizmalarına yaklaştırdığından, psikiyatrik araştırmalarda önemli bir gelişmedir.

Çalışmamızda, GPx düzeyi, Gözler Testi ile ölçülen sosyal biliş ve n-geri görevi ile ölçülen çalışma belleği ölçümlerin endofenotip olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Her ne kadar sosyal bilişin genel entelektüel becerilerden ve çalışma belleğinden etkilendiği görülse de, bu alanlardan ayrılabilir özellikleri olduğu da görülmüştür. Ayrıca daha önce endofenotip olarak çalışılmamış GPx düzeyinin çalışmamızda güçlü ve oldukça özgül bir endofenotip olarak saptanması önemlidir.

Çalışmamızda GPx, N-geri ve Gözler Testi ile yapılan değerlendirmenin şizofreni açısından riski düşük grubu, yüksek riskli gruptan ayırmada klinisyene rehber olabilecek, oldukça özgül belirteçler olduğunu gösterilmiştir. Yüksek riskli grup belirlendikten sonra yapılan erken müdahaleler de, ikincil önleme müdahaleleri kapsamında değerlendirilmektedir. İkincil önleme müdahaleleri ile hastalığın ortaya çıkışının önlenebileceği, geciktirebileceği bildirilmiştir. Ayrıca hastalık ortaya çıksa da klinik gidişin daha olumlu seyretilmesine olanak sağlamaktadırlar (131). Çalışmamız riskli grupların belirlenmesine yaptığı katkı ve önleyici müdahalelere yaptığı vurgu sebebi ile değerlidir. Bunun yanında, endofenotipler hastalık geliştikten sonra da tedavi hedefleri için yol göstericidirler. Bu anlamda, uygulanan psikofarmakolojik tedavilerin yanında, oksidatif stresi azaltmaya yönelik tedavilerin ve bilişsel becerileri iyileştirmeye yönelik müdahalelerin hastalık seyrinde olumlu etkileri olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamız oksidatif stres parametrelerini endofenotip olarak araştıran ilk çalışmadır. Sosyal bilişin nörobiliş, genel entelektüel beceriler, oksidatif stres ve çeşitli demografik ve klinik özellikler ile ilişkisi ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Ancak yine de şizofreni literatürüne katkı sağlaması amacı ile, daha özgül endofenotiplerin belirlenebilmesi için daha geniş örneklemli, dikkat ve özenle düşünülmüş çalışmalara ihtiyaç vardır. Umut ediyoruz ki, bizim çalışmamız ve gelecekte yapılacak çalışmalar, psikiyatrik bozukluklar için

endofenotipleri belirleyecek, bu sayede hedefe yönelik önleme ve tedavi programları geliştirilebilecektir.



9. KAYNAKÇA

1. Atbařođlu C. Ayırıcı Tanı. In: Ayşen ESEN-DANACI ÖB, Meram Can SAKA, Almıla EROL, Semra ULUSOY KAYMAK, editor. şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap 2ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizisi 22; 2018. p. 73-92.
2. Ulař H, Tařlıca S, Alptekin K. şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2008;11(Supp: 4):12-9.
3. Benes FM. Searching for unique endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder within neural circuits and their molecular regulatory mechanisms. Schizophrenia bulletin. 2007;33(4):932-6.
4. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. American Journal of Psychiatry. 2006;163(5):790-9.
5. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Archives of general psychiatry. 2002;59(10):921-8.
6. Pentaraki A, Stefanis N, Stahl D, Theleritis C, Touloupoulou T, Roukas D, et al. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. Cognitive neuropsychiatry. 2012;17(1):64-89.
7. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. Schizophrenia research. 2009;109(1-3):1-9.
8. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. The British Journal of Psychiatry. 2007;191(1):5-13.
9. Kelemen O, Kéri S, Must A, Benedek G, Janka Z. No evidence for impaired ‘theory of mind’in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2004;110(2):146-9.
10. Bray TM, Taylor CG. Tissue glutathione, nutrition, and oxidative stress. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1993;71(9):746-51.
11. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, Maurice T, Cavalier M, de Jesus Ferreira M-C, et al. Neurodevelopmental damage after prenatal infection: role of oxidative stress in the fetal brain. Free Radical Biology and Medicine. 2007;42(8):1231-45.

12. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2013;74(6):400-9.
13. Pavlović D, Tamburić V, Stojanović I, Kocić G, Jevtović T, Đorđević V. Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. *Facta Univ*. 2002;9:157-61.
14. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. *History of Psychiatry*. 1992;3(10):167-86.
15. Bhugra D. *Psychiatry and religion: Context, consensus and controversies*: Routledge; 2018.
16. Özmenler K, Battal S. Şizofreni tarihçesi. *Şizofreni Dizisi*. 1998;1(1):5-16.
17. Bleuler E. *Dementia praecox: oder Gruppe der Schizophrenien*: F. Deuticke; 1911.
18. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*. 2004;2(1):13.
19. Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203-12.
20. Binbay T, Drukker M, Elbi H, Tanık FA, Özkınay F, Onay H, et al. Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(5):992-1002.
21. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44(6):1195-203.
22. 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.
23. Kırılı U, Binbay T. Psikoz ve Şizofreni Epidemiyolojisi. In: Esen-Danaci A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy Kaymak S, editors. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizisi 22; 2018. p. 29-50.
24. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *International review of psychiatry*. 2010;22(5):417-28.
25. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*. 2000;31(2-3):106-12.
26. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*. 2013;150(1):3-10.

27. Almıla Erol, Kılıçaslan EE. Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. In: Ayşen Esen-Danacı, Ömer Böke, Meram Can Saka, Almıla Erol, Kaymak SU, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap. 2. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizisi 22; 2018. p. 13-28.
28. Thaker GK. Schizophrenia endophenotypes as treatment targets. Expert opinion on therapeutic targets. 2007;11(9):1189-206.
29. Chen Y, Cinnamon Bidwell L, Norton D. Trait vs. state markers for schizophrenia: identification and characterization through visual processes. Current psychiatry reviews. 2006;2(4):431-8.
30. Lenzenweger MF. Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. Behaviour Research and Therapy. 1999;37(3):281-95.
31. Johannesen JK, O'Donnell BF, Shekhar A, McGrew JH, Hetrick WP. Diagnostic Specificity of Neurophysiological Endophenotypes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Schizophrenia Bulletin. 2012;39(6):1219-29.
32. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. Current psychiatry reports. 2019;21(10):100.
33. Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. The British Journal of Psychiatry. 1973;122(566):15-30.
34. Ozer S, Ayhan Y, Uluşahin A. The utility of an endophenotype approach in overcoming the difficulties in bipolar and schizophrenia genetics. Turk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry. 2004;15(2):125-37.
35. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. American journal of psychiatry. 2003;160(4):636-45.
36. Beauchaine TP, Marsh P. Taxometric methods: Enhancing early detection and prevention of psychopathology by identifying latent vulnerability traits. 2006.
37. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2007;64(11):1242-50.
38. Gottesman II. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1994;90:26-33.
39. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. Biological psychiatry. 2001;50(2):98-107.
40. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. Biological psychiatry. 2006;60(2):93-105.

41. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia research*. 2009;109(1-3):24-37.
42. Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, Sprock J, et al. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PloS one*. 2012;7(7):e39434.
43. Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Ménard J-F, Roussignol A-C, et al. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):466-74.
44. Swerdlow NR, Gur RE, Braff DL. Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: an introduction to this Special Issue of *Schizophrenia Research*. *Schizophrenia research*. 2015;163(1-3):9-16.
45. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;33(1):49-68.
46. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. *Schizophrenia bulletin*. 2006;32(3):507-24.
47. Snitz BE, MacDonald III AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. 2006.
48. Braff DL. The importance of endophenotypes in schizophrenia research. Elsevier; 2015.
49. Glahn DC, Knowles EE, McKay DR, Sprooten E, Raventós H, Blangero J, et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165(2):122-30.
50. Ferrarelli F. Endophenotypes and biological markers of schizophrenia: from biological signs of illness to novel treatment targets. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(36):6462-79.
51. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*. 2003;60(2):239-58.
52. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia research*. 2004;67(2-3):131-42.

53. Çakmak S, Ufuk B, Tamam L, Karaytuğ MO. Risk Syndromes and Scales Determining Risk in Schizophrenia and Other Psychoses. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.24(4):494-508.
54. Carpenter WT, van Os J. Should attenuated psychosis syndrome be a DSM-5 diagnosis? *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(5):460-3.
55. Tandon N, Shah J, Keshavan MS, Tandon R. Attenuated psychosis and the schizophrenia prodrome: current status of risk identification and psychosis prevention. *Neuropsychiatry*. 2012;2(4):345.
56. Gültekin BK. Ruhsal bozuklukların önlenmesi: Kavramsal çerçeve ve sınıflandırma. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010;2(4):583-94.
57. Üçok A. Psikoz İçin Risk Altındaki Bireyler, Tanıma, Önleme ve Tedavi Konusunda Nerdeyiz. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2008;11(Supp: 5):9-14.
58. Darwin C, Prodger P. The expression of the emotions in man and animals: Oxford University Press, USA; 1998.
59. Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Foundations in social neuroscience*. 2002;367:385.
60. Dunbar RI, Shultz S. Evolution in the social brain. *science*. 2007;317(5843):1344-7.
61. Augoustinos M, Walker I, Donaghue N. Social cognition: An integrated introduction: Sage; 2014.
62. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(3):408-11.
63. Penn DL, Keefe RS, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia research*. 2009;115(1):17-23.
64. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*. 2001;11(2):231-9.
65. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(6):1211-20.
66. Pinkham AE, Badcock JC. Assessing Cognition and Social Cognition in Schizophrenia & Related Disorders. *A Clinical Introduction to Psychosis: Elsevier*; 2020. p. 177-206.
67. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):573-88.

68. Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV. Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*. 1969;164(3875):86-8.
69. Altunel Ö, Demirdöğen G, Dural U, Kuşçu MK. Şizofrenide duygu algılama ve tanıma süreçleri. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11(Suppl 4):3-11.
70. Gallese V. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*. 2003;36(4):171-80.
71. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and brain sciences*. 1978;1(4):515-26.
72. Kohler W. *The mentality of apes*: Routledge; 2018.
73. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind—evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006;30(4):437-55.
74. Heyes C. Submentalizing: I am not really reading your mind. *Perspectives on Psychological Science*. 2014;9(2):131-43.
75. Zullo HM, Oettingen G, Peterson C, Seligman ME. Pessimistic explanatory style in the historical record: CAVing LBJ, presidential candidates, and East versus West Berlin. *American psychologist*. 1988;43(9):673.
76. Lincoln TM, Mehl S, Exner C, Lindenmeyer J, Rief W. Attributional style and persecutory delusions. Evidence for an event independent and state specific external-personal attribution bias for social situations. *Cognitive Therapy and Research*. 2010;34(3):297-302.
77. Moritz S, Bentall RP, Kolbeck K, Roesch-Ely D. Monocausal attribution and its relationship with reasoning biases in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2018;193:77-82.
78. Corrigan PW, Wallace CJ, Green MF. Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1992;8(2):129-35.
79. Wynn JK, Sergi MJ, Dawson ME, Schell AM, Green MF. Sensorimotor gating, orienting and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2005;73(2-3):319-25.
80. Addington J, Saeedi H, Addington D. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(4):373-8.
81. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*. 1985;21(1):37-46.
82. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:179.

83. Wolkenstein L, Schönenberg M, Schirm E, Hautzinger M. I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of affective disorders*. 2011;132(1-2):104-11.
84. Samamé C, Martino D, Strejilevich S. Social cognition in euthymic bipolar disorder: Systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(4):266-80.
85. Frith CD, Corcoran R. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychological medicine*. 1996;26(3):521-30.
86. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):815-24.
87. Bliksted V, Fagerlund B, Weed E, Frith C, Videbech P. Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014;153(1-3):9-17.
88. Keightley ML, Winocur G, Burianova H, Hongwanishkul D, Grady CL. Age effects on social cognition: faces tell a different story. *Psychology and Aging*. 2006;21(3):558.
89. McDowell CL, Harrison DW, Demaree HA. Is right hemisphere decline in the perception of emotion a function of aging? *International Journal of Neuroscience*. 1994;79(1-2):1-11.
90. MacPherson SE, Phillips LH, Della Sala S. Age, executive function and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and aging*. 2002;17(4):598.
91. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St. George M. I. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *Journal of cognitive neuroscience*. 2000;12(Supplement 1):7-29.
92. Karmiloff-Smith A, Klima E, Bellugi U, Grant J, Baron-Cohen S. Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with Williams syndrome. *Journal of cognitive Neuroscience*. 1995;7(2):196-208.
93. Allen DN, Strauss GP, Donohue B, van Kammen DP. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2007;93(1-3):325-33.
94. Lavoie M-A, Lacroix JB, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2013;209(2):129-35.

95. Langdon R, Coltheart M, Ward PB, Catts SV. Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2001;6(2):81-108.
96. German TP, Hehman JA. Representational and executive selection resources in 'theory of mind': Evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition*. 2006;101(1):129-52.
97. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry research*. 2006;145(2-3):95-103.
98. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of affective disorders*. 2004;82(3):403-9.
99. Abdel-Hamid M, Lehmkaemper C, Sonntag C, Juckel G, Daum I, Brüne M. Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry research*. 2009;165(1-2):19-26.
100. Kee KS, Kern RS, Marshall Jr BD, Green MF. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophrenia Research*. 1998;31(2-3):159-65.
101. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Kirshner CD, Johnson CG. Improvement in social cognition in patients with schizophrenia associated with treatment with olanzapine. *Schizophrenia research*. 2004;2(66):201-2.
102. Harvey PD, Patterson TL, Potter LS, Zhong K, Brecher M. Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1918-25.
103. Sergi MJ, Green MF, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1585-92.
104. On ZX, Cotton S, Farhall J, Killackey E, Allott K. Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*. 2016;176(2-3):529-32.
105. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(9):975-83.

106. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*. 2004;56(5):301-7.
107. 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.
108. Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, et al. Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2010;36(6):1081-8.
109. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biological psychiatry*. 2000;48(2):127-36.
110. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, Van Os J. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;108(2):110-7.
111. Nucifora L, Tanaka T, Hayes L, Kim M, Lee B, Matsuda T, et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Translational psychiatry*. 2017;7(8):e1215-e.
112. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przeglasiński E, et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*. 2015;67(3):569-80.
113. Reddy R, Reddy R. Antioxidant therapeutics for schizophrenia. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(7):2047-55.
114. Hovatta I, Juhila J, Donner J. Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neuroscience research*. 2010;68(4):261-75.
115. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*. 2006;97(6):1634-58.
116. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(6):851-76.
117. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2009;2.

118. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015.
119. Hoskins R. Oxygen metabolism in schizophrenia. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1937;38(6):1261-70.
120. Emiliani FE, Sedlak TW, Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Current opinion in psychiatry*. 2014;27(3):185.
121. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2017;7(7):e1171-e.
122. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar disorders*. 2009;11(5):523-9.
123. Do K, Trabesinger A, Kirsten-Krüger M, Lauer C, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *European Journal of Neuroscience*. 2000;12(10):3721-8.
124. Miljević ČD, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Milovanović M, Munjiza A, Jukić MM, et al. Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients. *Psychiatry research*. 2018;269:746-52.
125. Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadıllıoğlu E, Ünal S, Söğüt S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(5):995-1005.
126. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Oxidative stress, α -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2006;21(2):34.
127. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry research*. 2003;117(1):85-8.
128. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*. 2008;64(5):361-8.
129. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(11):1049-52.

130. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Xu CQ, Wu GY. The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):83-6.
131. Yolland COB, Phillipou A, Castle DJ, Neill E, Hughes ME, Galletly C, et al. Improvement of cognitive function in schizophrenia with N-acetylcysteine: A theoretical review. *Nutritional Neuroscience*. 2020;23(2):139-48.
132. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry research*. 2003;121(2):109-22.
133. Martínez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Micó JA, Fernandez M, Echevarría E, et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophrenia research*. 2012;137(1-3):66-72.
134. Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(9):756-60.
135. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
136. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The FASEB journal*. 1997;11(2):118-24.
137. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
138. Kohen R, Nyska A. Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*. 2002;30(6):620-50.
139. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2000;49(2):3-8.
140. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
141. Kim SH, Kim JS, Shin HS, Keen CL. Influence of smoking on markers of oxidative stress and serum mineral concentrations in teenage girls in Korea. *Nutrition*. 2003;19(3):240-3.
142. Bloomer RJ, Solis AD, Fisher-Wellman KH, Smith WA. Postprandial oxidative stress is exacerbated in cigarette smokers. *British Journal of Nutrition*. 2008;99(5):1055-60.
143. Ashok BT, Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging. *Experimental gerontology*. 1999;34(3):293-303.

144. Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Current science*. 1999;658-66.
145. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-biological interactions*. 1994;91(2-3):133-40.
146. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;37(12):1921-42.
147. Gutteridge J, Halliwell B. *Antioxidants in nutrition, health, and disease*: Oxford University Press; 1994.
148. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *The FASEB journal*. 1993;7(2):349-60.
149. Boldyrev A. Does carnosine possess direct antioxidant activity? *The International journal of biochemistry*. 1993;25(8):1101.
150. Mann T, Keilin D. Haemocuprein and hepatocuprein, copper-protein compounds of blood and liver in mammals. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*. 1938;126(844):303-15.
151. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*. 1969;244(22):6049-55.
152. McCord JM, Edeas MA. *SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision*. Elsevier; 2005.
153. Kirkman HN, Gaetani GF. Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in biochemical sciences*. 2007;32(1):44-50.
154. Nandi A, Yan L-J, Jana CK, Das N. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
155. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(7):1957-97.
156. Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M. Glutathione peroxidase family—an evolutionary overview. *The FEBS journal*. 2008;275(15):3959-70.
157. Clark LC, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Jama*. 1996;276(24):1957-63.
158. Chang J, van der Hoeven LH, Haddox C. Glutathione reductase in the red blood cells. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1978;8(1):23-9.

159. Carlberg I, Mannervik B. [59] Glutathione reductase. *Methods in enzymology*. 113: Elsevier; 1985. p. 484-90.
160. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, Hjelmeland L, Keen CL, Morse LS. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *British journal of ophthalmology*. 1994;78(10):791-4.
161. Long WK, Carson PE. Increased erythrocyte glutathione reductase activity in diabetes mellitus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1961;5(5):394-9.
162. Liu H, Wang H, Shenvi S, Hagen TM, Liu R-m. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1019(1):346-9.
163. Arrick BA, Nathan CF. Glutathione metabolism as a determinant of therapeutic efficacy: a review. *Cancer Research*. 1984;44(10):4224-32.
164. Estrela JM, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2006;43(2):143-81.
165. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2003;57(3-4):145-55.
166. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;57(5):715S-25S.
167. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*. 2017;524:13-30.
168. Esterbauer H, Zollern H. Methods for determination of aldehydic lipid peroxidation products. *Free Radical Biology and Medicine*. 1989;7(2):197-203.
169. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve tedavi dergisi*. 1999;12(4):233-6.
170. Kay SR, Lindenmayer J-P. Outcome predictors in acute schizophrenia: Prospective significance of background and clinical dimensions. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1987.
171. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14(44):23-32.
172. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.

173. Harkness K, Sabbagh M, Jacobson J, Chowdrey N, Chen T. Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cognition & Emotion*. 2005;19(7):999-1025.
174. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2001;42(2):241-51.
175. Yildirim EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(3).
176. Vellante M, Baron-Cohen S, Melis M, Marrone M, Petretto DR, Masala C, et al. The “Reading the Mind in the Eyes” test: systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cognitive neuropsychiatry*. 2013;18(4):326-54.
177. Bora E, Gökçen S, Kayahan B, Veznedaroglu B. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*. 2008;196(2):95-9.
178. Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC. Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Archives of General Psychiatry*. 1996;53(4):358-64.
179. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005;25(1):46-59.
180. Stanislaw H, Todorov N. Calculation of signal detection theory measures. *Behavior research methods, instruments, & computers*. 1999;31(1):137-49.
181. Gillespie SM, Rotshtein P, Satherley R-M, Beech AR, Mitchell IJ. Emotional expression recognition and attribution bias among sexual and violent offenders: a signal detection analysis. *Frontiers in psychology*. 2015;6:595.
182. Tunali S, Emir S. The Validity, Reliability and Pre-Norm Study of the Raven Standard Progressive Matrices Plus Test for Children Aged 8-9 and an Examination of the Concrete Reasoning Ability of Gifted and Normal Students. *HAYEF: Journal of Education*. 2017;14(2):160-4.
183. Raven J. The Raven progressive matrices tests: their theoretical basis and measurement model. *Uses and abuses of Intelligence Studies advancing Spearman and Raven’s quest for non-arbitrary metrics*. 2008:17-68.
184. Morrison G, O'Carroll R, McCreadie R. Long-term course of cognitive impairment in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(6):556-7.

185. Parnas J, Vianin P, Saebye D, Jansson L, Volmer Larsen A, Bovet P. Visual binding abilities in the initial and advanced stages of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(3):171-80.
186. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Kaplan Ze, Knobler H, et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia research*. 2003;65(2-3):87-94.
187. Pentaraki AD, Stefanis NK, Stahl D, Kaliora SC, Roukas D, Theleritis C, et al. 170 – Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: Understanding false beliefs in families with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008;98:103.
188. Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. *Cognitive psychology*. 2000;41(1):1-48.
189. Tunalı S, Emir S. Somut işlemsel dönemdeki üstün ve normal zekâlı çocukların somut düşünme yeteneklerinin incelenmesi. *HAYEF Journal of Education*. 2007;14(2):149-63.
190. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli RJAPS. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social funtioning. 2000;101(4):323-9.
191. Aydemir Ö, Üçok A, Esen-Danaci A, Canpolat T, Karadayı G, Emiroğlu B, et al. Bireysel ve Sosyal Performans Ölçeği'nin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 2009;19(2).
192. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho B-C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biological psychiatry*. 2010;67(3):255-62.
193. Lenzenweger MF. Consideration of the challenges, complications, and pitfalls of taxometric analysis. *Journal of Abnormal Psychology*. 2004;113(1):10.
194. Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, Phillips LH. A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(4):863-81.
195. Durbin KA, Rastegar S, Knight BG. Effects of age and mood on emotional face processing differ depending on the intensity of the facial expression. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2020;27(6):902-17.
196. Ebner NC, Johnson MK. Age-group differences in interference from young and older emotional faces. *Cognition and Emotion*. 2010;24(7):1095-116.
197. Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS, et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2006;28(2):270-82.

198. Charearnboon T, Patumanond J. Social cognition in schizophrenia. *Mental illness*. 2017.
199. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(5):979-92.
200. Ahlers E, Hahn E, Ta TMT, Goudarzi E, Dettling M, Neuhaus AH. Smoking improves divided attention in schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2014;231(19):3871-7.
201. Mansvelder HD, Mertz M, Role LW, editors. Nicotinic modulation of synaptic transmission and plasticity in cortico-limbic circuits. *Seminars in cell & developmental biology*; 2009: Elsevier.
202. Sánchez-Gutiérrez T, García-Portilla MP, Parellada M, Bobes J, Calvo A, Moreno-Izco L, et al. Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2018;199:64-74.
203. Drusch K, Lowe A, Fisahn K, Brinkmeyer J, Musso F, Mobascher A, et al. Effects of nicotine on social cognition, social competence and self-reported stress in schizophrenia patients and healthy controls. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2013;263(6):519-27.
204. Quisenberts C, Morrens M, Sabbe B. The nicotine receptor as target for the improvement of cognitive symptoms in schizophrenia. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2013;55(6):415-25.
205. Cigliobianco M, Paoli RA, Caletti E, Mansur R, Zugno E, Prunas C, et al. Possible association between social cognition and metabolic dysfunctions in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Preliminary results. *Journal of Affective Disorders*. 2019;246:828-35.
206. Tonelli H, de Siqueira Rotenberg L. Emotion perception and theory of mind in obesity: a systematic review on the impact of social cognitive deficits on dysfunctional eating behaviors. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2020.
207. Kucharska-Pietura K, Mortimer A. Can Antipsychotics Improve Social Cognition in Patients with Schizophrenia? *CNS Drugs*. 2013;27(5):335-43.
208. Williams LM, Loughland CM, Green MJ, Harris AW, Gordon E. Emotion perception in schizophrenia: an eye movement study comparing the effectiveness of risperidone vs. haloperidol. *Psychiatry research*. 2003;120(1):13-27.
209. Kohler CG, Brennan AR. Recognition of facial emotions in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2004;17(2):81-6.
210. Strauss GP, Chapman HC, Keller WR, Koenig JJ, Gold JM, Carpenter WT, et al. Endogenous oxytocin levels are associated with impaired social cognition and neurocognition in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2019;112:38-43.

211. Sen MS, Nehra R, Grover S. Social cognition in patients with first episode of psychosis in remission. *Indian Journal of Psychiatry*. 2020;62(5):544.
212. Brüne M. Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2005;133(2):135-47.
213. Valaparla VL, Nehra R, Mehta UM, Thirthalli J, Grover S. Social cognition of patients with schizophrenia across the phases of illness - A longitudinal study. *Schizophrenia Research*. 2017;190:150-9.
214. Gonzalez-Liencre C, Tas C, Brown EC, Erdin S, Onur E, Cubukcoglu Z, et al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC psychiatry*. 2014;14(1):1-9.
215. Xie T, Li Q, Luo X, Tian L, Wang Z, Tan S, et al. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Cognitive neurodynamics*. 2019;13(4):357-65.
216. Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia bulletin*. 1999;25(2):309-19.
217. Vauth R, Rüsch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry research*. 2004;128(2):155-65.
218. Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature neuroscience*. 1999;2(11):1032-7.
219. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia research*. 2007;90(1-3):316-24.
220. Richell RA, Mitchell DG, Newman C, Leonard A, Baron-Cohen S, Blair RJR. Theory of mind and psychopathy: can psychopathic individuals read the 'language of the eyes'? *Neuropsychologia*. 2003;41(5):523-6.
221. Park S, Gooding DC. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014;1(3):127-36.
222. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, et al. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(10):1199-214.
223. Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 1991;30(4):409-12.

224. Herken H, Uz E, Özyurt H, Söğüt S, Virit O, Akyol Ö. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2001;6(1):66-73.
225. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998;32(1):1-8.
226. Tsai M-C, Liou C-W, Lin T-K, Lin IM, Huang T-L. Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: The effect of antipsychotic drugs. *Psychiatry Research*. 2013;209(3):284-90.
227. Xuan J, Pan G, Qiu Y, Yang L, Su M, Liu Y, et al. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *Journal of proteome research*. 2011;10(12):5433-43.
228. Phillips LJ, Nelson B, Yuen HP, Francey SM, Simmons M, Stanford C, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: study design and baseline characteristics. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2009;43(9):818-29.
229. McFarlane WR. Prevention of the first episode of psychosis. *Psychiatric Clinics*. 2011;34(1):95-107.
230. Beauchaine TP. Role of biomarkers and endophenotypes in prevention and treatment of psychopathological disorders. 2009.
231. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of Neuroanatomical Pattern Classification to Identify Subjects in At-Risk Mental States of Psychosis and Predict Disease Transition. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(7):700-12.
232. González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *International journal of geriatric psychiatry*. 1999;14(9):701-10.
233. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2013;144(1):31-6.

10. EKLER

EK-1: Hastalar İçin Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcı No:

Adres

Telefon:

Cinsiyeti: 1)Erkek 2)Kadın

Doğum tarihi:

Eğitim durumu (.....) yıl

- 0)Okula gitmemiş
- 1)İlkokul
- 2)Ortaokul
- 3)Lise
- 4) Üniversite, yüksekokul

Çalışma durumu:

- 0)İş yok
- 1)Ücretli çalışıyor
- 2) Serbest çalışıyor
- 3) Öğrenci
- 4) Ev hanımı
- 5) Normal emekli
- 6) Malulen emekli

Hastalık başlangıç yaşı: Belirtilerin ilk başladığı yaş:

Tanının ilk koyulduğu yaş:

Tedavisiz geçen psikoz süresi: (.....)ay

Yatış sayısı:

Alkol kullanım sorunu:

- Alkol kullanım sorunu yok
- Olası alkol kullanım sorunu
- Ciddi alkol kullanım sorunu

Madde kullanım sorunu:

Hiç kullanmamış

Geçmişte kullanımı olmuş, bırakmış. Ne kullandığını belirtiniz.....

Halen kullanıyor. Ne kullandığını belirtiniz.....

Sigara kullanımı (.....) paket yıl

Ek sistemik hastalık: Var/yok

Kullandığı ilaçlar:

Boy/kilo:

EK-2: Hasta Yakınları ve Sağlıklı Kontroller İçin Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcı No:

Adres

Telefon:

Cinsiyeti: 1)Erkek 2)Kadın

Doğum tarihi:

Eğitim durumu (.....) yıl

- 0)Okula gitmemiş
- 1)İlkokul
- 2)Ortaokul
- 3)Lise
- 4) Üniversite, yüksekokul

Çalışma durumu:

- 0)işi yok
- Ücretli çalışıyor
- 2) Serbest çalışıyor
- 3) Öğrenci
- 4) Ev hanımı
- 5) Normal emekli
- 6) Malulen emekli

Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü/yakınlığı:

Daha önce psikiyatrik başvurusu: Var/Yok

Geçmişte kullandığı psikotrop ilaç var ise belirtiniz:

Alkol kullanım sorunu:

- Alkol kullanım sorunu yok
- Olası alkol kullanım sorunu
- Ciddi alkol kullanım sorunu

Madde kullanım sorunu

- Hiç kullanmamış
- Geçmişte kullanımı olmuş, bırakmış. Ne kullandığını belirtiniz.....
- Halen kullanıyor. Ne kullandığını belirtiniz.....

Sigara kullanımı (.....) paket yıl

Ek sistemik hastalık: Var/yok

Kullandığı ilaçlar:

Boy/kilo:

EK-3: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

POZİTİF ve NEGATİF SENDROM

ÖLÇEĞİ (PANSS)

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih:

POZİTİF BELİRTİLER

ALTÖLÇEĞİ (P)

P1. SANRILAR	1	2	3	4	5	6	7
P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI	1	2	3	4	5	6	7
P3. VARSANILAR	1	2	3	4	5	6	7
P4. TAŞKINLIK	1	2	3	4	5	6	7
P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME	1	2	3	4	5	6	7
P7. DÜŞMANCA TUTUM	1	2	3	4	5	6	7

NEGATİF SENDROM ALTÖLÇEĞİ

(N)

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME	1	2	3	4	5	6	7
N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME	1	2	3	4	5	6	7
N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK	1	2	3	4	5	6	7
N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME	1	2	3	4	5	6	7
N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI	1	2	3	4	5	6	7
N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME	1	2	3	4	5	6	7

GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G)

G1. BEDENSEL KAYGI	1	2	3	4	5	6	7
G2. BUNALTI	1	2	3	4	5	6	7
G3. SUÇLULUK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
G4. GERGİNLİK	1	2	3	4	5	6	7
G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU	1	2	3	4	5	6	7
G6. DEPRESYON	1	2	3	4	5	6	7
G7. MOTOR YAVAŞLAMA	1	2	3	4	5	6	7
G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA	1	2	3	4	5	6	7
G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G10. YÖNELİM BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G11. DİKKAT AZALMASI	1	2	3	4	5	6	7
G12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G13. İRADE BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
G15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI	1	2	3	4	5	6	7
G16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA	1	2	3	4	5	6	7

PUANLAMA**POZİTİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (P): _____****NEGATİF BELİRTİLER ALTÖLÇEĞİ (N): _____****GENEL PSİKOPATOLOJİ ALTÖLÇEĞİ (G): _____****TOPLAM PUAN: _____**

EK-4: Gözlerden Zihin Okuma Testi- Test Sorusu

kıskanç

paniklemiş

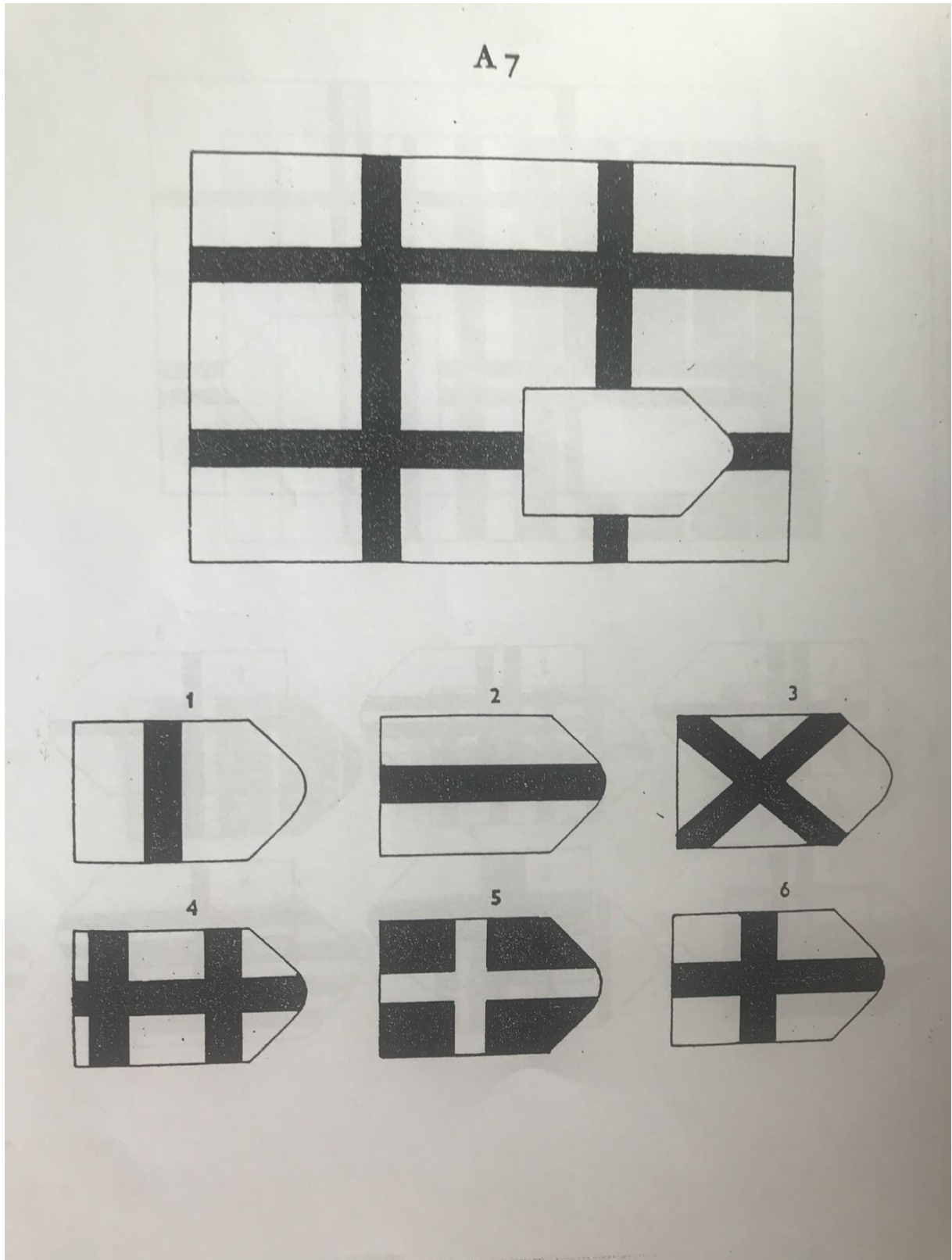


kibirli

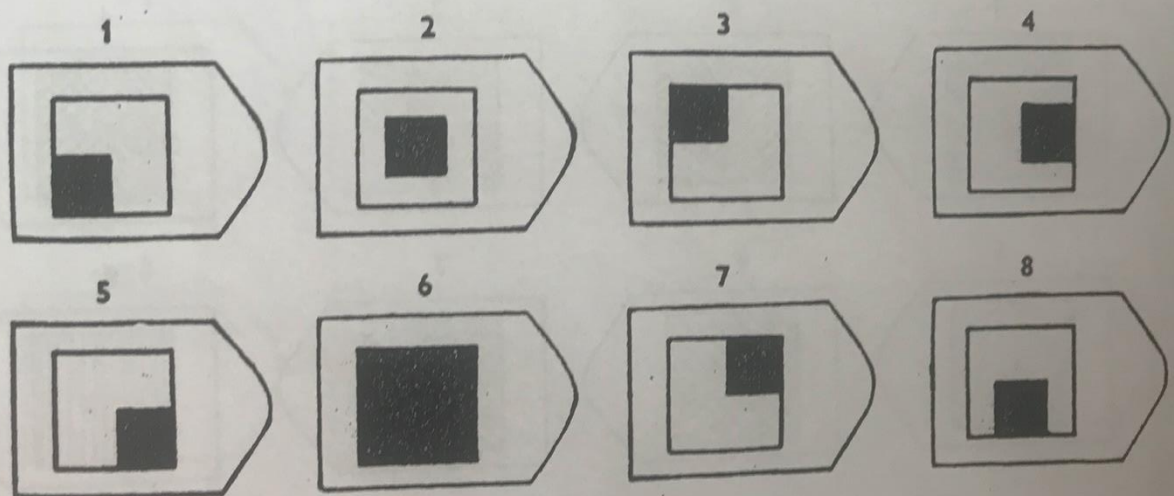
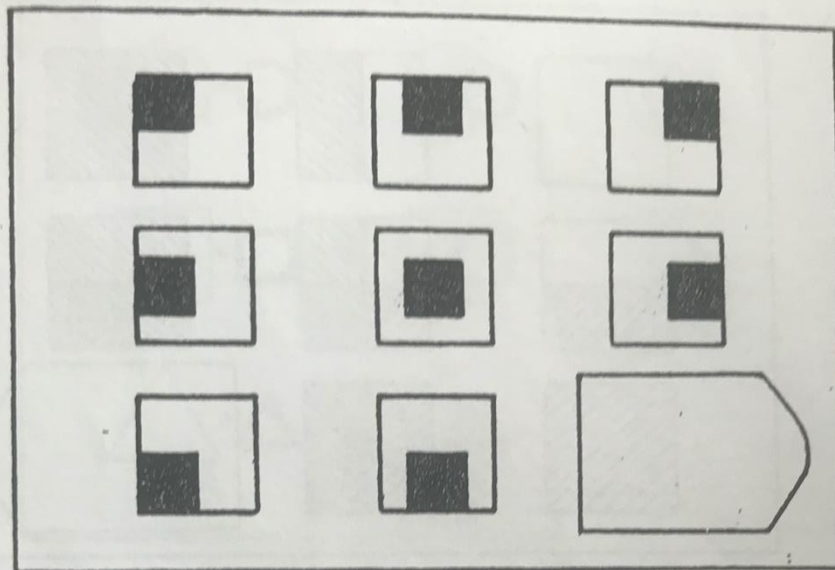
nefret dolu



EK-5: Raven Standart Progresif Matrisler Testi



C7



D7

