



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

ŞİZOFRENİ TANILI ERKEK BİREYLERDE PSİKOTİK
ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI SERUM OKSİTOSİN
SEVİYESİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Şeyma IŞIK KARAKULAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



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

PSİKIYATRI KLİNİĞİ

**ŞİZOFRENİ TANILI ERKEK BİREYLERDE PSİKOTİK
ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI SERUM OKSİTOSİN
SEVİYESİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Şeyma IŞIK KARAKULAK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hasan KARADAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimden ve tecrübelerinden faydalandığım, kendisinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Sibel ÖRSEL'e,

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, mesleki ve sosyal yaşamımda her ihtiyacım olduğunda desteklerini esirgemeyen, bize çalışma arkadaşlarının bir aile olduğunu benimseten çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan KARADAĞ'a,

Klinik beceri ve tecrübelerinden çokça faydalandığım, tez yazma sürecimde yönlendirmeleri ve önerileri ile büyük emeği olan, mesleki gelişimime olan katkılarının yanında samimiyeti ile bana her zaman abla sıcaklığını hissettiren ve her zaman yanımda hissettiğim, birlikte vakit geçirmekten çok keyif aldığım, tüm bunlar için bir ömür minnettar olacağım kıymetli ablam ve hocam Doç. Dr. Süheyla DOĞAN BULUT'a,

Psikiyatri eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, bilişsel davranışçı terapiyi bana öğreten ve sevdiren, yapamayacağımı düşündüğüm zamanlarda motive eden ve yönlendiren çok değerli hocam Prof. Dr. Kadir ÖZDEL'e,

Teorik ve pratik anlamda çok şey öğrendiğim, bilgi ve zamanını esirgemeyen, danışanlarımla ilgili her soru sorduğumda yanıtlamaktan ve öğretici olmaktan sıkılmayan değerli hocam Doç. Dr. Yasir ŞAFAK'a,

Poliklinikte birlikte çalıştığım ilk günden itibaren hastalara ve olaylara yaklaşımı, bilgi birikimi, profesyonelliği ile beni etkileyen, serviste de birlikte çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim ve eğitimime çok katkısı olduğuna inandığım değerli abim ve hocam Doç. Dr. Şerif Bora NAZLI'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç. Dr. Gamze Erzin'e ve Uzm. Dr. Ayşe Gökçen GÖNDOĞMUŞ'a,

Gelişimimde büyük katkıları bulunan kliniğimiz uzmanlarına ve başta Uzm. Dr. Türkan AĞAKIŞIYEVA, Uzm. Dr. Elif Figen EMRAHOĞLU ve Uzm. Dr. Selin ALTUĞ, Uzm. Dr. Funda ERDİ AKDAĞ, Uzm. Dr. Selim FİDAN, Cansu ŞEN, Banu UZUNYOL olmak üzere tüm kıdemlilerime,

Tez için hasta topladığım süreçte beni çok rahatlatan, birlikte vakit geçirmekten keyif aldığım Duygu ÖZEN'e, serviste birlikte keyif alarak çalıştığım disiplinli, öğrenmeye hevesli ve çalışkan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitiminin zorluklarını, hep omuz omuza olmanın verdiği güç ile kolayca atlatmamı sağlayan, keyifli anlarını paylaştığım, hayatım süresince yanımda olacaklarına inandığım ve yanlarında olacağım canım arkadaşlarım Melih Mustafa SEDEF, Sümeyye ŞİRİN ve Evrim BAYRAK ORUÇ'a,

Berber çalışmaktan her zaman keyif aldığım kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, personelleri ve sekreterlerine,

Biyokimyasal değerlendirme konusunda bana destek olan, her zaman ulaşabildiğim değerli biyokimya uzmanımız Zeynep ADIYAMAN KOÇER'e,

Aile olmanın güzelliğini yaşatan, emek ve fedakarlıklarına minnettar olduğum, her zaman desteklerini ve sonsuz sevgilerini hissettiren değerli annem Nazlı IŞIK ve babam İrfan IŞIK'a,

Her zaman rol modelim olan, doğduğum günden beri beni koruyan, benim üzüntümü kendisinin gibi üstlenen, sevincim ile sevinen, iyi ve kötü tüm anlarımı paylaştığım ve desteği ile tekrar hayata döndüğüm, abla olmanın çok ötesinde canım ablam Sema IŞIK'a,

Beni kızı gibi gördüğünü her zaman hissettiren, tez yazma sürecimde de nefis yemekleri ve sevgisi ile içimi ısıtan Şule KARAKULAK ve neşeli, destekleyici tavrı ile yanımda olan Berkay KARAKULAK'a,

Hayatıma girdiği günden itibaren hayata bakış açısı, neşesi, bilgisi, merakına hayran olduğum, tüm dünyamı değiştiren ve en güzel duyguları yaşamama vesile olan, sevgisi ile kalbimi saran, desteğini her an yanımda hissettiğim, varlığı ile hayatıma anlam katan eşim Burkay KARAKULAK'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Şeyma IŞIK KARAKULAK

Ankara/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ŞİZOFRENİ	5
2.1.1. Tanımı	5
2.1.2. Tarihçesi	5
2.1.3. Epidemiyolojisi	7
2.1.4. Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri	8
2.1.4.1. Stres Yatkınlık Modeli	8
2.1.4.2. Genetik Etkenler	8
2.1.4.3. Çevresel Etkenler	9
2.1.4.4. Nörogelişimsel Kuramlar	11
2.1.4.5. Nörodejenerasyon Kuramı	12
2.1.4.6. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar	12
2.1.4.7. İnflamasyon	13
2.1.4.8. Biyokimyasal Faktörler	13
2.1.4.9. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aks	16
2.1.4.10. Psikanalitik Yaklaşım	17
2.1.5. Klinik Özellikler	17
2.1.6. Tanı Ölçütleri	18
2.1.7. Prognoz	20
2.1.8. Tedavi	21
2.2. ŞİZOFRENİDE NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLAR	22
2.2.1. Şizofrenide Etkilenen Nörokognitif Fonksiyonlar	22

2.2.2. Nörokognitif Fonksiyonlarda Bozulmanın Nöranatomik Yapılarla ve Nörotansmitterlerle İlişkisi.....	25
2.2.3. Nörokognitif Bozulmaların Şizofreni Kliniğindeki Yaygınlığı	26
2.2.4. Şizofreni Hastalarında Nörokognitif Bozulmanın Klinik Belirtilerle ve Antipsikotik Tedavi ile İlişkisi.....	27
2.3. SOSYAL BİLİŞSEL FONKSİYONLAR	29
2.3.1. Sosyal Biliş.....	29
2.3.2. Sosyal Bilişsel Fonksiyonları Etkileyen Olası Faktörler	31
2.3.3. Şizofreni Hastalarında Sosyal Bilişsel Bozulma ve Klinik Belirtilerle İlişkisi.....	32
2.4. OKSİTOSİN	34
2.4.1. Genel Bilgiler	34
2.4.2. Oksitosinin Davranış Fizyolojisi ve Duygular Üzerine Etkisi	35
2.4.3. Oksitosin ve Sosyal Biliş	36
2.4.4. Oksitosin ve Şizofreni.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ÖRNEKLEM.....	39
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	41
3.2.1. DSM-5 Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Aracı (SCID-5-CV)	41
3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	41
3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	42
3.2.4. Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi (BDG)	42
3.2.5. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT)	43
3.2.6. Global İşlevsellik Ölçeği (GAF)	43
3.3. BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	44
3.4. ÇALIŞMANIN AŞAMALARI	45
3.5. İSTATİSTİK.....	47
4. BULGULAR	48
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN ÖZELLİKLER	48

4.2. ŞİZOFRENİ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN VERİLER.....	52
4.3. PSİKOTİK ATAK YAŞAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE KONTROLLERİN SERUM OKSİTOSİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
4.4. HASTA GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİ VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR.....	56
4.5. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR.....	57
4.6. HASTA GRUBUNA UYGULANAN ÖLÇEKLER VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR.....	58
4.8. ŞİZOFRENİ HASTALARININ ATAK SIRASINDA VE TEDAVİ YANITI SONRASI YAPILAN ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI SONUCU ELDE EDİLEN VERİLER.....	62
4.9. HASTALARININ PSİKOTİK ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI ÖLÇEK DEĞİŞİMLERİ İLE SERUM OKSİTOSİN SEVİYELERİ DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR.....	69
4.10. HASTALARININ PSİKOTİK ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI ÖLÇEK DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR.....	74
5. TARTIŞMA.....	81
5.1. KISITLILIKLAR.....	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
7. KAYNAKLAR.....	98
8. ÖZGEÇMİŞ.....	117
9. EKLER.....	118
EK-1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	118
EK-2. GLOBAL İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(GAF).....	122
EK-3. BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(BDG,CAI-TR).....	123
EK-4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ.....	127
EK-5. GZOT.....	128
EK-6. KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE ETİK KURUL ONAYI.....	129
EK-7. TEZ KONUSU ONAYI.....	130

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
Bcl-2	: B hücre lenfoma proteini-2
BDG	: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CRH	: Kortikotropin Salıverici Hormon
COMT	: Katekol-o-Metil Transfraz
DLPFK	: Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektro-Konvülsif Terapi
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GZOT	: Gözlerden Zihin Okuma Testi
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal aks
ICD	: International Classification of Diseases
IN	: İntranazal
LSD	: Liserjik asit dietilamid
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
OXT	: Oksitosin
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SPECT	: Tek foton emisyon tomografi
WCST	: Wisconsin Kart Sıralama Testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Standart çözeltilerin dilüsyonları	45
Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri.....	50
Tablo 3. Hastaların klinik özelliklerine ilişkin istatistikler	52
Tablo 4. Hastalara uygulanan ölçeklere ilişkin istatistikler.....	53
Tablo 5. Şizofreni hastaları ve kontrollerin oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 6. Hastaların sosyodemografik değişkenleri ve oksitosin seviyeleri arasındaki ilişkiler	57
Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri ve Oksitosin Seviyeleri Arasındaki Korelasyonlar	57
Tablo 8. PANSS ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar	58
Tablo 9. GZOT ile oksitosin seviyesi arasındaki korelasyonlar	58
Tablo 10. GAF ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar	59
Tablo 11. BDG ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar	59
Tablo 12. GZOT ile PANSS arasındaki korelasyonlar	60
Tablo 13. GZOT ile GAF arasındaki korelasyonlar	61
Tablo 14. GZOT ile BDG arasındaki korelasyonlar	61
Tablo 15. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 16. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası BDG puanlarının karşılaştırılması.....	63
Tablo 17. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası GZOT puanlarının karşılaştırılması.....	68
Tablo 18. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası GAF puanlarının karşılaştırılması.....	68
Tablo 19. PANSS alt ölçeklerindeki değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu	69
Tablo 20. GZOT puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu	70

Tablo 21. BDG alt ölçeklerinde değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu	71
Tablo 22. GAF puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu	72
Tablo 23. Tedavi yanıtı sonrası PANSS alt ölçeklerinde değişimin BDG alt ölçek değişimi ile korelasyonu.....	74
Tablo 24. Tedavi yanıtı sonrası PANSS alt ölçeklerinde değişimin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu.....	77
Tablo 25. Tedavi yanıtı sonrası BDG alt ölçeklerinde değişimin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu	78
Tablo 26. Tedavi yanıtı sonrası GAF puanı değişiminin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu	80

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Çalışma akış şeması47
- Şekil 2.** PANSS alt ölçeklerindeki değişimin serum oksitosin seviyesi
değişimi ile korelasyonu..... 70
- Şekil 3.** GAF ve GZOT puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi
değişimi ile korelasyonu..... 73



ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofreni; dezorganize davranışlar, dezorganize konuşma, sanrılar ve varsanılar gibi pozitif belirtiler, avolüsyon, aloji, anhedoni, duygularda küntleşme gibi negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler olmak üzere üç alan ile karakterize, işlevsellik kaybına neden olan önemli bir ruhsal hastalıktır. Sosyal bilişsel ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulmanın şizofreni hastalarında premorbid dönemden başlayarak hem akut dönemde hem de remisyon dönemlerinde izlendiği varsayılmakla birlikte literatürde bu konuda çelişkili bulgular mevcuttur. Oksitosin şizofreni etiyojisinde ve semptomatolojisinde etkili olduğu düşünülen bir nöropeptittir. Bireysel faktörler ve çevre, oksitosin sisteminin gelişimini şekillendirir. Bazal oksitosin seviyelerinde ve sistemin reaktivitesinde önemli bireysel farklılıklar mevcuttur. Şizofreni hastalarında psikotik atak sırasında ve tedavi sonrası serum oksitosin seviyesindeki değişimi ve bunun klinik belirtiler ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşme ile ilişkisini inceleyen prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak dönemi ve antipsikotik tedavi yanıtı sonrasında serum oksitosin seviyesinin değişimini ve bunun bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmamız psikiyatri servisinde yatan ve ayaktan başvuran çalışmaya dahil olmayan klinik hekimleri tarafından değerlendirilen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış psikotik atakta olan hastalar (n=51) ile psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan gönüllü kontrollerin (n=41) katılımı ile yapılmıştır. Hastalar birinci oturumda sosyodemografik ve klinik veri formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS), Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi (BDG), Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT), Global işlevsellik Ölçeği (GAF) ile değerlendirilmiştir. Görüşme öncesinde hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınmıştır. Çalışmaya dahil olmayan tedavi ekibi tarafından hastaların antipsikotik tedavileri düzenlenmiş, PANSS ölçeğinde yüzde %25 gerileme tedaviye yanıt kabul edilerek, tedaviye yanıt veren hastalarla (n=33) 2. oturum planlanmıştır. Birinci ve ikinci oturum arasında hastalar ek hastalık gelişimi ve verilen medikal tedavileri açısından takip edilmiş, dışlama kriterlerini karşılayacak bir durum gelişmesi halinde hastalar 2. oturuma dahil edilmemiştir. 2. oturumda PANSS, BDG, GZOT, GAF ölçekleri ile

değerlendirme yapılmıştır. Görüşme öncesinde hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınarak önceki protokolün aynısı uygulanmıştır. Kontrol grubunda görüşme sırasında katılımcılara sosyodemografik ve klinik veri formu verilmiş, görüşme öncesinde hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınmıştır.

Bulgular: Psikotik atak sırasında serum oksitosin seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Psikotik atak sırasında yapılan değerlendirmede hastaların serum oksitosin seviyesinin zihin kuramında bozulma ile ters ilişki gösterdiği, nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Antipsikotik tedaviye yanıt veren hastalarda zihin kuramı fonksiyonları ve nörobilişsel fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğu ve serum oksitosin seviyelerinde artış olduğu tespit edildi. Antipsikotik tedaviye yanıt sonrası serum oksitosin seviyesinde artışın zihin kuramı fonksiyonları ve nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Antipsikotik tedavinin terapötik etkinliğinin altında yatan aydınlatılmamış çok mekanizma olduğu göz önüne alındığında oksitosinerjik sistem de bu mekanizmalardan biri olabilir. Oksitosinerjik sistemin reaktivitesinin bireysel farklılıklar gösterdiği düşünüldüğünde bu mekanizma şizofreni hastalarında antipsikotik tedavilerin etkinliğinin hastalar arasında farklılık göstermesinde açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Tüm bu hipotezlerin aydınlatılabilmesi için tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların dahil edildiği, aracı mekanizmaların incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Oksitosin, Bilişsel fonksiyonlar

ABSTRACT

Introduction and Objective: Schizophrenia is a significant mental illness that leads to a loss of functionality accompanied by positive symptoms such as disorganized behavior, disorganized speech, delusions, and hallucinations; negative symptoms such as avolition, alogia, anhedonia, and blunted affect; and cognitive symptoms. It is assumed that impairment in social cognitive and neurocognitive functions is observed in schizophrenia patients starting from the premorbid period and continuing through both the acute and remission phases, although conflicting findings exist in the literature. Oxytocin is a neuropeptide thought to be effective in the etiology and symptomatology of schizophrenia. There are significant individual differences in basal oxytocin levels and system reactivity. There is currently no prospective study in the literature examining changes in serum oxytocin levels and their relationship with clinical symptoms and improvement in cognitive functions during acute episodes and post-treatment in schizophrenia patients. Our study aims to investigate the change in serum oxytocin levels and its association with improvement in cognitive functions during the psychotic episode and after antipsychotic treatment response in male individuals diagnosed with schizophrenia.

Method: Our study involved patients experiencing psychotic episodes diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria (n=51), who were evaluated by clinical physicians not involved in the study. Additionally, voluntary controls without psychiatric diagnosis or treatment history (n=41) participated in the study. Patients were evaluated in the first session using sociodemographic and clinical data forms, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Reliability and validity of cognitive assessment interview (CAI), Global Assessment of Functioning (GAF) and Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Prior to the interview, venous blood samples were taken from the patients. The patients' antipsychotic treatments were adjusted by the treatment team not involved in the study, considering a 25% reduction in PANSS as a response to treatment. A second session was done with patients who responded to treatment (n=33). Between the first and second sessions, patients were monitored for the development of additional illnesses and the medical treatments provided. If a condition meeting the exclusion criteria developed, patients were not

included in the second session. During the second session, assessment was conducted using the PANSS, BDG, GAF and RMET. Prior to the interview, venous blood samples were collected from the patients following the same protocol as in the previous session. For the control group, participants were given sociodemographic and clinical data forms during the interview, and venous blood samples were collected from the participants before the interview, following the same procedure as for the patients.

Results: During psychotic episodes, it was found that serum oxytocin levels were lower compared to the control group. In the assessment conducted during psychotic episodes, it was observed that the serum oxytocin levels of patients showed an inverse relationship with theory of mind impairment, while its relationship with neurocognitive function impairment was not statistically significant. Significant improvements in theory of mind functions and neurocognitive functions were observed in patients who responded to antipsychotic treatment, along with an increase in serum oxytocin levels. It was observed that the increase in serum oxytocin levels after responding to antipsychotic treatment was associated with improvements in theory of mind functions and neurocognitive functions.

Discussion and Conclusion: Considering that there are numerous underlying mechanisms behind the therapeutic efficacy of antipsychotic treatment, the oxytocinergic system could be one of these mechanisms. Given that the reactivity of the oxytocinergic system varies among individuals, this mechanism may explain differences in the effectiveness of antipsychotic treatments among schizophrenia patients. To elucidate all these hypotheses, further studies including both treatment-responsive and non-responsive patients, examining intermediary mechanisms, are needed.

Keywords: Schizophrenia, oxytocin, cognitive symptoms

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni; pozitif, negatif ve bilişsel olmak üzere üç belirti alanı ile karakterize edilen genel popülasyonun % 0.7-1'inde görülen ciddi psikiyatrik bir hastalıktır. Pozitif belirtiler arasında dezorganize davranışlar, dezorganize konuşma, sanrılar ve varsanılar bulunur(1). Negatif belirtiler ise avolüsyon (istek ve enerjinin azalması), aloji (düşünce ve konuşma fakirliği), anhedoni (zevk alamama), duygularda küntleşme gibi belirtilerden oluşmaktadır(2). Literatürde şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının önemli bir bölümünün sözel bellek, uyanıklık ve dikkat, dil ve yürütücü işlev alanlarında bilişsel eksiklikler gösterdiği bildirilmektedir(3). Kısmi remisyondaki şizofreni hastaları değerlendirildiğinde hezeyan ve halüsinasyonların prevalansının %20-40, bilişsel bozuklukların %85 oranında olması, bilişsel bozukluğun en önemli belirti kümelerinden biri olduğunu göstermektedir(4). Daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda sosyal biliş eksiklikleri tanımlanmıştır. Kişilerin toplumsal tutum ve davranışları, bu tutum ve davranışların yüz ifadeleri ve dil yoluyla aktarımı ile kişilerin aktarılan bu sosyal bilgileri seçme, yorumlama ve hatırlama yöntemleri, sosyal bilişin inceleme alanlarıdır(5). Sosyal biliş duygu tanıma, sosyal bilgi, sosyal algı, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı alt başlıklarından oluşmaktadır. Şizofreni hastalarında zihin kuramı ve duygu tanımanın bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır(6, 7). Duygu tanıma ve zihin kuramında bozulmanın şizofreni atağına ait bir özellik mi yoksa ataktan bağımsız şizofreniye ait bir özellik mi olduğu araştırılmaktadır(8-10). Şizofreni hastalarında belirtilerin iyileşmesine ve relapsların önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanan antipsikotik tedavilere rağmen toplumsal ilişkilerde azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme, iş veriminde düşme görülebilmektedir(11). Toplumsal becerilerdeki bozulma şizofreni hastalarındaki en önemli sorunlardan biridir ve çoğu zaman psikotik belirtilerden bağımsızdır(12).

Şizofrenide etiyolojiye yönelik çalışmalar çoğunlukla dopamin, serotonin, noradrenalin, glutamat, Gama Amino Butirik Asit (GABA) üzerine yoğunlaşmıştır ve tedavide kullanılan ajanlar da bu nörotransmitterlerin etkilerini düzenleyen reseptörler üzerinde değişiklik yaparak etki göstermektedir. Antipsikotik tedavilere rağmen sosyal bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın devam etmesi ve remisyona ulaşamaması

etiyojide rol oynayabilecek farklı moleküllerin incelenmesini gerektirmiştir. Oksitosin bu moleküllerden birisidir. Yakın tarihli çalışmalarda periferik dolaşıma salınarak doğum eylemi sırasında uterusun kasılmasını, emzirme sırasında sütün kanallardan dışarı atılmasını sağladığı bilinen oksitosinin, amigdala, hipokampus, stria terminalisin bed çekirdeği, striatum suprakiazmatik çekirdek ve beyin sapı gibi diğer beyin alanlarına dağıldığı ve davranışsal etkiler meydana getirdiği ileri sürülmüştür(13). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çok sayıda çalışma, Oksitosin, sosyal bilişte kritik bir rol oynadığını göstermektedir(14). Hayvan çalışmalarında oksitosin azaldığında sosyal tanıma yetisinin bozulduğu, oksitosin verilenlerde ise işbirlikçi davranışlarda artış, anksiyetede azalma olduğu gösterilmiştir(15). İnsan çalışmalarında ise oksitosinin başka bireylerin duygularını tahmin etme ve anlama yeteneğini geliştirdiği ve empatiyi artırdığı belirtilmiştir(16).

Oksitosinin sosyal bilişteki etki mekanizmaların yönelik önerilen hipotezler, dopaminerjik sinir yollarıyla doğrudan eşleşmeyi, beyinde ödül ve motivasyona aracılık etmeyi, savunma davranışlarının ve stres reaktivitesinin zayıflamasını ve sosyal uyarıların belirginliğini artırarak sosyal bilgi işlemenin değiştirilmesini içerir(17). Oksitosin ayrıca stresle tetiklenen kortizol salınımını baskılayarak anksiyeteyi azaltır ve güven duygusunu tetikler(18). Oksitosin, amigdaladaki GABA'erjik nöronlar vasıtasıyla korku yanıtının baskılanmasını sağlar ve beyin sapının uyarılmasını da engelleyerek korku yanıtı sırasında ortaya çıkan otonomik belirtileri azaltır(19).

Oksitosinin sosyal biliş üzerinde kritik rol aldığını ortaya koyan çalışmalarının ardından, insanlarda intranasal (IN) oksitosinin sosyal davranışlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. IN oksitosin uygulamasının, artan toplam bakış süresi ile ilişkili olduğunu ve mutlu yüzlerin algılanmasını önemli ölçüde geliştirdiği gösteren çalışmalar mevcuttur (20, 21). Oksitosinin duygu tanımayı güçlendirmedeki etkilerini inceleyen meta-analizlerde, IN oksitosin uygulamasının, hem mutlu hem de korkulu yüzlerin tanınmasını arttırdığı bulunmuştur(22). Bu sonuçlar, oksitosinin sosyal etkileşimi kolaylaştırabileceği ve sözel olmayan kişiler arası iletişimi modüle edebileceği fikrini desteklemektedir(17).

Hayvan ve insan modellerinden elde edilen kanıtlar oksitosin sistemi düzensizliğinin şizofreninin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kemirgen çalışmalarından elde edilen sonuçlar, oksitosinin hem pozitif hem de negatif semptomatolojiyi etkileyebileceğini düşündürmektedir(23, 24).

Yapılan çalışmalar endojen oksitosin seviyeleri ile pozitif semptomlar arasındaki negatif ilişki bulmuştur, bu da düşük endojen oksitosin seviyelerinin şizofreni hastalarında daha şiddetli pozitif semptomlarla ilişkili olduğunu göstermektedir(25, 26). Buna karşılık, Rubin ve ark. şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli bipolar bozukluk endojen oksitosin düzeyleri ile pozitif belirtiler arasında anlamlı bir pozitif ilişki bildirmişlerdir(27). Serum oksitosin seviyeleri ile şizofreninin negatif semptomları arasında ters ilişki, klinik çalışmalarda gösterilmiştir(28, 29).

Şizofreni tanısı olan hastalara iki hafta süreyle günde iki kez IN oksitosin verilmesi, IN plaseboya kıyasla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) pozitif alt ölçek puanlarını önemli ölçüde azalttığı ve PANSS negatif alt ölçeğinde neredeyse anlamlı bir azalma sağladığı bulunmuştur. Bu tedavi rejimi aynı zamanda sosyal bilişsel eksiklikleri de iyileştirmiştir(30). Şizofreni hastalarındaki sosyal bilişsel bozulma ve bunun işlevsellik üzerine etkisi göz önüne alındığında oksitosinin tedavide kritik bir role sahip olabileceği ön görülebilir.

Sosyal biliş ve nörobilişin birbiriyle etkileştiği göz önüne alındığında (31), oksitosinin hayvanlarda nörobilişin birçok yönü ile bağlantılı olması şaşırtıcı değildir(32). İnsanlarda oksitosin rs6133010 polimorfizmi ile IQ (yaygın, sözlü ve sözlü olmayan) arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir(33). Guastella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nörobilişin diğer yönlerini (anlık bellek, dil, görsel-uzaysal/yapısal, dikkat, gecikmiş bellek) test etmek için Nöropsikolojik Durumun Değerlendirilmesi için Tekrarlanabilir Batarya kullanılmış oksitosinin bir etkisi bulunamamıştır(34).

Bireysel faktörler ve çevre, oksitosin sisteminin gelişimini şekillendirir. Bazal oksitosin seviyelerinde ve sistemin reaktivitesinde önemli bireysel farklılıklar mevcuttur. Oksitosin sistemindeki farklılıklar, özellikle oksitosin reseptöründeki genetik varyasyon; sosyal deneyimler, stres veya travma gibi erken çevresel etkilerin

sonucu olabilir. Endojen oksitosin sistemi, normal gelişimin bir parçası olarak zamanla değişir ve olgunlaşır. Prenatal stres ve annenin prenatal dönemde madde kötüye kullanımı olması, yenidoğan döneminde anne ile sosyal etkileşimler, çocukluk döneminde sosyal çevre, travma ve ihmal, erişkinlik döneminde sosyal çevre, madde kötüye kullanımı, stres gibi çevresel faktörler endojen oksitosin sisteminin gelişimini etkilemektedir(35). Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında şizofreni hastalarında serum oksitosin seviyesinin incelendiği prospektif çalışmalar önem taşımaktadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde oksitosinin otizim spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizofreni ve bipolar affektif bozukluk gibi birçok hastalığın etiyopatogenezinde yer alabileceği, özellikle sosyal biliş ve nörobilişsel fonksiyonlar, dürtüsellik ve agresyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Şizofreni hastalarında serum oksitosin seviyesinin; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, sosyal biliş ile ilişkisini inceleyen kesitsel çalışmalar ve intranazal oksitosin uygulanmasının; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar olsa da psikotik atak sırasında ve tedavi sonrası oksitosin seviyesindeki değişimi ve bunun klinik belirtiler ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşme ile ilişkisini inceleyen prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan sınırlı sayıda çalışmadaki çelişkili bulgular da göz önüne alındığında bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak dönemi ve antipsikotik tedavi yanıtı sonrasında serum oksitosin seviyesinin değişimini ve bunun bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Bu doğrultuda çalışmamızın hipotezleri;

- a- Şizofreni hastalarında psikotik atak sırasında serum oksitosin seviyesi sağlıklı kontrollerden daha düşüktür.
- b- Şizofreni hastalarında psikotik atak sırasında ölçülen serum oksitosin seviyesi tedaviye yanıt sonrası ölçülen serum oksitosin seviyesinden daha düşüktür.
- c- Şizofreni hastalarında psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası nörokognitif fonksiyonlar ve sosyal bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile serum oksitosin seviyesinde artış arasında pozitif bir ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanımı

Şizofreni genellikle ergenlik ve erken yetişkinlikte başlayan, kişinin gerçeklerden ve insan ilişkilerinden uzaklaşarak bir içe kapanım (otizm) dünyasında yaşadığı, düşünce, dikkat, algı duygulanım ve davranışlarda bozulmalara yol açabilen, sosyal ve mesleki işlevsellikte ağır kayıpların olduğu ciddi ruhsal bir bozukluktur(36, 37). 'Aklın yarılması' anlamına gelen şizofreni, Helen dilinde skhizein (yarma) ve phrin (zihin) sözcüklerinden türetilmiştir (38).

2.1.2. Tarihçesi

Çok eski tarihlerde de şizofreninin klinik belirtilerinin varlığına ilişkin çok sayıda yazılı belge olduğu bilinmektedir. Yunan mitolojilerinde, eski Çin yazılarında, M.Ö. 1400'lü yıllara ait olan Hint Veda'sında şizofreninin klinik bulgularına rastlanmıştır(39). Orta Çağ Avrupa'sında, "şeytanın musallat olduğuna inanılan" ruhsal hastaların belirtilerinin, önemli bir kısmının şizofreni hastalığına işaret ettiği düşünülmektedir(40). Orta çağdan 18. yy'da sanrı ve varsanılları olan insanlar, tanrının cezalandırdığı insanlar olarak değerlendirilmiş, toplumdan dışlanmış, işkence ve ölüm cezalarına çarptırılmışlardır(39).

1793'de Philippe Pinel'in bu hastalığı "düşünme yeteneğinin ortadan kalkması, bozulması" olarak isimlendirdiği bilinmektedir (40). 18. yy'ın başlarında Geogre Man ve John Haslam'ın tanımladıkları genç yaşlarda başlayan, içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden bozukluğun da şizofreni olabileceği düşünülmektedir(41).

1860 yılında şizofreni hastalarını tanımlamak için Morel tarafından "Démence précoce"(erken bunama) deyimi kullanılmış ve kitabında bu hastaların bilişsel yıkımına ayrıntılı şekilde yer verilmiştir (42).

1871'de Ewald Hecker "hebefreni " ve 1874 'te Karl Kahlbam "katatoni"yi tanımlamıştır(41). 1896'da Kraepelin bu iki hastalık tipine "paranoid" ve "basit" tipleri ekleyerek, hepsini "dementia praecox" tanısı altında toplamıştır. Kraepelin

bugün de semptomları ayırmada kullandığımız pozitif ve negatif belirtileri ilk kez kavramsallaştırmıştır(43).

1911 yılında Bleuler eşlik ettiği düşünülen zihinsel süreçleri tanımlayan ilk bilim insanı olmuş, düşünce ve duygulanımdaki bölünmenin hastalığın temel görünümü olduğunu belirterek; schizen ve pheren kelimelerinin birleşimi olan ve zihin bölünmesi anlamına gelen “şizofreni” terimini önermiştir. Hastalığın birincil belirtilerini; otizm, duygulanım bozukluğu, çağrışım bozukluğu, ambivalans (4-A belirtisi) olarak, ikincil belirtilerini sanrı ve varsanılar olarak değerlendirmiş bu belirtilerin tanı konulması için patognomonik olduğunu savunmuştur. Ayrıca Kraepelinden farklı olarak hastalığın erken yaşta başlamasının ve yıkım ile sonuçlanmasının gerekli olmadığı belirtmiştir(44).

20. yüzyıla gelindiğinde Kurt Schneider şizofrenide sık görülen belirtileri, birinci sıra belirtiler olarak tanımlamıştır, tanı için bu belirtilere öncelik vermiştir. “Schneiderian belirtiler” kavramı, DSM-III’e kadar önemli izler bırakmıştır(39). Bu belirtiler aralarında tartışan sesler duyma, işitilebilen düşünceler, davranışları üzerinde yorum yapan sesler duyma, sanrısız algılama, düşünce yayılması ve yayınlanması, somatik edilgenlik deneyimleri ve düşünce yoksulluğu olarak bilinmektedir(45).

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952’de yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-I’de şizofreni hastalığını "şizofrenik reaksiyonlar" şeklinde tanımlanmış,1968 yılında yayımlanan DSM-II’de "reaksiyon" terimi kaldırmış ve "şizofrenik bozukluklar" şeklinde sınıflandırılmıştır. DSM- III ile birlikte şizofreniye eşlik ettiği düşünülen zihinsel süreçler konusundaki tartışmalı çıkarımlar ve düşünce bozukluğu, otizm, ambivalans gibi tanı ölçütleri hariç tutularak, tanımlayıcı düzeyde sınırlı bir şizofreni kavramı ön plana çıkmıştır(46). 1994 tarihinde yayımlanan DSM-IV’de şizofreni hastalığı, tanı kriterleri netleştirilmeye çalışılmış olup, "Şizofreni ve Diğer Psikotik bozukluklar" başlığı altına alınmıştır. DSM-IV ile birlikte şizofreni tanı ölçütlerine negatif belirtilere de yer verilmiştir. 2013’ te yayımlanan DSM-5 ile birlikte "Şizofreni spektrum ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında ‘şizofreni spektrumu’ tanımlanmıştır. Şizofreninin alt tiplerinin tanımlanması iç geçerliliğinin olmaması gerekçesiyle,

kaldırılarak; farklılaşmamış, paranoid, dezorganize, rezidüel, katatonik alt tipleri DSM'den çıkarılmıştır. A tanı kriterlerinden iki maddenin en az birinin “sanrı, varsanı ya da dezorganize konuşma” olma gerekliliği eklenmiştir.

APA'nın benimsediği sınıflandırma sistemi DSM-5 (2013), “şizofreni spektrumu” kavramını, Dünya Sağlık Örgütü' nün benimsediği International Classification of Diseases (ICD)' nin yeni yayımlanan versiyonu ICD-11 (2022) ise “şizofreni ve diğer primer psikotik bozukluklar” kavramını içermektedir(47).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Şizofreni hastalığının görülme yaygınlığının dünya çapında yaklaşık olarak %1 olduğu düşünülmektedir ancak kentleşme ve göç bölgesel dağılımdaki eşitsizlikler nedeniyle yaygınlık oranlarında farklılıklar bulunmaktadır. Şizofreni yaygınlığına ilişkin en detaylı çalışma Finlandiya'da yapılmış ve oran %0.87 olarak bulunmuştur(48). Türkiye'de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmada şizofreni yaygınlık ortalaması 8.9/1000 olarak görece yüksek saptanmıştır(49).

Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu (insidans) ise 0.11- 0.7 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir. Nokta yaygınlığı, %0.21-0.7 arasında değişmektedir(50).

Erkeklerde yaşam boyu yaygınlığının 1.4/1 oranında kadınlardan daha fazla olduğu bildirilmektedir(51). Türkiye'de şizofreni yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.5/1 olarak bildirilmiştir(52). Hastalığın en sık ortaya çıktığı yaş genellikle erkekler için 15-25 yaşları arası, kadınlar için 25-35 yaşları arası olarak bildirilmiştir(53). Kadınların hastalık başlangıç yaşı menopoz öncesi dönemde ikinci bir zirve yaparak bimodal dağılım göstermektedir(54). 40 yaş sonrası hastalığın başlaması durumunda, geç başlangıçlı şizofreni 60 yaş sonrası başlaması durumunda çok geç başlangıçlı şizofreni tanımlaması kullanılmaktadır(55).

Şizofreni hastalarında metabolik, nörolojik ve anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk, alkol madde kullanım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklarının sıklığının arttığı bildirilmektedir. Şizofreni hastalarında yaşam süresi genel toplumdan %20 daha kısa olduğu bildirilmektedir. Şizofreni hastalarında erken ölümlerin en sık nedeni intihar ve kalp damar hastalıklarıdır(56).

Şizofreni, Dünya sağlık örgütü tarafından 1990 yılında yapılan global hastalık yükü çalışmasında en fazla yeti yitimine yol açan on hastalık arasında bulunmaktadır. 2010 yılında çalışmanın tekrarlanmasıyla en fazla yeti yitimine neden olan hastalık grubu olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları grubu altında yeti yitimi açısından ilk sırada şizofreni yer almaktadır(57).

2.1.4. Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri

Günümüzde şizofreninin oluş mekanizmasını açıklamaya yönelik genetik, nörokimyasal ve nörogörüntüleme çalışmalardan güçlü kanıtlar elde edilse de, şizofreni etiolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreni genetik ve çevresel faktörleri içeren multifaktöriyel etiolojisi olan bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisi açıklamaya yönelik birçok hipotez bulunmaktadır(58).

2.1.4.1. Stres Yatkınlık Modeli

Şizofreninin, erken beyin gelişimini etkileyen genetik ve çevresel risk faktörleri ile yatkınlık oluşmasıyla, ileri yaşlarda yaşanan stresli yaşam olaylarının karmaşık etkileşimin sonucu olduğu varsayılmaktadır. Yatkınlığın ya da stresin çevresel veya biyolojik olabileceği veya her ikisinin birlikte bulunabileceği; biyolojik altyapının, psikososyal stres, ilaç kötüye kullanımı ve travma gibi epigenetik faktörlerle de şekillenebileceği düşünülmektedir(59).

2.1.4.2. Genetik Etkenler

Şizofrenide genetik yatkınlığın olduğu çok eski yıllardan beri dikkati çeken bir durumdur. Başlangıçta bu konuda aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları yapılmış, şizofreni etiolojisinde genetik yatkınlığın rolü ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir(60). Yapılan epidemiyolojik ve genetik aile çalışmalarında, en çok risk artışı birinci derece akrabalarda psikozun bulunmasıdır, paylaşılan gen sayısı arttıkça riskin arttığı düşünülmektedir. Ebeveynlerinden birinde şizofreni hastalığı olması durumunda çocuklarda %12, her iki ebeveyni şizofreni olması durumunda çocuklarda %40, ikiz olmayan kardeşlerde %8, dizigot ikizlerde %12, monozigot ikizlerde %47 olarak belirlenmiştir. Üçüncü derece akrabalarında şizofreni hastalığı bulunanlarda sıklığın %2 olduğu gözlenmiştir(61). Bunun yanı sıra birinci derece akrabalarda

psikotik bozukluk dışı bir psikiyatrik hastalık bulunması da şizofreni riskini 2-3 kat artırmaktadır(62). En önemli risk artışı bipolar affektif bozukluk varlığında ortaya çıkmaktadır(63). Biyolojik ailesinde şizofreni tanısı olan evlat edinilmiş çocuklarda şizofreni görülme riskinin, biyolojik ailelerinde şizofreni hastalığı olmayan evlat edinilmiş çocuklardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir(64).

Şizofreni etiolojisinde genetik etkenlerin risk faktörlerinden olduğu anlaşılmasına rağmen genetik geçişin nasıl ve hangi mekanizmalarla gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir. Günümüzde yapılan moleküler genetik çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda disbindin ve nöroregülin1, DISC1, Alfa-7- nikotinik reseptör, D-amino acid oxidase activator, Regulator of G protein signaling 4, Katekol-O-metil transferaz genleri ile şizofreni arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir(65). 1q, 5q, 6p, 6p24-22, 8p, 8p22-21, 10p, 13q, 15q, 22q, 22q11-12 kromozomları ile şizofreni arasında bağlantıları inceleyen çalışmaların devam ettiği bilinmektedir (66).

Hastalığın genetik temellerini anlamak için çalışmalarda kullanılan bir diğer yöntem kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasıdır. Özellikle sporadik vakalarda bilgiler vermektedir(67). 3391 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların yalnız %1'inde kopya sayısı değişikliği saptanmıştır. 1q21.1 ve 15q13.3 delesyonlarının en sık izlenen değişiklikler olduğu belirtilmiştir(68).

2.1.4.3. Çevresel Etkenler

Stresli yaşam olayları, göç, doğum mevsimi, kentsel yaşam, perinatal komplikasyonlar, madde kullanımı şizofreni etiolojisinde rol oynayan çevresel etkenler arasında sayılabilir.

Şizofreni kışın ve erken baharda doğanlarda; yazın ve geç baharda doğanlara oranla daha sık görülmektedir. Bu epidemiyolojik veriler D vitamini eksikliği ve anne karnında viral enfeksiyon maruziyeti ile açıklanmaktadır(69). Çeşitli enfeksiyonlara doğum öncesi maruz kalma şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk artışının inflamasyon ve anti-inflamatuar yanıt ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Fetüste nöral hücrelerin göçü ve gelişiminin inflamatuvar yanıtta etkilendiği düşünülmektedir(70). Influenza, varicella-zoster, polio virüs, herpes simplex tip 2 virüsü, kızamık virüsü, Borna virüs şizofreni ile ilişkisi olduğu düşünülen viral etkenlerdir. 1957'deki tip A2

grip salgını sırasında Helsinki'de fetüs olan tüm bireylerin psikiyatrik hastane teşhislerini inceleyen bir çalışmada fetal gelişimlerinin ikinci trimesterinde viral salgına maruz kalanların şizofreni tanısıyla bir psikiyatri hastanesine yatırılma riski yüksek olduğu gözlenmiştir(71).

Obstetrik komplikasyonlar şizofreni tanılı hastaların öykülerinde hastaların sağlıklı kardeşlerine ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla bildirilmiştir. Bu nedenle etiolojide yeri olabileceği düşünülmektedir. Kanama, Rh uyumsuzluğu, preeklampsi, diyabet gibi gebelik komplikasyonları; konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlığı, kısa baş çevresi gibi fetal gelişim bozuklukları; asfiksi, acil sezeryan, rahim atonisi bu komplikasyonlar arasında sayılabilir(72).

1944-1995 Hollanda Açlık Kışı ve 1959-1961 Çin kıtlıklarından elde edilen kanıtlar doğrultusunda, kıtlık sırasında hamile kalanların çocuklarının, yetişkin yaşamlarında şizofreni geliştirme riskinin iki kat arttığını gösterilmiştir. Bununla birlikte maternal nutrisyonel faktörlerin de patogeneze etkili olduğuna işaret edilmiştir(73). Maternal stres ile çocukta şizofreni gelişme riskinin arttığına ilişkin kanıtlar vardır(74). 2008 yılında yapılan bir çalışmada gebelikte ilk üç aylık dönemde yakın kaybı yaşayan annelerin çocuklarında şizofreni riskinde artış saptanmıştır(75). Bunun yanında anne karnında maruz kalınan nikotinin ve yüksek alkolün de çocukta şizofreni riskini arttırdığı saptanmıştır(76).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ileri baba yaşının da etiolojide rolü olduğu vurgulanmıştır. Bu durumun artan yaşla birlikte kromozomal anormallikler ve yaşanan germ hücrelerindeki 'de novo' mutasyonlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir(77).

Kırsal ve kentsel yaşamda şizofreni yaygınlığını araştıran 10 çalışmanın ortak değerlendirmesinde, şizofreninin kentsel alanlarda 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir(78).

Şizofreni ve sosyoekonomik durum arasındaki ilişkiyi inceleyen 30 çalışmadan elde edilen veriler ışığında düşük sosyoekonomik durumun, şizofreni görülme riskini artırdığı bulunmuştur. Bu durumu açıklamaya yönelik iki farklı hipotez öne sürülmektedir. Bunlardan birisi, stresli yaşam olayları şizofreni riskini artırdığı bir diğeri ise şizofreni hastalığının, bireyin sosyal ve iş yaşamındaki işlevselliğini bozması

nedeniyle şizofreni hastalarının sosyoekonomik olarak daha düşük sınıfa inmelerine neden olduğudur(79).

Göçmenlerde göç ettikleri ve köken aldıkları ülkeye göre şizofreni riskinin arttığını bu artışın ilk kuşak göçmenlerde 2.7 kat, ikinci kuşak göçmenlerde 4.5 kat olduğu son dönemde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yalıtılmışlık ve ayrımcılığın dopamin duyarlılaşmasına neden olarak, bilişsel süreçlerde bozulma ve psikotik belirtilerin oluşmasına yatkınlık oluşturduğu düşünülmüştür. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde maruz kalınan bu tarz etmenler, ikinci kuşak göçmenlerde birinci kuşak göçmenlere göre daha çok risk artışı olmasını açıklayabilir(80).

Erken dönemde kannabis kullanımının, şizofreni riskini iki kat yükselttiği ve kötü prognoz ile ilişkilendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır(81). Amfetamin yapısındaki moleküller dopamin salınımı artırarak psikoza neden olabilmektedir(82). Halüsinojenler ve ketamin gibi moleküllerin de şizofreni etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Hatta ketaminin bu etkileri şizofreni patofizyolojisinde glutamat ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör hipotezinin oluşmasına aracılık etmiştir(83).

Travma ve psikoz ilişkisini ele alan Scott ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Travma Sonrası Stres Bozukluğu gelişmediği bilinen hastalarda da travmatik deneyimlerin dissosiyatif yaşantılar, sanrılar, varsanılar gibi psikotik bulgulara yatkınlığı arttırdığı belirtilmiştir(84).

2.1.4.4. Nörogelişimsel Kuramlar

Şizofrenide kalıtsal ve erken gelişimsel faktörlerin birlikteliği ile merkezi sinir sisteminde nörogelişimsel anomaliler veya defektler meydana geldiği; bunların latent bir süre sonrası ergenlik ya da erken erişkinlik döneminde sinyal iletimi ve nöral devrelerde anormalliklere yol açarak şizofreni hastalığının oluşmasına neden olduğunu savunan kuramdır. Postmortem çalışmalarda olağan dışı hücre göçü ve diğer olağan dışı gelişim belirteçlerinin olması şizofreninin nörogelişimsel varsayımını desteklemektedir.

İki vuruşlu nörogelişimsel teoriye göre genetik yatkınlığı olan kişilerde prenatal dönem veya erken yaşam dönemlerinde maruz kalınan stres, enfeksiyon gibi hipotalamo-pituiter-adrenal aksta (HPA) değişikliğe ve mikroglia aktivasyonuna

sebebe olan çevresel faktörler, gelişimsel beyin anomalilerine neden olur buna ilk vuruş denir. Puberte, postpartum periyod gibi endojen değişiklikler veya enfeksiyon gibi çevresel etkenler sonucu ikinci vuruş gelişir böylece beyinde nöronal devrelerde oluşan anormallikler nedeniyle psikoz gelişir(85). Psikotik belirtilerin neden latent dönem sonrası 20'li yaşlarda başladığı tam olarak bilinmemekle birlikte sinaptik budanma denilen prenatal dönemde başlayan çok sayıda sinaptik bağlantının nörogelişim basamaklarına göre azaltılması işleminin buna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu işlem hatalı sinaptik bağlantıları azaltmayı amaçlamaktadır. Şizofreni hastalarında sinaptik budanma işleminin normalden fazla olduğu ve ergenlik döneminde sinaptik budanmanın belirli bir eşiğin üstünde olmasının psikoza başlatabileceği öne sürülmüştür(86).

2.1.4.5. Nörodejenerasyon Kuramı

Nöropatolojik incelemeler şizofreninin nörogelişimsel bir süreç mi yoksa nörodejeneratif bir süreç ile mi ilgili olduğu konusunda çelişkili bulgular vermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nörodejeneratif bir süreç olduğunu gösteren gliosis tespit edilmiş olsa da çalışmaların çoğunda gliosis gösterilememiştir. Ancak erken gelişim döneminde programlanmış hücre ölümünde gliosis görülmeyebilir. Bilinen diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı bir seyri olduğu düşünülse de şizofreninin nörodejeneratif hastalıkların bazı bulgularını taşıdığı bildirilmektedir. Negatif belirtilerin hastalığın ileri evrelerinde baskın olması, tedavisiz kalman sürenin uzun olmasının prognoz üzerine olumsuz etkilerinin olması nörodejeneratif sürecin varlığına işaret etmektedir(87). Ayrıca NMDA reseptörlerinin işlevinde azalma, oksidatif stres düzeneklerinde bozulma ile hücre membran yapısındaki bozulmaları içeren patofizyolojik süreçler, egzitotoksikite, pramidal nöronların GABA interferonları tarafından inhibisyonunda azalma, dopamin aracılığı ile nörokimyasal duyarlılıkta artış da nörodejenerasyon kuramı içinde yer almaktadır(88).

2.1.4.6. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar

Şizofreni hastalarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ventriküllerin daha geniş beyin hacminin daha küçük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca talamus ve hipokampus hacminin küçüldüğü, globus pallidus hacminin arttığı

bulunmuştur. Ancak görüntüleme çalışmaları şizofreni hastalarında patolojiden sorumlu özgül bir bozukluk göstermediği için tanısal amaçlı kullanılmamaktadır(89). Fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) çalışmalarında kortiko-serebellar-striatal-talamik döngüde patoloji olduğu gözlenmiştir(90). Şizofreni ile ilgili bir diğer fMRI bulgusu ise sol dorsolateral prefrontal korteks etkinliğinde azalmadır(91). Pozitron Emisyon Tomografi(PET) ve Tek foton emisyon tomografi (SPECT) ile işlevselliği değerlendiren çalışmalarda özellikle frontal ve temporal alanında metabolik düzensizliklerin olduğu ve kanlanmanın azaldığı, negatif belirtiler ön planda olan hastalarda kanlanmadaki azalmanın daha yoğun olduğuna dair bulgular mevcuttur(92).

2.1.4.7. İnflamasyon

Şizofreni patogenezini açıklamaya yönelik çalışmalarda inflamasyonun rolü ve inflamatuvar biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik değeri incelenmiş, etiolojide kronik bir inflamasyon sürecinin rol oynadığı öne sürülmüştür(93). Gelişimsel dönemde olan patolojik immün yanıtlar nörometabolik, nörogelişimsel ve nöroendokrin yolları etkiler ve şizofreni gelişimi için yatkınlık oluşturabilir(50). Şizofreni hastaları ve 1. derece yakınlarında otoimmün hastalık prevalansı yüksek bulunması bunu destekler niteliktedir(94). Sitokinler merkezi sinir sistemindeki aktive makrofajlar ve mikrogial hücrelerden salgılanırlar. Sitokinler, proinflamatuvar (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ); anti-inflamatuvar (IL-4, IL-10, IL-17) ve regülatör sitokinler (TGF- β , IL-27 ve IL-6) şeklinde tanımlanmaktadır(50). İlaç kullanmayan veya kısa süre tedavi gören ilk atak şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalarda periferik IL-6, IL-1 β ve TNF- α ve IL-8 aktivite artışı gösterilmiştir(95). Şizofrenide periferik proinflamatuvar aktivite artışına karşılık, antiinflamatuvar yanıtın da arttığı gösterilmiştir(96). Periferde sIL-2R, sIL-1RA düzeylerindeki artış da bunu destekler niteliktedir(95).

2.1.4.8. Biyokimyasal Faktörler

Şizofreni etiolojisinde dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat, GABA, asetilkolin gibi nörotransmitterlerin yer aldığı kabul edilmektedir.

2.1.4.8.1. Dopamin

Şizofreni etiolojisinde en çok incelenen nörotransmitterlerin başında gelen dopamin; tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ile oluşan DOPA' nın dekarboksilaz enzimi ile reaksiyonundan sentezlenen monoamindir. Nöron içinde monoamin oksidaz-A (MAO-A) veya monoamin oksidaz-B (MAO-B) ile nöron dışında katekol-o-metil transfraz (COMT) ile yıkılır. Amfetamin, metilfenidat, L-dopa, kokain gibi dopaminerjik sistemi aktive eden ilaçların şizofrenidekine benzer psikotik belirtileri oluşturması, dopaminerjik reseptörleri bloke eden ilaçların şizofreni belirtilerini azaltabilmesi dopamin hipotezinin temelini oluşturmaktadır(97). Beyindeki dopamin yollarından biri olan mezolimbik yolaktaki artmış dopaminerjik aktivitenin şizofrenin pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu, öte yandan mezokortikal dopamin yolağında azalmış dopaminerjik aktivitenin hastalardaki bilişsel ve affektif belirtilere yol açtığı düşünülmektedir(98). D2, D3, D4 reseptörlerinde duyarlılık artışı ve aşırı uyarılma pozitif semptomlara, D1 ve D5 reseptörlerinde işlev bozukluğu ve uyarım azalmasının da negatif belirtiler ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (97).

2.1.4.8.2. Serotonin

Serotonin agonizması yapan fenfluramin, liserjik asit dietilamid (LSD) ve m-klorofenilpiperazinin varsanı gibi şizofreni benzeri belirtilere neden olurken, şizofreni hastalarında da belirtileri alevlendirebilmektedirler. Serotonerjik halusinojenlerin varsanımlar, formal düşünce bozukluğu, dikkatte azalma gibi belirtilere neden olması serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki rolünü kanıtlar niteliktedir. Dopamin ve serotonin sistemi arasındaki karşılıklı etkileşimin şizofreni patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. 5-HT2A antagonist ve 5-HT1A agonist özelliği olan antipsikotikler striatumda dopamin salınmasını artırarak ekstrapiramidal belirtileri azaltır. Aynı zamanda serotonerjik iletiminin azalmasının prefrontal dopamin miktarını arttırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir(41).

2.1.4.8.3. Glutamat

Glutamat öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonlar ile somatosensoryal, motor ve otonomik işlevlerin modülasyonunu yapan, iyonotropik ve metabotropik

reseptörler üzerinden etkisini gösteren MSS (merkezi sinir sistemi)'inde uyarıcı rol oynayan nörotransmitterdir. Glutamatın iyonotropik reseptörleri NMDA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA), kainat reseptörleridir(99). Şizofreninin patogeneğinde dopaminerjik nörotransmisyonunda disregülasyon dışında NMDA hipofonksiyonu olduğu düşünülmektedir(100). NMDA antagonisti olan ketamin ve fensiklidin ile şizofreni belirtilerine benzer belirtilerinin oluştuğunun ya da psikotik belirtilerin alevlendiğinin görülmesi ile şizofrenide glutaminerjik sistemin etkili olabileceği desteklenmiştir(101). Şizofrenide glutamat varsayımının dikkat çekici yanı NMDA antagonizması ile bilişsel, negatif ve affektif belirtilerin de oluşturulabilmesidir(102).

Glutamat gelişimin erken döneminde sinaps oluşumu, sinaptik yapıları güçlendirmeyi sağlamaktadır. Azalan glutamat seviyesi veya NMDA reseptör hipofonksiyonunun sinaptik yapılarda bozulma ile birlikte nöronal devrelerde bozulmaya neden olduğu ve nörogelişimsel hastalıkların patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir. Ergenlik döneminde ve erken erişkinlikte hastalığın belirginleşmesinin çok sayıda sinaptik bağlantının kaybolmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glutamat sisteminin, nörotoksitite ve nöroplastisitedeki rolü düşünüldüğünde şizofreninin etiolojinde yer alması şaşırtıcı değildir(103).

2.1.4.8.4. GABA

GABA beyinde ana inhibitör nörotransmitterdir. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) tarafından sentezlenir(104). Şizofreni hastalarının dahil edildiği postmortem çalışmalarda en sık tekrarlanan bulgulardan biri; GAD67 mRNA ve protein sentezindeki azalmadır. Şizofrenide prefrontal kortekste GABA nöronlarında azalma, GABA-A reseptör sayısında artma olduğu bu durumun piramidal nöronlarda glutamat salınımını inhibe ederek kortikal fonksiyonlarda kayba yol açtığı düşünülmüştür(105). GABA'erjik sistemin disfonksiyonu dopaminerjik ve glutamaterjik nöronlarda disfonksiyona neden olarak subkortikal dopamin hiperaktivitesi ve şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir(106).

2.1.4.8.5. Norepinefrin

Yakın dönem çalışmalarda dopamin-nöradrenalin hipotezi, yalnızca dopamin düzensizliğiyle açıklanamayan semptomları açıklamak için öne sürülmüştür. Özellikle paranoid hezeyanların baskın olduğu şizofreni hastalarında noradrenalin düzeyinin beyin omurilik sıvısında yüksek olduğu görülmüştür. Noradrenarjik sistemdeki anormalliklerin dopamin üzerinde regülasyonu sağlayarak, şizofreni hastalarında relapsları arttırdığı gösterilmiştir(107).

2.1.4.8.6. Asetilkolin ve Nikotin

Sigara içen şizofreni hastalarında negatif belirtiler ve ilaç yan etkilerinin azaldığının gözlemlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda a7 nöronal nikotinic reseptör geninin şizofreni patofizyolojisinde yer aldığı bulunmuş ve bu gen şizofrenide duyuusal ve bilişsel fonksiyonlarda anormallikle ilişkilendirilmiştir(108).

2.1.4.8.7. Östrojen

Cinsiyet farklılığı açısından şizofreni hastaları incelendiğinde, kadınlarda hastalığın erkeklere göre 4 yıl daha geç başlaması, menopozal dönemle birlikte hastalığın 2. pik yapması, daha az hastane yatışı, kadınlarda ön planda pozitif ve afektif belirtiler görülmesi ve daha iyi bir prognoz göstermesi östrojen hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur(109).

2.1.4.9. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aks

Psikososyal stres maruziyeti ile şizofreni arasında bir bağlantı bulunmuştur. HPA hormonal olaylar zincirinin yöneticisi olarak strese biyolojik yanıtın düzenlenmesine ve beyindeki düzenleyici geri-bildirim inhibisyonunu sağlar. Hipotalamus strese yanıt olarak Kortikotropin Salıverici Hormon (CRH) salgılanmasını sağlar. CRH hipofizden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını başlatır ve aynı zamanda böbreküstü bezlerinden glukokortikoid salgılanmasını sağlar. Kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi, hücre metabolizması ve beyin işlevleri glukokortikoidler tarafından düzenlenir. Kortizol en önemli glukokortikoiddir. Kortizol, insanların sinir sisteminin uyarılabilirliğini değiştirir ve stres yanıtının diğer yönlerini senkronize eder. Sürekli olarak yüksek

kortizol seviyeleri nörotoksik etkileri ile hipokampusu etkileyerek nöroenezin baskılanmasına neden olur. Hipokampusteki bu hasarın şizofrenide bilişsel süreçlerdeki bozulmanın nedenleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir(110).

Oksitosin HPA aks aktivasyonunu birkaç basamakta inhibe eder. Nitrik oksit (NO) CRH, vazopressin ve oksitosin salınımı inhibe etmektedir. Şizofreni hastalarında NO seviyesi oldukça düşüktür ve bu düşüklük HPA'nın aşırı çalışmasına neden olur(111).

2.1.4.10. Psikanalitik Yaklaşım

Psikanalitik kurama göre, çocukluğun erken dönemlerinde libidonun çocuğun kendi benliğinde ve bedeninde tutulmasına birincil narsisizm denir. Büyüdükçe ve çevre ile ilişkiler arttıkça libido gittikçe çevredeki nesnelere aktarılır. Böylece nesne ilişkileri gelişir. Çevredeki nesnelere yatırılan ilgi, bağlılık ve sevgiye nesne libidosu denilmektedir. Fakat her zaman bir miktar birincil narsisizm durumu da kalır. Yani kişi kendisini de sever ancak bu nesne ilişkilerinin gelişmesine engel değildir. Şizofrenide nesne libidosu tekrar kendi bedenine ve benliğe çekilir. Böylece kişinin dış dünya ile ilişkileri azalır. Bu durumun şizofreni hastalarının kendi bedenleri ile aşırı uğrası otizm gibi belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak şizofreni psikopatolojisinde psikanalitik görüşün yeri günümüzde gittikçe zayıflamaktadır(41).

2.1.5. Klinik Özellikler

Kimi şizofreni hastalarında aylar kiminde yıllar önce başlayan, çoğunlukla ailesi ve çevresi tarafından tarif edilen ilgisizlik, dalgınlık, takıntılar, ilişkilerde azalma, iş ya da okul başarısında gerileme gibi prodromal belirtiler görülebilir. Şizofreni, düşünce, algı ve bilişsel işlevlerde bozulmalar, duygulanımda kısıtlılık, apati, devinim bozuklukları, istemli eylem ve istençte azalma ve ilişki kurmada güçlük gibi geniş belirtilere ve bulgulara sahiptir. Bu belirti ve bulgular hastalar arasında heterojenite göstermektedir(112).

Şizofreni hastalarında duygulanımda umursamazlık, tepkisizlik ve küntleşme görülür. Psikotik belirtiler sonrası çökkünlük ve uygunsuz duygulanım da görülebilir(113).

Şizofreni hastalarında tüm duyu organları ile ilgili algı bozuklukları (görme, tat, koku, dokunma, işitme) görülebilir. En yaygın görülen algı bozukluğu işitsel varsanılardır. Bunlar bazen kendi aralarında konuşan, emirler veren bazen de hasta hakkında yorum yapan varsanılardır. İlüzyonlar, depersonalizasyon ve derealizasyon da diğer algı kusurları arasında sayılabilir(113).

Düşünce içeriğinde sanrılar veya aşırı değer verilmiş düşünceler bulunabilir. En sık perseküsyon sanrıları görülür. Referans, kıskançlık, büyüklük, günahkarlık/suçluluk, düşünce okunması/yayınlanması/sokulması/çekilmesi, kontrol edilme sanrıları görülebilir. Düşünce sürecinde, düşünce içeriğinin fakirleşmesi ya da konuşma hızı ve miktarının artması, baskılı konuşma, çevresel ve teğetsel konuşma, raydan çıkma, enkoherans düşünce blokları, neolojizm, ekolali, palipali, klang çağrışım, verbijerasyon görülebilir(114).

Şizofreni hastalarında apati, istekli eylemin azlığı (avolisyon) ve toplumdan çekilme en sık görülen devinim kusurlarıdır. Psikotik belirtilerle ya da dürtü kontrol sorunları nedeniyle taşkınlık da görülebilen diğer davranış sorunları arasında sayılabilir(113).

Şizofreni hastalarında görülen bir diğer belirti kümesi bilişsel fonksiyonlardaki bozulmadır. Bu konuya ayrı bir başlık halinde daha ayrıntılı değinilecektir.

2.1.6. Tanı Ölçütleri

Şizofreni tanısı etiyolojisinin net olmaması, laboratuvar ya da görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulguların tanı koyulmasına yardımcı olmaması nedeniyle klinik muayene bulgularıyla konulmaktadır. Bu bağlamda pratikte en sık kullanılan tanılama ICD-11 ve DSM-5 kullanılmaktadır. Özgüllük ve duyarlılığı daha fazla olan DSM-5 tanılama sistemine değinilecektir.

DSM-5 Tanı Kriterleri

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

- 1.Sanrılar,
- 2.Varsanılar,
- 3.Darmadağın konuşma,
- 4.İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı,
- 5.Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, 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 süre giden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde 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 yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da
- 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygu durum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en 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 konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur.

2.1.7. Prognoz

Şizofreni genellikle akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Şizofreninin gidişine yönelik yapılan çalışmalar, uzun izlemin yapılamaması, tanı ölçütlerinin zaman içinde değişmesi, uzlaşmış genel bir iyileşme tanımının olmayışı gibi nedenlerle çelişkili sonuçlar vermektedir(115).

Shepherd ve ark. tarafından yapılan 5 yıllık izlem çalışmasında hastaların %16'sının bir atak sonrası 5 yıl içerisinde tekrar atak geçirmediği, %30'unun arada iyilik halinin olduğu ataklarla seyrettiği, hastaların %9'unda ilk ataktan sonra iyilik hali sağlanamadığı ve hastaların %43'ünde ise her seferinde daha da şiddetlenen belirtilerle giden epizodik seyir izlendiği bildirilmiştir(116). Şizofrenide tedavi ile belirtilerinde belirgin gerileme olan olgular da dâhil olmak üzere olguların yaklaşık olarak %35-40'ının ilk yıl, %70'inin ise beş yıl içinde ikinci bir atak geçirdiği gözlenmiştir. Tanı konduktan sonraki 5 yıl içerisindeki bulgular genellikle hastalığın gidişi hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik atak, hastanın işlevselliğinde daha fazla azalmaya neden olur. Hastaların çoğunda 5-10 yıllık kritik sürecinin sonrasında akut alevlenme daha nadirdir. Zamanla pozitif belirtilerinin şiddeti azalma eğilimi gösterirken, işlevsellikte azalmaya neden olan negatif belirtiler ön plana geçebilir(117).

Kadın cinsiyet, evli olmak, premorbid kişiliğinin sağlıklı olması, hastanın prenatal komplikasyon öyküsünün bulunmaması, zeka düzeyinin normal olması, ailede duygudurum bozukluğunun olması, ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması, geç başlangıç yaşı, hastalığın akut biçimde başlaması, başlatıcı etmenleri arasında stres etkenlerinin olması, sanrı ve halüsinasyonların baskın olması, negatif ve bilişsel belirtilerinin bulunmaması, tedaviye erken başlanması, sosyo-ekonomik durumunun orta yada yüksek olması, sosyal ve ailesel desteğinin iyi olması gibi etmenler hastalığın olumlu prognoz göstergeleri olarak kabul görmektedir(118).

Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması, belirtilerin sinsi ve yavaş başlaması, hastalık öncesi kişiliğin şizoid yada şizotipal oluşu, negatif belirtilerin baskın olması, ailede şizofreni öyküsü, ek psikiyatrik tanılarının olması, obsesif kompulsif belirtilerin varlığı, alkol-madde kullanımının olması, hastanede yatış sayısı ve süresinin çok oluşu, tedaviye geç başlanması gibi etmenlerde hastalığın olumsuz gidiş göstergeleri olarak kabul edilmektedir(118).

2.1.8. Tedavi

Şizofreni tedavisinde hastalık belirtilerin giderilmesinin yanı sıra hastanın psikososyal uyumunun artırılması ve yeti yitiminin azaltılması da hedeflenmektedir. Önceleri hastalardaki pozitif psikotik belirtilerin azaltılmasının tedavide yeterli olduğu düşünülürken, bugün negatif belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki bozulmaların da tedavide yer alması gerektiği düşünülmektedir.

Tedavide ilk sırada yer olan farmakolojik yaklaşımlar, 1952 yılında klorpromazinin antipsikotik etkinliğinin keşfi ile başlamıştır. Bunu takiben günümüzde de sıkça kullanılan haloperidol kullanıma girmiştir. Tedavide kullanılan antipsikotik ilaçlar temel olarak dopamin, serotonin, noradrenalin, asetilkolin gibi nörotransmitterleri düzenleyerek etki etmektedir. Zamanla antipsikotikler etki mekanizması ve yan etki profillerine göre tipik (klasik) ve atipik (ikinci kuşak) şeklinde sınıflandırılmışlardır. Birinci kuşak antipsikotiklerin etki gücü D2 reseptörler afiniteleri ile ilişkilidir. Yapılan görüntüleme çalışmalarında D2 reseptörlerinin yaklaşık % 80'ini kapladıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak tipik antipsikotiklerin pozitif belirtiler üzerine belirgin etkili olduğu bilinmesine karşın, ekstrapiramidal yan etkilere yol açması, negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler üzerine etkilerinin zayıf olması kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle pozitif belirtiler üzerine etkili oldukları gibi negatif, affektif ve bilişsel belirtiler üzerine de etkili oldukları çalışmalarda bildirilen ikinci kuşak antipsikotikler kullanılmaya başlanmıştır. Atipik antipsikotikler daha az parkinson benzeri belirtilere (dişli çark rijiditesi, bradikinezi, akinezi, akatizi ve akut distonik reaksiyon) neden olur ve tardif diskinezi için de daha az risk taşımaktadırlar ancak metabolik yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır(119).

Son yıllarda muskarinik asetilkolin reseptörü, fosfodiesteraz sistemi, nörokinin reseptörü, GlyT1 ve oksitosin reseptörlerinin şizofreni tedavisine yönelik potansiyel terapötik bileşikler olduğu yönündeki kanıtlar artmaktadır(120). NMDAR'ın NR1 alt biriminde bulunan glisin bağlanma bölgesini etkileyerek reseptörün aktivasyonunu sağlayan glisinin reseptöre erişimini artıran maddeler, varsayımsal olarak nöroplastisiteyi geliştirebilir. Bu nöroplastik süreçlerin daha yüksek etkinliği, şizofreni seyrinde görülen bilişsel bozulmalardan ve negatif belirtilerden koruma sağlayabilir. N-metilglisin (sarkozin) dahil olmak üzere birçok ilacın şizofreni tedavisinde klinik etkinliğine dair kanıtlar artmaktadır(121). Şizofreni hastalarında bilişsel esneklik defisitlerinin giderilmesinde fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü olan roflumilast'ın etkilerini araştıran bir çalışmada bilişsel esneklik eksikliklerinin iyileştirilmesinde umut vaat ettiği bildirilmiştir(122). Tüm bu olası farmakolojik tedavi yaklaşımlarının şizofreni tedavisindeki yerini netleştirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farmakolojik tedavilerin yanı sıra; ilaç tedavisinde yanıt alınamayan, yan etkileri nedeniyle ilaç tedavisi kullanamayan, katatoni belirtileri olan şizofreni hastalarında uygulanabilecek bir diğer tedavi seçeneği Elektro-Konvülsif Terapi (EKT) olarak görülmektedir. Son çalışmalar ile klozapine kısmen yanıt veren veya klozapine dirençli olguların klozapine EKT'nin eklenmesi ile tedavi başarısının arttığı düşünülmektedir(123).

Şizofreni tedavisinde farmakoterapi ve EKT'ye ek olarak kişiler arası iletişim sorunları ve sorun çözme becerilerini geliştirmek, hastalığa ait erken uyarı işaretlerini tanımak, tedavi uyumunu arttırmak, alkol madde kullanımını önlemek gibi alanlarla ilgilenen psikososyal tedavilerin hastalığın belirtilerini kontrol etmede ve tekrarlayıcı hastane yatış oranlarını düşürmede oldukça etkili olduğu bilinmektedir(124).

2.2. ŞİZOFRENİDE NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLAR

2.2.1. Şizofrenide Etkilenen Nörokognitif Fonksiyonlar

Bilişsel fonksiyonlar kabaca dikkat, bellek/çalışma belleği, duysal-motor yetiler, konuşma ve dil becerileri, yürütücü işlevler, görsel mekansal işlevler/ yapılandırma ve algı olarak sınıflandırılabilir. Kişinin uyaranlara esnek, uygun ve

adaptif yanıtlar verebilmesi bu fonksiyonların düzgün sürdürülmesine bağlıdır(125). Şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulma Bleuler zamanından beri bilinmektedir ancak; 1990'lı yıllarda pozitif ve negatif semptomların yanında üçüncü bir semptom kümesi olarak tanımlanmıştır(126). Literatürde şizofreni hastalarında bilişsel alanlarla bozulma ile ilgili değişik veriler olsa da en belirgin bozulmanın dikkat, dil, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler, sözel bellek, çalışma belleği ve görsel-uzamsal yetiler gibi alanlarda olduğu düşünülmektedir(127).

Dikkat bozuklukları şizofreni hastalarında tanımlanan ilk bilişsel bozukluklar arasındadır. Dikkat, bilgi işleme süreçleri için kritik öneme sahiptir. Seçici dikkat; dikkatin çevresel uyarıların yok sayarak, belli uyarılara odaklanma becerisidir. Dikkati sürdürme veya vijilans ise hedef olan ve olmayan uyarıyı ayırt edip, dikkati odaklama ve sürdürme işlevidir. Çalışmalarda vijilansı ölçmek için kullanılan standart test olan Sürekli Performan Test ile şizofreni hastalarında dikkati sürdürme sorunları olduğu gösterilmiştir. Dikkati sürdürme sorunları, hastaların tedavi veya işle ilgili önemli yönergeleri takip etmesini, televizyon izlemek veya kitap okumak gibi günlük aktiviteleri yapmasını zorlaştırmaktadır(128).

Bellek içeriğine göre kabaca ikiye ayrılabilir: Açık (explicit, ifade edilen, declarative) bellek ve örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek. Açık bellek, kabaca "bilgi" ile örtük bellek ise "beceriler" ile ilgilidir. EksPLICIT bellek içinde bulunan semantik bellek, kelimelerin ve anlamının depolanmış olduğu alandır. Ayrıca bu kelimeler ve nesnelere ilişki kurulması görevini de üstlenmiştir. Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve kişisel olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak hatırlanır. Birçok çalışmada şizofreni hastalarında semantik bellek fonksiyonlarında bozulma gösterilmiştir. Semantik bellekteki bozulma özellikle yapısal düşünce bozukluğu gibi bazı psikotik belirtileri açıklamak için iyi bir modeldir. Hastaların özellikle kodlama ve geri çağırma hızlandıracak semantik kodlama stratejilerini kullanmadıkları gösterilmiştir. (129). Sözel bilgileri öğrenme ve hatırlama ile ilgili bellek türü olan sözel bellek incelendiğinde şizofreni hastalarında öğrenmenin akılda tutmadan daha fazla bozulduğu gözlenmiştir. California Sözel Öğrenme Testi ile yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerin ilk denemede 16 kelimedenden 8'ini, şizofreni hastalarının ise 5'ini öğrenebildiği; ardışık beş tekrar sonrası kontrol grubunun en az 13 kelime hatırlarken şizofreni grubunun yalnız 9 kelime

hatırlayabildiği görülmüştür. Bu bulgular ışığında hastaların hem anlık kodlamalarının bozulduğu hem de öğrenme yetilerinin bozulduğu kanısına varılmıştır(130).

İşlem belleği ise muhakeme, öğrenme, anlama gibi birçok alanda önemli bir role sahip olan uyaranları kısa bir süre için canlı tutmaya yarayan kısa süreli bellek işlevidir. Bilginin algısal, duygusal ve bilişsel yönleriyle geçici olarak zihinde tutulabilmesini ve bu sayede davranışın yönlendirilebilmesini sağlayan işlem belleğinin kapasitesi 6-7 bilgi saklayacak kadar sınırlıdır. İşlem belleğinin ölçümünde kullanılacak testler harf-sayı sıralama aritmetik ve sayı menzili ve uzaysal menzil, ileri-geri sayılar, süreli dikkat, 3-7 sürekli performans, iz sürme testleridir. İşlem belleği çeşitli yazarlar tarafından şizofrenideki bilişsel bozulmanın ana bileşenleri arasında sayılmaktadır ve işlem belleğinde bozulma bellek kaydından çok yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili görünmektedir(131).

Kavramsallaştırma, problem çözüme, yaratıcılık, karar verme, zihinsel esneklik, planlama, tepki ketlemesi gibi alanları temsil eden yürütücü işlevler için en çok kullanılan nörobilişsel test Wisconsin Kart Sıralama Testi (WCST) testidir. Şizofreni hastalarının WCST puanları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür(132). Stroop testi kullanılarak yürütücü işlevleri değerlendiren bir başka çalışmada da şizofreni hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük performans göstermiştir(133).

Bilgi işleme hızı şizofreni hastalarında bozulma olduğu düşünülen bir diğer bilişsel fonksiyondur. Wechsler Erişkin Zeka Testi' nde bulunan sayı sembol alt testi bilgi işleme hızının değerlendirildiği alt testtir. Burada her bir numara farklı bir sembole ilişkilidir. Kişinin 90 saniye içinde yapabildiği kadar çok numaralarla sembol ilişkisini kopyalaması istenir. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının bu testte düşük performans gösterdiği bildirilmektedir. Bu durumun şizofreni hastalarında iş ve günlük yaşamın ve hatta bağımsız yaşama statüsünü etkilediği düşünülmektedir(133, 134).

Çoğu çalışma, şizofreni hastalarında dil işleyişinin her alanında önemli bozulma olduğunu göstermektedir ve dil becerisine ilişkin çalışmalar birleştirildiğinde, büyük etki boyutları açıkça ortaya çıkmaktadır. Bu alandaki çoğu

araştırmadan anlaşıldığı kadarıyla şizofreni hastalarında alıcı ve ifade edici dil becerileri önemli ölçüde zayıflamaktadır(135).

Görsel mekansal işlevler ve yapılandırma alanlarını değerlendirmek için genellikle Benton ve ark. tarafından geliştirilen çizgi yönelimi testi kullanılmıştır. Bu test, eğik çizgi segmentlerinin çoktan seçmeli bir karttaki eşdeğerleriyle eşleştirilmesini gerektirir. Meta-analitik incelemeler, bu görevde şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında orta ila büyük etki boyutu farklarının olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar ayrıca WAIS'in görsel mekânsal işlevlere yönelik blok tasarım alt testinde orta ila büyük etki boyutu farklarının olduğunu göstermiştir(133).

2.2.2. Nörokognitif Fonksiyonlarda Bozulmanın Nöranatomik Yapılarla ve Nörotansmitterlerle İlişkisi

Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen bazı anatomik değişiklikler saptanmıştır. Dinlenme anında yapılan ölçümler ile şizofreni hastalarında frontal bölge kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda katılımcılara üst düzey bilişsel işlevlerin kullanımını gerektiren bir test uygulanmış, işlem sırasında yapılan ölçümlerde kontrol grubunda frontal bölge kan akımında belirgin bir artış olurken, şizofreni hastalarında aynı artışın ortaya çıkmadığını gösterilmiştir. Şizofrenide bilişsel bozulma kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüleri içeren bir etkilenmeyi gösterdiği düşünülmektedir. Frontal lobun dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) kısmı; yürütücü işlevler, dikkat, işlem belleği ile ilgilidir. Bu işlevlerin davranış kontrolünü sağladığı, DLPFK hacim azalmasının şizofreni hastalarının davranış problemleri ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür(136, 137). Temporal lob, hipokampus, parahipokampal girus hacimlerinin şizofrenide değişikliğe uğradığı ve bunun da kognitif bozulmayla ilişkili olduğuna dair kanıtlar gittikçe artmaktadır. Amigdala hacmindeki azalma şizofreni hastalarında emosyonel öğrenme dahil olmak üzere emosyonel anormalliklerle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca üçüncü ventrikülde meydana gelen genişleme ile dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma ilişkili bulunmuştur(138).

Şizofrenide gözlenen bilişsel işlevlerdeki bozulmada, beynin yapısal ve işlevsel bozukluklarının yanı sıra nörotransmitterlerin de etkili olduğu

bildirilmektedir. Kortikal dopamin sinyalleme dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde rol oynar, dolayısıyla şizofrenide bozulmuş dopamin işlevi bu süreçleri etkileyebilir. Nikotin akut uygulanmasının duysal kapılama anormalliklerini iyileştirdiğine ve şizofrenide bilişsel performansı arttırdığına dair kanıtlar, bilişsel fonksiyonlarda bozulmada asetilkolinin rolünü gündeme getirmiştir. 5HT2A inhibisyonu yapan atipik antipsikotik ilaçların, bilişsel bozulmada olumlu etkilerinin olması ile bilişsel işlevlerde serotoninin rolü olabileceğini düşünölmeye başlanmıştır. Bir diğeri ileri sürölen teori öğrenme, bellek ve diğeri bilişsel işlevlerde önemli rol oynayan glutamatın NMDA reseptör fonksiyon bozukluğunun bilişsel bozulmadan sorumlu olabileceğidir(139).

2.2.3. Nörokognitif Bozulmaların Şizofreni Kliniğindeki Yaygınlığı

Şizofreni hastalarında bilişsel bozulma hemen hemen her alanda mevcuttur ve hastaların yaklaşık %80'i klinik olarak anlamlı bozulma (yani popölasyon ortalamasının en az bir standart sapma altında) sergilenmektedir(4). Premorbid işlevselliği yüksek olan hastaların değerlendirme sürecinde bilişsel fonksiyonlarda ciddi bir bozulma görölmemekle birlikte yine de test sonuçlarının görece önceki durumlarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır(140). Goldberg ve ark. şizofreni hastası olan ve olmayan tek yumurta ikizleri ile yaptıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olanların % 85'inin, hasta olmayan kardeşlerine kıyasla bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans sergilediklerini bildirmişlerdir. Genetik faktörler, eğitim ve sosyoekonomik düzey dahil tüm faktörlerin kontrol altına alındığı bu çalışma, şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerde bozulma yaygınlığını göstermesi açısından önemlidir. Psikotik belirtilerin azaldığı, remisyonda sayılan hastalarda varsanı ve sanrı prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozulmanın %85 oranında olması bilişsel bozulmanın şizofrenideki yaygınlığını ve önemli bir belirti kümesi olduğunu göstermektedir (141). Dahası yapılan çalışmalar sonucunda şizofreni hastalarında premorbid dönemden itibaren devam eden bir nörobilişsel bozulma süreci yaşadığını ve bu bozulmanın antipsikotik tedavi ile ilişkisinin olmadığı yineleyici şekilde gösterilmiştir(142).

2.2.4. Şizofreni Hastalarında Nörokognitif Bozulmanın Klinik Belirtilerle ve Antipsikotik Tedavi ile İlişkisi

Nörokognitif bozulma hastalık belirtilerinin başlamasından önce ortaya çıkabilmekte ve psikotik semptomlarının şiddeti ile ilişkili görünmemektedir(143). Ancak, tekrarlayan psikotik ataklar bilişsel performansı daha da kötüleştirebilmektedir. Şizofreninin negatif ve pozitif belirti kümeleri ile bilişsel bozulma arasındaki ilişki incelendiğinde, şizofreninin pozitif belirtileri ile bilişsel defisitler arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olduğu tekrarlayan çalışmalar ile saptanmıştır. Bilişsel alandaki bozulmanın özellikle negatif belirtiler ile ilişkili olup mesleki ve sosyal alanlarda işlevsellikte ciddi bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir(140). Birçok çalışma ile negatif belirtilerin azalmasının bilişsel fonksiyonların iyileşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak genel psikopatolojik belirtilerdeki azalmanın, çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlevlerde iyileşme ile ilişkili olduğu; özellikle dikkat bozukluğunun iyileşmesi ile çalışma belleği arasında belirgin bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca farklı belirti örüntülerinin farklı bilişsel işlev bozulmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Negatif belirtilerin görsel-uzamsal bozukluklarla, pozitif belirtilerin ise sözel bellekte daha kötü performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak belirti örüntüleri ile bilişsel işlev bozuklukları arasında bir farklılık saptanmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(143).

Şizofreni tedavisinde temel seçenek olan antipsikotiklerin pozitif ve negatif semptomatolojiden ayrı değerlendirilen bilişsel fonksiyonlar üzerine etkinliği olduğunu öngörmek oldukça zordur. Aslında tipik antipsikotiklerin bilişsel eksiklikleri iyileştirmek yerine birçok şizofreni hastasında görülen bilişsel bozulmaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Düşük dozlarda bile yüksek düzeylerde D2 reseptör blokajı yapan tipik antipsikotiklerin motor beceri veya yanıt hızına dayanan görevlerin performansını etkileyebileceğini öne süren kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda birinci kuşak antipsikotiklerin dikkat ve psikomotor hız gibi bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği gösterilmiştir(144). Ancak literatürde dikkat alanında iyileşme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (145, 146).

İkinci kuşak antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda ise daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Birinci kuşak antipsikotiklere kıyasla, ikinci kuşak antipsikotiklerin nörokognitif fonksiyon üzerinde daha geniş bir etki yelpazesi ve bilişsel fonksiyonları iyileştirmede daha fazla etkisi vardır. Bir meta-analizde, 23 çalışmanın 19'u ikinci kuşak antipsikotiklerin şizofreni hastalarında nörokognitif fonksiyonu koruma veya iyileştirmede belirgin şekilde daha etkili olduğunu göstermektedir(143). Bilişsel eksikliklerin rehabilitasyon ve sosyal işlevsellik üzerindeki önemi göz önüne alındığında, ikinci kuşak antipsikotik ajanların bilişsel performans üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar, klinisyenler arasında büyük ilgi uyandırmıştır. İkinci kuşak antipsikotiklerin birçoğu 5HT2 reseptörlerinde önemli antagonistik etkilere sahiptir ve 5HT2A reseptör ile etkileşimin doğrudan bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde katkı sağlayabileceği ya da dopamin D2 reseptör blokajının etkilerinin azaltılmasında önemli olabileceği öne sürülmüştür. Birinci kuşak antipsikotik tedavinin 5HT2A/C antagonisti siproheptadin ile güçlendirilmesinin araştırıldığı, remisyonunda olan 17 şizofreni hastası ile yapılan, plasebo kontrollü bir çalışmada bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Akut tek doz tedavinin belirgin bir etkisi olmamasına rağmen 4 haftalık tedavi sonrasında, yürütücü işlev testlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Bu çalışma ile şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinde bozulmanın farmakolojik müdahaleye uygun olabileceği ve serotonerjik mekanizmaların bu iyileşmede rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Şizofreni tanısı almış 67 hasta ve 92 kontrol hastasının dahil edildiği Wechsler Bellek Ölçeği-Düzeltilmiş, Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği-Düzeltilmiş, WCST ve Gelişmiş Yol Çizme Testleri kullanılarak yapılan bir çalışmada hastaların kontrollere göre belirgin şekilde daha kötü performans gösterdikleri bildirilmiştir. Bu çalışmada ikinci kuşak antipsikotik kullanan hastalar, birinci kuşak antipsikotik kullananlara göre görsel bellek, gecikmiş hatırlama ve yürütücü işlevlerde daha iyi performans göstermiştir(147).

Şizofreni hastalarında ketiyapin kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkinliğini gösteren bir çalışmada da bilişsel fonksiyonlar geniş kapsamlı bir test bataryası kullanılarak değerlendirilmiş ve ketiyapin tedavisi ile tüm alanlarda iyileşme gözlenmiştir. Gözlemlenen iyileşmelerin büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu hatta tedavinin başlamasından 6 ay sonra bilişsel fonksiyonların sağlıklı kontroller ile

benzer olduğu bildirilmiştir. Bu alanda yapılan çoğu çalışma klozapin ile yapılmış olsa da ketiapin, risperidon ve olanzapin ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur(144). Risperidon, olanzapin ve aripiprazol olmak üzere üç ikinci kuşak antipsikotik ilacın bilişsel etkilerini karşılaştıran bir çalışmada bilişsel performans, ikinci kuşak antipsikotik tedavisi sonrasında iyileşmiştir. Çalışma, ğrenme ve hafıza dışındaki tüm alanlarda skorların 6 ayda arttığını ve iyilik halinin çalışmanın ilerleyen dönemlerinde de sürdüğünü bildirmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ile risperidon tedavisi ile işlem hızı, işlem belleği, yürütücü işlevler, dikkat, kelime öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlarda, olanzapin tedavisi ile işlem hızı, kelime öğrenme ve bellek, dikkat/dikkatlilik ve yürütücü işlevlerde iyileşme olduğu bildirilmektedir(143).

2.3. SOSYAL BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

2.3.1. Sosyal Biliş

Sosyal biliş, adını ilk kez ‘‘bilişsel devrim’’ yılları olarak nitelendirilen 1960’lı yıllarda duyurmakla birlikte, başkalarının niyetini ve davranışlarını algılama, yorumlama ve bunlara yanıt oluşturma gibi zihinsel süreçleri ifade etmektedir. Dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi temel nörobilişsel süreçlerin sosyal biliş ile ilişkisi tartışmalı bir konudur. Nörobilişsel fonksiyonların sosyal biliş için gerekli olduğu, ancak sosyal bilişin bunlardan farklı yapılanmaları da içerdiği bildirilmiştir(148). Sosyal biliş birçok disiplinin katılımı ile karakterizedir. Gelişimsel psikoloji, davranışsal psikoloji, klinik psikoloji, sinirbilim, nörobiliş gibi alanların bir araya gelmesi ile molekülden bilişe, bilişten gerçek yaşama uzanan spektrumda araştırma yapılmalıdır(149).

Yapılan alışmalar sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilgili beyin alanlarının, prefrontal korteks, fusiform girus, superior temporal girus, n singulat korteks ve amigdala olduğunu öne sürmektedir. Ventromedial hasarın daha çok affektif zihin kuramı becerilerinde bozulma ile, geniş prefrontal hasarın ise bilişsel zihin kuramı becerileri bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(150). Sağlıklı bireylerde sosyal bilişsel fonksiyonların beyin bölgeleri ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan

çalışmada olan Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) yapılırken, üst temporal girus, amigdala ve prefrontal korteksin bazı bölgelerinde aktivite artışı

Sosyal biliş; sosyal algı, sosyal bilgi, duygu algılama, atıfsal yanlılık ve zihin kuramı olmak üzere 5 temel alanda incelenmektedir(1). Sosyal algı, bireyin bulunduğu durumda edindiği sosyal ipuçları ve bilgiyle bir yoruma ve yargıya varma başarısı olarak tanımlanır. Ortamdaki insanların güvenilirliği ile ilgili yorumlar yapabilmek için sosyal ipuçlarını görme ve değerlendirme becerisi olarak ifade edilebilir(148). Sosyal etkileşim halindeki bireyin kuralların ve rollerin bilincinde olma hali olarak tanımlanan sosyal bilgi, sosyal yeterlilikte ön koşul olarak görülmektedir. Aynı zamanda sosyal şema olarak da isimlendirilen bu alan, kişinin önceden düzenlemiş olduğu algılar zincirinin yeni durumlarda da kullanılmasıdır(154). Bireyin, insanların ses tonlamalarından ve yüz ifadelerinden edindiği ipuçlarını yorumlayabilme yeteneği olan duygu algılama; sözsüz etkileşim kaynakları, karşımızdaki kişi hakkında değerlendirme yapmamıza neden olduğun için oldukça değerlidir(1). Atıfsal yanlılık, kişilerin karşılaştığı pozitif ya da negatif olayları açıklama, yorumlama ya da anlam çıkarma tarzı olarak tanımlanmaktadır. Atıflar, içsel (kendine bağlı), dışsal kişisel (başka bir kişiye bağlı) ve ya dışsal durumsal (bir durum ya da şansa bağlı) atıflar olarak sınıflandırılmaktadır(1). Zihin kuramı ise kişinin kendisi ve diğerlerinin niyet, istek, inanç, bilgi gibi zihinsel durumlarını anlayabilme ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme ayrıca başkalarının kendisinden farklı bir zihinsel temsiliyete sahip olabileceğini ayırt edebilme becerisini içermektedir(155). Zihin kuramının bir gelişim süreci izleyen birden fazla bileşeni mevcuttur. Birinci derece yanlış inanç bileşeni, diğer kişilerin kendisinden farklı hatta yanlış inanca sahip olabileceğini anlamayı, kendilik ve diğerlerinin inançlarının ayırımını gerektirir. İkinci derece yanlış inanç, düşünce hakkındaki düşünce ya da inanç hakkındaki inanç olarak da tanımlanmıştır. 6-7 yaşlarında gelişen bu bileşen kişinin başkasının, bir olayla veya üçüncü bir kişinin düşünceleri ile ilgili düşüncesi hakkında düşüncelerini tanıma ve yanlış bir düşünceye sahip olduğunu anlayabilme becerisidir(156). Metafor ve imayı anlama; kelimeler ve cümlelerin akla ilk gelen anlamları dışındaki anlamlarını tanıyarak konuşmacının gerçek amacını anlamamızı sağlayan zihin kuramı becerisidir(157). Kişinin dinleyicinin duymak istemeyebileceği, rencide olabileceği ya da alınabileceği bir şeyi söylediğinde olan ve ileri seviyede zihin kuramı becerisi gerektiren bileşen Gaf (faux

pas) kavramadır. Kişinin pot kırıldığını farkına varması, karşıdaki kişinin bu durumla ilgili rahatsız olduğunu veya kırıldığını hissetmesi şeklinde iki zihin durumunun aynı anda temsilini gerektirmektedir(158).

2.3.2. Sosyal Bilişsel Fonksiyonları Etkileyen Olası Faktörler

Yaş: Çeşitli yayınlarda yaşlanma ile birlikte negatif yüz ifadelerini tanımanın zorlaştığı gösterilmekle birlikte çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Keightley ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada yaşlıların sosyal biliş performanslarının genç yetişkinler ile benzer olduğunu bildirmiştir(159).

Genel Entelektüel Beceriler: Genel entelektüel beceriler ile sosyal biliş arasındaki ilişkiye dair çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şizofreni hastaları ve etkilenmemiş yakınlarının zihin kuramı becerilerinin incelendiği çalışmada hasta grubun genel entelektüel becerilerden bağımsız zihin kuramı görevlerinde bozulma gösterdiği, etkilenmemiş hasta yakınlarının ise birinci sıra zihin kuramı görevlerinde bozulma gözlenmezken, ikinci sıra zihin kuramı testlerinde bozulma olduğu ve bunun genel entellektüel beceriler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(160).

Nörokognisyon: Sosyal biliş ve nörobilişin ilişkisi konusunda çelişkili veriler vardır. Bu iki bilişsel alanın birbiri ile yakından ilişkili olduğu bildirildiği gibi (161) gibi birbirinden farklı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur(162). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada yanlış inanç testlerindeki bozulmanın yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(163).Yine 2020 yılında yapılan sistematik incelemede özellikle inhibisyon ve sözlü bilgiyi manipüle etme yeteneği olmak üzere yürütücü işlev eksiklerinin Alzheimer hastalarında sosyal bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur(164).

Antipsikotikler: Antipsikotiklerin sosyal bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Risperidon ve haloperidol'ün sosyal bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada risperidon'un haloperidol'e göre sosyal bilişsel fonksiyonlar üzerine görece olumlu etkileri olduğu hatta risperidon tedavisi alan hastalarda tekrar testinde başlangıca göre iyileşme olduğu gösterilmiştir(165). Benzer şekilde 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada olanzapinin birinci kuşak antipsikotiklere göre sosyal biliş üzerine göreceli olarak

olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir(166). Antipsikotik ilaçların sosyal biliş üzerine etkilerini inceleyen 100 şizofreni hastası dahil edildiği başka bir çalışmada ise gruplar arası veya grup içi yapılan analizlerde antipsikotiklerin sosyal bilişsel etkilerine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır(167). Birinci ve ikinci kuşak antipsikotiklerin, sosyal biliş üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı randomize çift kör plasebo kontrollü CATIE çalışmasında ise; 2 aylık tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir değişikliğin olduğu ve antipsikotiklerin bu anlamda birbirlerine üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir(168). Psikiyatrik ilaçların sosyal bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen yakın zamanlı bir sistematik derlemede de; farklı antipsikotiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda tutarsız sonuçlar olduğu, ikinci kuşak antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların birinci kuşak antipsikotik kullananlara göre daha iyi performans sergilediği bildirilmiş, ancak sonuçlar için tutarlı bir desen bulunmamıştır(169).

Tedavi Edilmemiş Psikoz Süresi: Tedavi edilmemiş psikoz süresi; hasta kişinin ilk psikotik belirtilerinin başlangıcı ile yeterli bir tedavi almaya başlayana kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Tedavi başlangıcındaki bu gecikmenin, hastalığın daha yerleşik hale gelmesine sebep olduğu hatta beyindeki yapısal değişikliklerden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ancak 2016 yılında yapılan bir çalışma, tedavi edilmemiş psikoz süresinin nörokognitif veya sosyal bilişsel performansla ilişkili olmadığını göstermektedir(171).

2.3.3. Şizofreni Hastalarında Sosyal Bilişsel Bozulma ve Klinik Belirtilerle İlişkisi

Şizofrenide sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilgili yapılan çalışmaların emosyon algılama, atıf biçimi ve zihin teorisi başlıkları altında toplandığı görülmektedir.

Kohler ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasıyla şizofreni hastalarının duygu algılama görevlerini ölçen testlerde sağlıklı kontrollere göre ciddi anlamda daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır(172). Duygu algılama fonksiyonlarındaki bozulma psikoz için yüksek riskli bireyler dahil hastalığın her evresinde görülebilmektedir(9). Genel olarak, yaşanan bozuklukların remisyon döneminde devam ettiği düşüncesi kabul görse de bazı çalışmalarda remisyonda olan hastalardaki bozukluğun anlamlı seviyede olmadığı belirtilmektedir. İlk epizod

psikotik bozukluk hastalarında remisyonda duygu tanıma becerisinin değerlendirildiği çalışmada bozulmanın zamanla düzeldiği ve sağlıklı kontrollere yaklaştığı bildirilmiştir(173). Tedavi sonrası remisyona giren hastalarda, uygulanan tedavi ile duygu tanıma fonksiyonlarında bozulmanın iyileşip iyileşmediği son yıllarda araştıran bir konu olmakla birlikte çelişkili bulgular mevcuttur. Duyguya özgü bozulma yaklaşımını destekleyen kanıtlar da mevcuttur. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda duygu tanımada en belirgin bozulmanın negatif emosyonları tanımlamakta olduğu görülmektedir. Bu durum olumsuz uyarılardan kaçınma davranışı nedeniyle olumsuz uyarıların doğru işleme sürecinin bozulmasından kaynaklanıyor olabilir(174). Hastalık belirtileri ile duygu tanımlama arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pozitif belirtilerle ilişki konusunda çelişkili veriler olmakla birlikte (175) negatif belirtiler ile duygu tanıma becerileri arasında direkt bir ilişki olduğu düşünülmektedir(176). Benzer şekilde zihin kuramındaki bozulmaların da hem akut hem remisyondaki hastalarda görüldüğünü, zihin kuramındaki bozulmaların negatif semptomlarla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır(154). Sanrılar ile zihin kuramı bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmekle birlikte çoğunda sanrı şiddeti ile zihin kuramı bozukluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır (177). Langdon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise perseküsyon sanrılarının şiddetiyle birinci ve ikinci derece yanlış inançlar arasında negatif ilişki bulunmuştur(178). Paranoid sanrılarının şiddeti ile imâ anlama arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada ise test performansları ile sanrılar arasında negatif yönde ilişki olduğunu gösterilmiştir(179). Şizofreni hastalarında inançlar, gerçekliğin öznel temsilleri olarak değerlendirilmek yerine gerçeklik olarak değerlendirilmektedir. Bu durum gerçeklik ayırımını yapmakta zorlanma ve sanrısız inançları sürdürmeye neden olmaktadır. Diğer insanlarla ilgili sosyal ipuçlarının ihmali veya karşıdakinin niyetini anlamada beceri eksikliği düşünce bozukluklarına yol açmaktadır.

Davranışlarını deneyimlemekte zorlanan şizofreni hastaları tarafından, hareketlerinin yabancı biri tarafından kontrol edildiği düşüncesi oluşabilir(180). Şizofrenide belirtileri açıklamada zihin kuramı bozukluklarıyla ilgili ilk çalışmaları yapan Frith; apati ve dezorganize davranışları amaca yönelik hareket bozuklukları ile; emir veren işitsel varsanıları, kontrol edilme sanrılarını ve diğer edilgen psikotik

belirtileri kendini gözleme bozuklukları ile; referans ve perseküsyon sanrılarını ise başkalarının düşünce ve niyetlerini çıkarsama bozuklukları ile açıklamaktadır(181). Şizofrenide araştırılan sosyal bilişin bir diğer alanı olan atıfsal yanlılık, çoğunlukla perseküsyon sanrıları ile ilişkilidir. Akut dönemdeki hastalarda atıf yanlılığı daha da artmakta ve psikotik belirti şiddeti atıfları olumsuz bir şekilde etkilemektedir(182, 183). Perseküsyon sanrıları olan kişilerde “sonuca atlama” ve “düşmanlık yanlılığı” eğilimi gibi başka sosyal bilişsel yanlılıklar da gözlenmektedir. Sanrıları olan kişiler, topladıkları sınırlı bilgi ile iddiaları erken kabul etme ya da reddetme yani sonuca atlama eğiliminde olabilirler. Ya da bu kişiler, belirsiz durumların anlaşılmasının zorluğu nedeniyle, diğerlerinin amaçlarını düşmanca ya da tehdit edici olarak algılayabilmektedirler(184)

2.4. OKSİTOSİN

2.4.1. Genel Bilgiler

Dokuz aminoasitten oluşan bir nöropeptit olan oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinde yer alan magnoselüler nöronlarda üretilir ve hipofiz bezinin arka lobunda depolanır. Buradan periferik dolaşıma salınan oksitosinin, doğum eylemi sırasında uterusun kasılması, emzirme sırasında sütün kanallardan dışarı atılması gibi periferik işlevleri vardır(185). Meme bezi miyoepitel hücreleri ve uterus kası dışında timus ve pankreasta da oksitosin reseptörleri bulunmuştur. Bu da oksitosinin glisemik kontrol ve timus fiziolojisi üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, periferik dolaşımdaki oksitosin doğrudan ve dolaylı olarak kalp damar sistemi üzerinde de etki gösterir(186). Daha yakın tarihli çalışmalar ile oksitosin hücreleri, hücre boyutları ve şekilleri, projeksiyonları, elektrofizyolojik aktivite ve işlevleri doğrultusunda farklı tiplere ayrılmış ve magnoselüler nöronlarda üretilen oksitosinin arka hipofizden sistemik dolaşıma ve ön beyin bölgesine dağıldığı, paraventricüler çekirdekte bulunan parvoselüler nöronlarda üretilen oksitosinin amigdala, hipokampus, stria terminalisin bed çekirdeği, striatum suprakiazmatik çekirdek ve beyin sapı gibi diğer beyin alanlarına dağıldığı ileri sürülmüştür(187). Bununla birlikte laktasyonda süt salınımı ve doğum sırasında uterin kontraksiyonlar uyarmak gibi periferik etkilerinin yanı sıra annelik davranışı, çift ilişkisi, bağlanma,

sosyal biliş, sosyal strese daha düşük yanıt verilmesi, güven duygusu gibi merkezi sinir sistemi etkileri olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır(188). Oksitosinin, beyin omurilik sıvısından (BOS) ölçümlerinde diüurnal ritmi olsa da, plazma ölçümlerinde diüurnal ritim mevcut değildir(189). Yapılan çalışmalarda, salınımın meme başı ve uterus uyarımı gibi fiziksel etkenlerin yanında görsel, işitsel ve koku gibi sosyal sinyallerle de uyarıldığı, seksüel aktivite sırasında da dolaşımdaki oksitosin seviyesi değişmekte olup orgazm sırasında pik yaptığı tespit edilmiştir. Yarılanma ömrü canlılar arasında değişiklik göstermekte, insanlarda bu süre 3-10 dakika arasında değişmektedir(190).

2.4.2. Oksitosinin Davranış Fizyolojisi ve Duygular Üzerine Etkisi

Oksitosinin işlevinin anlaşılması, sadece rahim kasılmalarını ve süt salınımını indükleyen basit bir peptitten, insan sosyal davranışlarını şekillendirebilen karmaşık bir nöromodülatöre kadar yıllar içinde dramatik bir şekilde genişlemiştir. Yıllar süren araştırmalar, oksitosinin, eşe bağlılık, cinsel aktivite, bağımlılık tercihleri ve ebeveyn davranışları gibi karmaşık sosyal etkinlikleri artırma yeteneği olduğunu ileri sürmüştür(191). Yapılan hayvan çalışmalarında plazma oksitosin düzeyi yüksek olan farelerin yavrularıyla daha fazla ilgilendiği ve oksitosin antagonisti verilmesi ile annelik davranışının engellendiği gösterilmiştir. Annelerde bebeklerinin resmi gösterildiğinde dopaminerjik ödül sistemine ait beyin bölgelerinde ve hipotalamusta oksitosinden zengin alanlarda aktivite artışı olduğu, aktivite artışının plazma oksitosin düzeyleriyle uyumlu olduğu bulunmuştur(192).

Oksitosinin, çiftler arası bağlanmayı kolaylaştırmak için dopaminle etkileştiği bu şekilde partner ipuçlarının sinirsel temsillerini ödül sistemiyle bağlamak için sinaptik plastisiteyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Partner kaybını takiben oksitosin sinyalinin kaybının, yas sürecini hatırlatan davranışlara aracılık ettiği düşünülmektedir(193).

Oksitosinin saldırgan davranışlar ile ilişkisini inceleyen Fetissov ve arkadaşlarının yetişkin erkeklerde yaptığı bir çalışmada, saldırgan davranışları olan olgular ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, saldırgan davranışları olan olgularda oksitosin-reaktif oto-antikor düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir(194). Benzer şekilde beyin omurilik sıvısında oksitosin düzeyleri ile saldırgan davranışların

ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada, oksitosin düzeyleriyle saldırgan davranışlar arasındaki ilişkinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir(195).

2.4.3. Oksitosin ve Sosyal Biliş

Hayvan deneylerinden ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar sosyal bilişsel fonksiyonlarda oksitosinin önemine işaret etmektedir. Oksitosinin sosyal bilişsel süreçlerdeki rolüne ilişkin araştırmalarda başlangıçta, hayvanların birbiri ile etkileşiminde oksitosinin olası etkilerine odaklanılmış, daha sonra yapılan çalışmalarda ise IN sprey aracılığıyla oksitosinin deneysel uygulaması ile insanlarda biliş ve davranışlar üzerine etkileri araştırılmıştır(196). Yapılan bir hayvan çalışmasında erkek sıçanlarda lateral septum veya medial preoptik alana oksitosin infüzyonu sonrası sıçanların aile üyelerini hatırlama süresinin uzadığı bildirilmiştir(197). 104 üniversite öğrencisinin katıldığı çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada oksitosinin yüzden duyuları ayırt etme hızı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir(198). Oksitosin sisteminin sosyal biliş üzerindeki rolü hakkında yapılan çalışmalarda kanıtlar kısıtlı ve çelişkilidir(196). Oksitosin ile güven arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda bulgular genellikle serum oksitosin ile güven duygusu arasında pozitif bir ilişki olduğuna yönelik olsa da borderline kişilik bozukluğu olan olgularla yapılan bir çalışmada oksitosinin güveni azaltıcı etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür(199). "Gözlerden Zihin Okuma Testi" kullanılarak yapılan bir çalışmada IN olarak uygulanan oksitosinin, test performansını artırdığı; ilginç bir şekilde etkinin daha zor olan sorular için daha güçlü olduğu saptanmıştır(200). Bu durum oksitosinin sosyal bilişteki rolünü ortaya koymaktadır. Bunun tam tersi olarak 27 sağlıklı erkeklerle yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise katılımcılardan insanların göz ve burunlarından oluşan yüz ifadeleri gösterilerek altı temel duygunun ayırt edilmesi istenmiştir. Testten 45 dakika önce katılımcılara tek doz IN oksitosin verilmiş ve 6 duygunun ayırt edilme hızında farklılık olup olmadığı kaydedilmiştir. Ancak oksitosin ve plasebo alan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(201). Oksitosinin sosyal biliş üzerindeki etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma olmasına rağmen, hangi beyin bölgeleri ve nöral devrelerin önemli olduğu hakkında çok az bilgi mevcuttur. Oksitosinerjik etkilerin merkezinin muhtemelen amigdala olduğu ve amigdala aktivitesinin oksitosin tarafından etkilendiği düşünülmektedir(196). Korku uyandıran

yüz resimleri ve rahatsız edici sahnelerle karşılaştırıldıktan sonra IN oksitosin uygulanan bir fMRI çalışmasında oksitosinin amigdala aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir(19). Benzer şekilde, amigdala tepkisini provoke eden görüntüler sunulan bir başka çalışmada, test öncesinde oksitosin verilen katılımcılarda amigdala tepkisinin azalmış olduğu gözlenmiştir(202). Bununla birlikte, oksitosin sadece belirli uyarıcılara yanıtı azaltmakla kalmayıp, insüla tepkilerini destekleyerek negatif uyarıcıların daha kolay hatırlanmasını sağlamaktadır(203).

2.4.4. Oksitosin ve Şizofreni

Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, oksitosinerjik sistemin düzensizliğinin şizofreninin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Oksitosinerjik sistemi çalışmayan fareler prepuls inhibisyon defisiti sergilemiştir. Bu durum şizofreninin bir endofenotipi olan prepuls inhibisyon defisitini yansıtabilir. Bu bulgular, endojen oksitosinin şizofrenide glutamaterjik sistemin hipofonksiyonuna karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedir(23). Oksitosinin subkutan enjeksiyonu ile dopamin agonisti amfetaminin neden olduğu prepuls inhibisyon defisitinin düzeldiği bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında kokain ve metamfetamin tarafından indüklenen nucleus accumbens hiperaktivitesinin oksitosin tarafından bloke edildiğinin gösterilmesi ile ayrıca mezolimbik yolakta dopamin aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmüştür(204). Oksitosinin hayvan modellerinde şizofreninin negatif belirtileri üzerindeki etkileri genellikle sosyal etkileşime odaklanır. Sosyal bilişsel eksiklikler ve negatif belirtiler arasındaki karşılıklı ilişki hala tartışma konusudur. Sosyal bilişsel eksiklikler sosyal etkileşimden uzaklaşma ve sosyal ilişkilere katılma isteğinde azalma ile ilişkili olabilir(188).

Şizofreni hastalarında endojen periferik (serum veya plazmada ölçülen) oksitosin seviyelerini sağlıklı popülasyondan daha düşük bulan çok fazla çalışma vardır(26, 205, 206). Ancak bazı çalışmalar çelişkili bulgular bildirmektedir(28, 207). Çalışmalar, şizofreni hastalarında hem santral hem de periferik oksitosin seviyelerini incelemiş olsa da, bulgular tutarsız olmuştur.

Endojen oksitosin seviyelerinin pozitif belirtiler ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili bulgulara rastlanmaktadır. Rubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha yüksek serum oksitosin seviyelerine sahip olan hastaların pozitif

belirtiler açısından daha düşük skorlara sahip olduğunu bildirmiştir(208). Buna karşılık, Rubin ve arkadaşları, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli bipolar bozukluk ve psikoz öyküsü olmayan birinci derece akrabalarıyla yaptıkları başka bir çalışmada ise endojen oksitosin seviyeleri ile pozitif belirtiler arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır(27). Klinik çalışmaların çoğu şizofreninin negatif belirtileri ile serum oksitosin seviyesi arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir(209). Yukarıda daha ayrıntılı anlatıldığı gibi şizofreni hastalarında da düşük endojen oksitosin seviyeleri, zayıf sosyal bilişsel fonksiyonları öngörmektedir. Sosyal bilişsel eksikliklerin yanı sıra, endojen oksitosin aynı zamanda nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ile de ilişkilidir. Şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada düşük endojen oksitosin seviyelerinin, işlem yapma hızı ve işlem belleği testlerinde daha kötü performans ile ilişkilendirilmiştir. Oksitosin seviyeleri ile şizofreni belirtileri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (206).

Oksitosin sisteminin merkezi sinir sistemi ve periferik bölümleri kan-beyin bariyeri tarafından ayrılmış olsa da santral ve periferik oksitosin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (188).

Şizofreninin patofizyolojisinde endojen oksitosinin rolüne dair kanıtların artması ile şizofreni hastalarında oksitosin uygulanmasının şizofreninin tedavisindeki yerine yönelik araştırmalar başlamıştır. İnsanlarda yapılan oksitosin uygulama çalışmalarının çoğu, başlıca şizofreni hastalarında psikotik semptomları azaltma yeteneğini araştırmak için sabit bir antipsikotik dozuna eklenen oksitosinin etkinliğini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmalar olarak yapılmıştır. Birçok randomize kontrollü çalışmada, IN oksitosin takviyesinin pozitif semptomlar üzerindeki etkisi çelişkili iken, negatif belirtiler üzerindeki etkisi konusundaki veriler daha tutarlıdır. Benzer şekilde şizofreni hastalarında eksojen oksitosin uygulamasının sosyal biliş ve nörobilişsel fonksiyonları iyileştirebileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır(188).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 11.11.2023-11.02.2024 tarihleri arasında Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri servisinde yatan veya ayaktan başvuran, çalışmaya dahil olmayan klinik hekimleri tarafından değerlendirilen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış psikotik atakta olan yazılı aydınlatılmış onam ve gönüllü bilgilendirme formunu okuyarak onaylayan hastalar (n=51) ve psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan yazılı aydınlatılmış onam ve gönüllü bilgilendirme formunu okuyarak onaylayan gönüllü kontrollerin (n=41) katılımı ile yapılmıştır. Menstrual siklus dinamikleri, hormonal kontraseptif kullanımı veya endojen hormon düzeyinin oksitosin üzerine etkileri(25) göz önüne alındığında heterojenliği azaltmak için çalışmamıza sadece erkek hasta ve kontroller dahil edilmiştir.

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamız psikiyatri servisinde yatan ve ayaktan başvuran çalışmaya dahil olmayan klinik hekimleri tarafından değerlendirilen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış psikotik atakta olan hastalar ile psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan gönüllü kontrollerin katılımı ile yapılmıştır.

İncelenen literatür ve yapılan power analiz dikkate alınarak tekrarlı ölçüm için etki büyüklüğü 0.45 olarak hesaplanmıştır. Tip 1 hata 0.05 ve güç 0.80 olarak kabul edildiğinde ise gerekli örneklem büyüklüğü en az 40 olarak hesaplanmış olup hasta grubu için 51, sağlıklı kontrol grubu için 41 katılımcı ile çalışma yapılmıştır. Hasta grubuna dahil edilen hastaların 50'si psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören 1'i ayaktan psikiyatri polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızın dahil olma ve hariç tutulma ölçütleri aşağıda verilmiştir.

Dahil edilme kriterleri

Hasta grubu;

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18-65 yaş arasında erkek olmak
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre 'Şizofreni' tanısı almış olmak

- Klinik olarak yapılan değerlendirmede psikotik atakta olmak

Kontrol grubu:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18-65 yaş erkek olmak
- DSM-5 tanı kriterlerine göre ruhsal hastalık tanısı olmaması

Dahil edilmeme kriterleri

Hasta grubu:

- Son 6 ay içinde EKT uygulanması
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalığın olması
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığının olması
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak hastalıkların olması
- İşitme – görme sorunu nedeniyle çalışmadaki testleri uygulayamayacak olması
- PANSS' in taşkınlık alt ölçeğinde 4 ve üzeri puan alan hastalar
- 2 hafta ve üzeri düzenli antipsikotik kullanımı olan hastalar
- Aydınlatılmış onam veremeyecek hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

Kontrol grubu:

- DSM-5'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak
- Bilinen metabolik veya endokrin hastalığı olan hastalar
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin sendromu yapan nörolojik hastalıklar
- İşitme – görme sorunu nedeniyle çalışmadaki testleri uygulayamayacak olması

Yetkinlik, kişinin onam verip veremeyeceğine dair, ruh sağlığı profesyoneli veya yasal yetkililer tarafından varılan yargı/karar olarak belirtilmiştir. Onam verme konusunda yetkin olan kişiler araştırmacının/ psikoterapistin paylaştığı bilgiyi kavrayabilir, anlayabilir, hatırlayabilir, işleyebilir, avantajları-dezavantajları düşünüp

tartabilir ve ne yaptığının farkında olarak eyleme geçebilir. Psikiyatrik tanı (örn. şizofreni, major depresyon) veya ciddi belirtilerin varlığı (örn. sanrılar, bilişsel işlevselliğin azalması) kişinin karar verme kapasitesini kaybettiği, bundan yoksun olduğu anlamına gelmemektedir. Çalışmamıza karar verme kapasitesinin yeterliliği gözetilerek gönüllülüğe dayalı olarak katılımcılar tarafsız gözlemci eşliğinde onam alınarak dahil edilmiştir. Vasisi olan hastaların vasisinden aydınlatılmış onam alınmış, karar verme yetisi olmayan, PANSS taşkınlık alt öleceğinden 4 puan ve üstü alan hastalar dışlama kriterlerimiz içinde yer almaktadır. Çalışmamızda kullanılan ölçekler yarı yapılandırılmış ölçekler olup psikiyatrist tarafından uygulanmaktadır.

Araştırmaya başlamadan önce Etlik Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul komitesinden 18.10.2023 tarihli ve AEŞH-EK1-2023-331 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmada kullanılacak malzemeler, yapılan uygulamalar araştırmacının kendisi tarafından karşılanmıştır.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. DSM-5 Tanılarını Koymak İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Aracı (SCID-5-CV)

2015 yılında First ve arkadaşları tarafından DSM-5 bozuklukları için geliştirilmiştir(210). 10 modülden oluşmaktadır ve 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri ile 17 tanısal kategoride ise sadece araştırmacı sorulardan oluşmaktadır. Modüller psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve diğer bozukluklar için araştırmacı sorular ile uyum bozukluğunu değerlendiren soruları içermektedir. Ülkemizde ölçeğin geçerlik güvenirlik çalışması 2019 yılında Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(211).

3.2.2. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Sağlıklı gönüllülerin ve şizofreni hastalarının; yaş, doğum tarihi, yaşadığı ve yetiştiği yer, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, sigara kullanımı, alkol ve madde kullanım durumları, kronik hastalık öyküsü, geçmiş psikiyatrik tedavi

öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, psikotik atak sayısı, hastalık nedeniyle hastaneye yatarak tedavi görüp görmediği, şu anki tedavi durumu, 0-6 yaş arasında kiminle büyüdüğü, anne-baba boşanma veya ayrılık durumu, çocukken göç öyküsü, çocukluk döneminde fiziksel şiddet ve ya akran zorbalığına maruz kalma öyküsü, doğum yolu gibi sosyodemografik özellikler ile ilgili verilerin toplanması amaçlanmaktadır.

3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

PANSS, pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. Kay ve ark tarafından 1987'de uyarlanmıştır(212). PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, ağırlığa göre 1 ila 7 arasında değerlendirme yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır. PANSS değerlendirmesi 30-40 dakikalık yarı yapılandırılmış bir görüşmeye dayanır. PANSS'ta tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait yedi şiddet puanının her biri için yapılan detaylı açıklamalar her maddede bulunmaktadır. Yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=Yok, 2=Çok hafif, 3=Hafif, 4=Orta,5=Orta/ağır, 6=Ağır, 7=Çok Ağır. Ölçeğin puanlanması her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır; pozitif ve negatif sendrom alt ölçekleri için potansiyel puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(213). PANSS alt ölçeklerinde puan dağılımı, normal dağılım göstermiştir. PANSS Türkçe uyarlamasının Türk şizofreni hasta örnekleminde negatif ve pozitif sendromlar ile genel psikopatolojinin değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir.

3.2.4. Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi (BDG)

Ventura ve ark tarafından geliştirilmiş(214), Boşgelmez ve ark. tarafından Türkçeye çevrilerek geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(215). Şizofreni tanılı hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için geliştirilmiş olan yedi dereceli Likert tipi bir ölçüm aracıdır. 6 alandan oluşmaktadır: 1. işlem belleği, 2. dikkat/uyanıklık, 3.

sözel öğrenme ve bellek, 4. akıl yürütme ve sorun çözme, 5. işlem yapma hızı, 6. toplumsal biliş. Hem hasta hem de hasta yakınından alınan bilgilerle görüşmeci tarafından değerlendirme yapılır. Ölçekten alınan puan bilişsel bozulmanın derecesini göstermekte ve puan arttıkça bilişsel bozulmanın şiddeti artmaktadır. BDG, standart sinirbilişsel testlerin yerine geçmek üzere geliştirilmemiştir, ancak bilişsel işlevlerin görüşmeye dayalı değerlendirmesi açısından yeterli bulunmaktadır. Ölçeğin Türkçe sürümünün iç tutarlılık katsayısı 0.97 olarak hesaplanmıştır.

3.2.5. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT)

Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilen, aktör veya aktrislerin sadece göz kısmını içeren 36 adet fotoğraftan oluşmuştur(216). Katılımcıdan verilen 4 seçenektен resimdeki kişinin zihinsel durumunu en iyi tarif eden seçeneği belirlemesi istenmektedir. Uygulama yalnızca görüşmeci ve deneğin bulunduğu, klinik görüşme koşullarına uygun bir odada gerçekleştirilmiştir. “Test” maddesini görüşmecinin verdiği yönerge ile birlikte yanıtladıktan sonra, ölçekte yer alan öğelerin kelime anlamlarını içeren mini bir “sözlük” sunulan denek uygulamayı tek başına gerçekleştirmiştir. Gözler ve onları çevreleyen bölgeler azımsanmayacak ölçüde emosyonel ipucu sağlayabilir, ancak yüzün bütünündeki ifadeden ayrıştırıldığında yorumlanması zorlaşmaktadır. Seçenekler yalnızca korkmuş, üzgün, kızgın, mutlu ve iğrenmiş olan 5 temel emosyonu içermemekte, karmaşık emosyonlar ve niyetler üzerinden de kurgulandıklarından dolayı test duygu tanıma edimi değil zihin kuramı yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe form iç tutarlılığı düşük bulunan 4 maddenin çıkarılması sonucunda 32 maddeden oluşmaktadır(217).

3.2.6. Global İşlevsellik Ölçeği (GAF)

Bireyin sosyal, mesleki ve psikolojik işleyişini öznel olarak derecelendirmek için kullanılan sayısal bir ölçektir. Genel işlevsellik için 0-100'lük bir aralıkta hastalığın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisi puanlanır. Alınan puanın yüksekliği işlevselliğin daha iyi olduğunu gösterir. Örneğin 100: son derece yüksek işlevsellik, 1 ciddi şekilde bozulmuş işlevsellik(218).

3.3. BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kliniğe başvuran hasta ve kontrol gruplarından test uygulaması öncesinde 10 ml venöz kan numunesi 11:00 - 15:00 saatleri arasında toplandı. Oksitosinin kandaki yarı ömrünün kısa olması nedeni ile aprotinin içeren EDTA'lı tüplere konulan örnekler 4000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek serumlarının ayrılması sağlandı. Serumlar 2 porsiyon şeklinde ependorf tüplerine ayrılmış yarım saat içinde Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına çalışmacının kendisi tarafından ulaştırıldı. Ependorf tüplerine alınan örnekler çalışılacağı zamanına kadar Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında -80 derecede saklandı.

Serum oksitosin konsantrasyonu ELISA yöntemi ile immünokimyasal olarak tayin edildi. Bu yöntemin temel prensibinde monoklonal antikorlarla kaplı reaksiyon plağına numunedeki ölçülecek ligand bağlanmaktadır. Daha sonra ortama enzim işaretli ikinci bir monoklonal antikor bağlanır. Kromojenik çözelti eklenir. Enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile ölçülmek istenen serum oksitosin konsantrasyonu doğru orantılıdır. ELISA yöntemiyle serum oksitosin sonuçları kütle konsantrasyonu üzerinden pg/mL olarak standart grafikten belirlenmektedir.

Çalışmamızda serum oksitosin düzeylerinin belirlenmesinde "Human Oxytocin ELISA Kit" kullanıldı (*Bioassay Technology Laboratory, BT LAB, Cat.No E1046Hu*). Üreticinin sağladığı kit bilgilerine (Okuma aralığı: 2-600 pg/mL. Analitik duyarlılık (LOD): 1.06 pg/mL. Kesinlik: çalışma içi CV <8%, çalışmalar arası CV <10) dikkat edildi.

Çalışma öncesi -80 °C'de saklanan numuneler eş zamanlı olarak oda sıcaklığına getirildi ve vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı. Çalışmaya başlamadan önce 3.0 mL standart dilüenti ile çözümlenerek, konsantrasyonu 640 pg/mL olan stok standart çözeltisi hazırlandı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Ardından kullanılacak standartlar uygun dilüsyonlarda hazırlandı. (Tablo.1) Sıfır standardı sadece standart dilüenti içermekteydi. Kit içeriğinde mevcut olan 20 mL'lik yıkama tamponu, üreticinin önerdiği oranda deiyonize su ile seyreltildi ve 500 mL'lik yıkama çözeltisi hazırlandı. Standartlar ve yıkama çözeltisi hazırlandıktan sonra ELISA deneyine kit protokolüne uygun olarak devam edildi.

Kit protokolü: Önceden belirlenmiş standart kuyularına her bir standarttan 50 µL eklendi. Örnek kuyularına serum numunelerinden 40 µL ve 10 µL insan oksitosin antikoru eklendi. Ardından örnek ve standart kuyularına 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Plate kapatıcı ile kaplandı ve 37 °C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kapatıcı kaldırıldıktan sonra yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her bir kuyuya 50 µL saptama reaktif A çözeltisi ve 50 µL saptama reaktif B çözeltisi eklendi. Plate kapatıcı ile kaplandı ve 37 °C’de 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kapatıcı kaldırıldı ve her bir kuyuya 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Örnekler durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda absorbans (OD) değerleri ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve ilgili absorbans değerlerine göre, standartların kalibrasyon grafiği çizildi. Örneklerin absorbans değerleri grafiğe yerleştirilerek örnek konsantrasyonları pg/mL olarak belirlendi.

Tablo 1. Standart çözeltilerin dilüsyonları

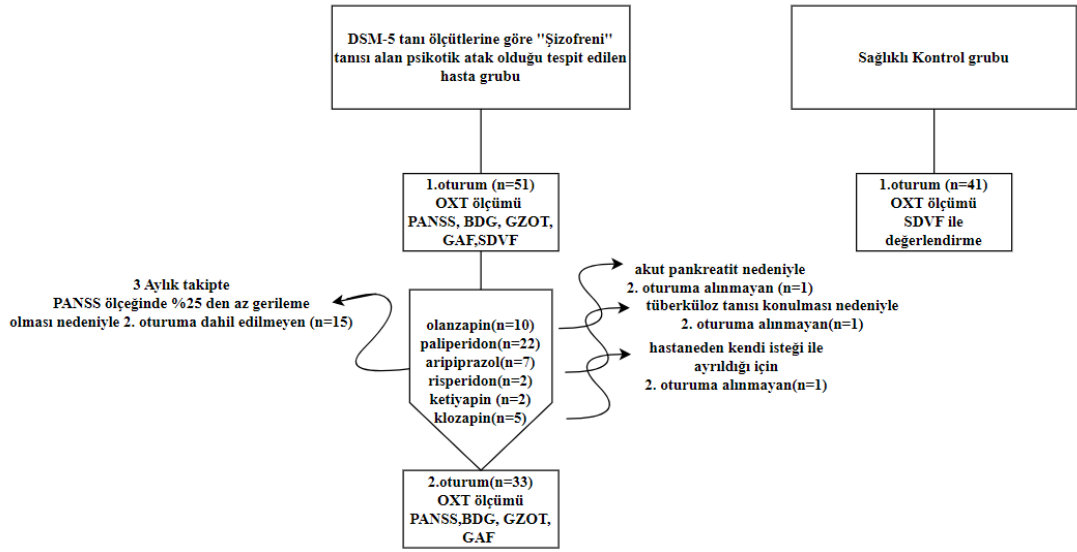
Konsantrasyon	Standart No	Dilüsyon
320pg/ml	Standard No.5	120ul Stok standard + 120ul Standard dilüent
160pg/ml	Standard No.4	120ul Standard No.5 + 120ul Standard dilüent
80pg/ml	Standard No.3	120ul Standard No.4 + 120ul Standard dilüent
40pg/ml	Standard No.2	120ul Standard No.3 + 120ul Standard dilüent
20pg/ml	Standard No.1	120ul Standard No.2 + 120ul Standard dilüent

3.4. ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Kontrol grubu 11:00-15:00 saatleri arasında görüşmeye çağrılmış ve tek oturumda değerlendirilmesi yapılmıştır. Oturum öncesi katılımcılardan 10 cc venöz kan örneği alınarak EDTA’lı tüplere konulmuştur. Yarım saatlik pıhtılaşma süresi sonrası 4000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek serumlarının ayrılması sağlanmıştır. Serumlar 2 porsiyon şeklinde epondorf tüplerine ayrılmış yarım saat içinde Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya laboratuvarına çalışmacının kendisi tarafından ulaştırılmıştır. Görüşme sırasında katılımcılara sosyodemografik ve klinik veri formu verilmiştir.

Hasta grubunun değerlendirilmesi için iki oturum planlanmıştır. Psikiyatri servisinde yatan veya ayaktan başvuran, çalışmaya dahil olmayan klinik hekimleri

tarafından değerlendirilen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış psikotik atakta olan, çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar birinci oturumda sosyodemografik ve klinik veri formu, PANSS, BDG, GZOT, GAF ile değerlendirilmiştir. Yine gruplar arasında ölçüm koşullarını standardize etmek için değerlendirmeler 11:00-15:00 saatleri arasında yapılmış, görüşme öncesinde hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınarak kontrol grubunda yapılan protokolün aynısı uygulanmıştır. Klinikte bulunan en az 5 yıllık tecrübeye sahip ve çalışmaya dahil olmayan tedavi ekibi tarafından hastaların antipsikotik tedavileri düzenlenmiş, literatür araştırması sonrası PANSS ölçeğinde yüzde %25 gerileme tedaviye yanıt kabul edilerek (219), tedaviye yanıt veren hastalarla 2. oturum planlanmıştır. Çalışmada, hasta toplama süresi olarak planlanan 3 aylık süreçte tedaviye yanıt vermeyen 15 hasta 2. oturuma dahil edilmemiştir. Birinci ve ikinci oturum arasında hastalar ek hastalık gelişimi ve verilen medikal tedavileri açısından takip edilmiş, dışlama kriterlerini karşılayacak bir durum gelişmesi halinde hastalar 2. oturuma dahil edilmemiştir. Bu süreçte 1 hasta hastaneden kendi isteği ile ayrıldığı için, 1 hasta tüberküloz tanısı ile başka birime sevki sağlandığı için, 1 hasta akut pankreatit tablosu nedeniyle ek ilaç kullanması gerektiği için 2. oturuma dahil edilmemiştir. 2. oturuma dahil edilen 33 hastaya PANSS, BDG, GZOT, GAF ölçekleri ile değerlendirme yapılmıştır. Gruplar arasında ölçüm koşullarını standardize etmek için 2. oturum görüşmesi 11:00-15:00 saatleri arasında yapılmış görüşme öncesinde hastalardan 10 cc venöz kan örneği alınarak önceki protokolün aynısı uygulanmıştır. Her iki oturumda da BDG için hasta yakınları iletişime geçilerek görüşmeye davet edilmiştir. Çalışmamızın akış diyagramı şekil 2. de aşağıda verilmiştir.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

OXT: serum oksitosin seviyesi, PANSS: Pozitif ve Negatif Semptom Scalası, BDG: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Ölçeği, SDVF: Sosyodemografik Veri Formu

3.5. İSTATİSTİK

Veri analizinde ilk olarak çalışma grubunun betimlenmesi amacıyla betimsel istatistikler (kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama ve standart sapma) gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için ki kare analizi, Fisher exact testi ve sürekli değişkenler için ise bağımsız örneklem t-testi ve bağımlı örneklem t-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerde farklılığın kaynağını belirlemek için z-oran testi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Veri analizleri SPSS (versiyon 25) paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN ÖZELLİKLER

Çalışmamızın istatistiksel incelemeleri psikotik atakta olan şizofreni tanılı erkek hastalar (n=51) ve erkek sağlıklı gönüllüler (n=41) ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 34.2 ± 11.52 yıl ve kontrol grubunun yaş ort 28.4 ± 5.57 yıldır. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=.004).

Hasta ve kontrollerin eğitim süresine göre dağılımları incelendiğinde hastaların ortalama eğitim süresinin 11.00 ± 3.40 , kontrollerin ortalama eğitim süresinin 13 ± 2.85 olduğu görülmektedir. Her iki grubun eğitim süreleri ortalamasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=.000)

Hasta ve sağlıklı kontrollerin çalışma durumuna göre dağılımları incelendiğinde hastaların %51'inin işsiz olduğu, %2'sinin öğrenci olduğu, %37.3'ünün işçi/ memur olduğu, %9.8'inin emekli olduğu görülmektedir. Sağlıklı kontrollerin verileri incelendiğinde katılımcıların %19.5'inin işsiz olduğu, %7.3'ünün öğrenci olduğu, %73 oranında işçi/ memur olduğu görülmektedir. Her iki grubun çalışma durumuna göre dağılımlarının istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Farklılığın kaynağını belirlemek için z-oran testi yapılmış ve hasta grubunda işsiz dağılımı, kontrol grubunda ise memur dağılımının farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Gelir durumuna göre dağılım değerlendirildiğinde hasta grubunda yüksek gelir oranının %33.3 olduğu, orta gelir düzeyinin %43.2, düşük gelir düzeyinin %23.5 olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ise katılımcıların %70.7'si yüksek gelirli, %9.8'i orta gelirli, %19.5'i düşük gelirlidir. Her iki grubun gelir düzeyine göre dağılımlarının istatistiksel olarak farklılığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Farklılığın kaynağı için z-oran testi yapılmış ve yüksek gelir düzeyinde kontrol grubu orta gelir düzeyinde ise hasta grubunun lehine farklılığın olduğu tespit edilmiştir.

Katılımcıların medeni durumlarına göre dağılımlarına bakıldığında; hastaların %70.6'sının bekar, %15.7'sinin evli, %13.7'sinin boşanmış olduğu, kontrol grubunda ise katılımcıların %70.7'sinin bekar, %26.8'inin evli, %2.5'inin boşanmış olduğu

görülmektedir. Her iki grubun medeni durum açısından dağılımında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p=.094).

Hasta ve kontrollerin birlikte yaşadıkları kişilere göre dağılımları incelendiğinde hasta grubu içinde katılımcıların %70.6'sının ebeveynleri ile kontrol grubunun %43.9'unun yalnız yaşadığı görülmektedir. Katılımcıların birlikte yaşadığı kişilerin gruplara göre karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu tespit edilmiştir. Yapılan z-oran testine göre ebeveynleri ile yaşayanlarda hasta grubu, yalnız yaşayanlarda ise kontrol grubunun istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrollerin yaşadığı yere göre dağılımlarına bakıldığında hastaların %13.7 sinin kırsal %86.3'ünün kentsel bölgede yaşadığı, sağlıklı kontrol grubunun tamamının kentsel bölgede yaşadığı görülmektedir. Her iki grubun yaşadığı yere göre dağılımlarının istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görülmektedir (p=.016).

Grupların yetiştikleri yere göre dağılımları incelendiğinde hasta grubun %29.4'ünün kırsal, 70.6'sinin kentsel bölgede yetiştiği, kontrol grubunun ise %12.2'sinin kırsal, %87.8'inin kentsel bölgede yaşadığı görülmektedir. Her iki grubun yetiştiği yere göre dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=.074).

Grupların sigara kullanma durumuna göre dağılımlarına bakıldığında hastaların %66.7, kontrollerin %48.8'inin sigara kullandığı görülmektedir. Her iki grubun sigara kullanım durumuna göre dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=.093). Hasta grubun çocukken anne baba boşanma oranının %86.3, kontrol grubunun ise %87.8 olduğu görülmektedir. Her iki grubun anne ve baba boşanma durumlarının istatistiksel olarak farklılaşmadığı ve benzer olduğu tespit edilmiştir (p=.828).

Gruplar çocukken göç ve ayrılık durumları açısından incelendiğinde hasta grubun %23.5, kontrollerin %9.8'inin ayrılık veya göç' maruz kaldığı, her iki grubun çocukluk yıllarında göç ve ayrılık durumlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubun %70.6'sı çocukken ebeveynlerinden ayrı kaldığı bir dönem olduğunu, kontrol grubunun ise %78'i ebeveynlerinden ayrı kaldıkları bir dönem olduğunu beyan etmişlerdir.

Hasta grup içinde çocukken akrabalarından fiziksel/ psikolojik şiddet görme oranı 80.4 iken sağlıklı kontrollerde bu oran %87.8'dir. Her iki grubun çocukken ebeveyninden ayrı kalma ve akrabalarından fiziksel şiddet görme durumlarının istatistiksel olarak farklılaşmadığı ve benzer olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=.479, p=.404).

Gruplar arasında çocukken akran zorbalığına uğrama dağılımları incelendiğinde hasta grubunun %45.1, kontrol grubunun %24.4'ünün akran zorbalığına maruz kaldığı görülmektedir. Her iki grubun akran zorbalığı yaşama durumlarının istatistiksel olarak farklılaştığı ve hasta grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p=.040).

Her iki grubun doğum türü ile ilgili veriler incelendiğinde hasta grubunun %15.7, kontrol grubunun %39'unun sezaryen ile doğduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu görülmektedir (p=.011).

Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri

Kategorik değişkenler							
Değişkenler	Değişken düzeyleri	Hasta (n =51)		Kontrol (n = 41)		istatistik	p
		f	%	f	%		
Çalışma durumu	İşsiz	26	51.0	8	19.5	16.94 ¹	.000**
	Öğrenci	1	2.0	3	7.3		
	İşçi/memur	19	37.3	30	73.2		
	Emekli	5	9.8	0	0.0		
Gelir düzeyi	Yüksek	17	33.3	29	70.7	15.49	.000**
	Orta	22	43.2	4	9.8		
	Düşük	12	23.5	8	19.5		
Medeni durum	Bekar	36	70.6	29	70.7	4.57 ¹	.094
	Evli	8	15.7	11	26.8		
	Boşanmış	7	13.7	1	2.5		
Birlikte yaşadığı kişiler	Eş ve çocuklar	7	13.7	12	29.3	27.30 ¹	.000**
	Ebeveynler	36	70.6	8	19.5		
	Yalnız	5	9.8	18	43.9		
	Geniş aile	1	2.0	2	4.9		
	Tandıklar	2	3.9	1	2.4		

Tablo 2. (devam) katılımcıların sosyodemografik bilgilerine ilişkin frekans ve yüzdeleri

Kategorik değişkenler							
Yaşadığı yer	Kırsal	7	13.7	0	0.0	6.09 ¹	.016**
	Kentsel	44	86.3	42	100.0		
Yetiştigi yer	Kırsal	15	29.4	5	12.2	3.96	.074
	Kentsel	36	70.6	36	87.8		
Sigara kullanımı	Yok	17	33.3	21	51.2	2.99	.093
	Var	37	66.7	20	48.8		
Çocukken Anne baba boşanma	Yok	44	86.3	36	87.8	0.05	.828
	Var	7	13.7	5	12.2		
Çocukken göç veya ayrılık	Yok	39	76.5	37	90.2	3.00	.083
	Var	12	23.5	4	9.8		
Çocukken ebeveyninden ayrı kalma	Yok	36	70.6	32	78.0	0.66	.479
	Var	15	29.4	9	22.0		
Çocukken akrabalarından fiziksel/psikolojik şiddet görme	Yok	41	80.4	36	87.8	0.92	.404
	Var	10	19.6	5	12.2		
Akran zorbalığı	Yok	28	54.9	31	75.6	4.24	.040**
	Var	23	45.1	10	24.4		
Doğum türü	Normal	43	84.3	25	61.0	6.42	.011**
	Sezaryen	8	15.7	16	39.0		
Doğum sonrası küveze alınma	Yok	48	94.1	36	87.8	1.14 ¹	.549
	Var	3	5.9	5	12.2		

Sürekli Değişkenler						
İstatistik	Hasta(n=51)		Kontrol(n=41)		t değeri	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Yaş (yıl)	34.20	11.52	28.44	5.57	2.93	.004**
Eğitim süresi(yıl)	11.00	3.40	13.95	2.85	4.45	.000**

¹ = Fisher's exact test; *p < 0.05

4.2. ŞİZOFRENİ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik geçmiş verileri incelendiğinde; grubun ortalama hastalık başlangıç yaşı 24.45 ± 7.28 yıl; ortalama psikotik atak sayısı 4 ± 3 , ortalama hastane yatış sayısı 2.63 ± 2 olduğu görülmektedir. Hastaların hastalık süresi minimum 1 yıl maksimum 40 yıl olmak üzere ortalama 10.05 ± 9.5 yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Hastaların klinik özelliklerine ilişkin istatistikler

	Ortalama	Medyan	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Hastalık başlangıç yaşı	24.45	24.00	7.28	12	56
Hastalık süresi	10.5	6.5	9.55	1	40
Psikotik atak sayısı	4.00	3.00	2.97	1	12
Hastane yatış sayısı	2.63	2.00	2.54	0	11

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ölçek verileri incelendiğinde; grubun ortalama PANSS-P değeri 25.06 ± 6.84 ortalama PANSS-N değeri 24.98 ± 7 , ortalama PANSS-G değeri 48.55 ± 10.07 olduğu görülmektedir. Hastaların GZOT puanı ortalamasının ise 13.57 ± 3.70 olduğu görülmektedir. Hastaların klinik ölçek verileri Tablo 4' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Hastalara uygulanan ölçeklere ilişkin istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Mean	SD
PANSS-P	51	10	43	25.06	6.84
PANSS-N	51	13	41	24.98	7.00
PANSS-G	51	30	71	48.55	10.07
PANSS-T	51	60	151	98.63	17.98
GZOT	51	6	23	13.57	3.70
GAF	51	30	80	50.73	11.63
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	51	1	5	2.57	1.51
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HASTA YAKINI	51	1	5	3.06	1.59
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HEKİM	51	1	6	3.08	1.62
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	51	1	6	2.25	1.34
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HASTA YAKINI	51	1	6	2.39	1.44
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	51	1	6	2.67	1.62
BDG-DİKKAT-1	51	1	6	3.63	1.50
BDG-DİKKAT-1 HASTA YAKINI	51	1	6	4.00	1.17
BDG-DİKKAT-1 HEKİM	51	2	6	4.16	1.14
BDG-DİKKAT-2	51	1	6	3.33	1.42
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	51	1	6	3.88	1.03

Tablo 4. (devam) Hastalara uygulanan ölçeklere ilişkin istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Mean	SD
BDG-DİKKAT-2 HEKİM	51	2	6	3.96	1.04
BDG-SÖZEL BELLEK-1	51	1	5	3.43	1.32
BDG-SÖZEL BELLEK-1 HASTA YAKINI	51	1	6	4.04	1.17
BDG-SÖZEL BELLEK-1 HEKİM	51	1	6	4.08	1.21
BDG-SÖZEL BELLEK-2	51	1	6	3.04	1.54
BDG-SÖZEL BELLEK-2 HASTA YAKINI	51	1	6	4.02	1.12
BDG-SÖZEL BELLEK-2 HEKİM	51	1	7	3.98	1.33
BDG-SORUN ÇÖZME	51	1	6	2.35	1.21
BDG-SORUN ÇÖZME-1 HASTA YAKINI	51	1	6	3.84	1.19
BDG-SORUN ÇÖZME-1 HEKİM	51	1	6	3.94	1.17
BDG-SORUN ÇÖZME-2	51	1	5	2.16	1.01
BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	51	1	7	4.08	1.34

Tablo 4. (devam) Hastalara uygulanan ölçeklere ilişkin istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Mean	SD
BDG-SORUN ÇÖZME-2 HEKİM	51	1	7	4.20	1.37
BDG-İŞLEM HIZI	51	1	6	3.02	1.38
BDG-İŞLEM HIZI-HASTA YAKINI	51	2	6	4.39	0.96
BDG-İŞLEM HIZI HEKİM	51	2	7	4.25	1.13
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	51	1	6	2.94	1.49
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HASTA YAKINI	51	1	6	4.22	1.22
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HEKİM	51	1	6	4.24	1.34
BDG-TOTAL	51	1	5	3.04	0.87
BDG-TOTAL HASTA YAKINI	51	2	6	3.94	0.81
BDG-TOTAL HEKİM	51	2	6	4.06	0.93

GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan

4.3. PSİKOTİK ATAĞ YAŞAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE KONTROLLERİN SERUM OKSİTOSİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol grubu ile hasta grubunun serum oksitosin seviyelerini karşılaştırmak amacıyla bağımsız örneklem t-testi yapılmış ve elde edilen bulgular tablo 5’de verilmiştir.

Psikotik atak yaşayan şizofreni hastalarının serum oksitosin seviyesine ilişkin ölçülen en yüksek değerin 464 pg/ml, en düşük değerin 43pg/ml iken kontrol grubunda

en yüksek değerin 506 pg/ml en dūřuk değerin 53pg/ml olduğu gōr÷lmektedir. Hasta grubunun serum oksitosin seviyesi 143.94±104.88 pg/ml, kontrol grubunun serum oksitosin seviyesi 254.12±152.58 pg/ml, gruplar arası serum oksitosin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($t_{68.28} = 3.93$; $p < .05$; $d = 0.86$). Anlamlı bulunan bu farklılığın pratikte b÷y÷k bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5. şizofreni hastaları ve kontrollerin oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	Mean	SD	sd	t	p	d
OXT	Hasta (atak)	51	43.94	104.88	68.28	3.93	.000**	0.86
	Kontrol	41	254.12	152.58				

OXT: Serum oksitosin değeri(pg/ml) * $p < 0.05$

4.4. HASTA GRUBUNUN SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİ VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Hasta grubundan toplanan değişkenler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Sosyodemografik değişkenler ile psikotik atak yaşayan şizofreni hastalarının serum oksitosin seviyesi arasındaki ilişkiler için spearman sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılmış ve elde edilen bulgular tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik değişkenleri ve oksitosin seviyeleri arasındaki ilişkiler

Değişken	OXT-A	
	r	p
Yaş	-.265	.060
Eğitim süresi(yıl)	.140	.327
Medeni durum	-.092	.523
Çocukken anne ve baba boşanma	-.15	.284
Çocukken göç veya ayrılık	-.01	.956
Çocukken ebeveynlerden ayrı kalma	.00	.984
Çocukken akrabalarından fiziksel/psikolojik şiddet görme	-.15	.296
Akran zorbalığı	-.08	.582
Doğum türü	.18	.212
Doğum sonrası küvez	.27	.059

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, OXT-A:Psikotik atak sırasında ölçülen serum oksitosin değeri(pg/ml)

Hastaların psikotik atak sırasında ölçülen serum oksitosin seviyeleri ile sosyodemografik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerin olmadığı görülmektedir ($p > .05$).

4.5. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri ve Oksitosin Seviyeleri Arasındaki Korelasyonlar

Değişken	OXT-A	
	r	p
Hastalık süresi(yıl)	-.263	.062
Hastalık başlangıç yaşı	.010	.947
Atak sayısı	-.236	.095
Hastaneye yatış sayısı	-.166	.244

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı OXT-A:Psikotik atak sırasında ölçülen serum oksitosin değeri(pg/ml)

Hastaların psikotik atak sırasında ölçülen serum oksitosin seviyeleri ile klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerin olmadığı görülmektedir ($p > .05$).

4.6. HASTA GRUBUNA UYGULANAN ÖLÇEKLER VE OKSİTOSİN SEVİYELERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Hasta grubundan toplanan değişkenler arasındaki ilişkiler spearman sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edilmiş, aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

Tablo 8. PANSS ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
OXT	r	-.43	-.23	-.28	-.40
	p	.001**	.101	.049**	.004**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı ,OXT: serum oksitosin değeri(pg/ml), PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan * $p < 0.05$

Tablo 8 incelendiğinde, hastaların serum oksitosin seviyesinin PANSS-P, PANSS-G ve PANSS-T ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip olduğu görülmektedir ($p=.001$, $r=-.43$, $p=.049$, $r=-.28$, $p=.004$, $r=-.40$). Ancak PANSS-N ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=.01$, $r=-.23$).

Tablo 9. GZOT ile oksitosin seviyesi arasındaki korelasyonlar

		GZOT
OXT	r	.49
	p	.000**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı OXT: Serum oksitosin değeri (pg/ml), GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Serum oksitosin seviyesi ile GZOT toplam doğru sayısı arasında da anlamlı pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir ($p=.000$, $r=.49$).

Tablo 10. GAF ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		GAF
OXT	r	.37
	p	.000**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, OXT: Serum oksitosin değeri(pg/ml), GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi

GAF skoru ile serum oksitosin seviyesi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde olduğu belirlenmiştir (p=.00, r=.37).

Tablo 11. BDG ile oksitosin seviyeleri arasındaki korelasyonlar

		OXT			OXT			OXT
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	r	.04	BDG-DİKKAT-2 HEKİM	r	-.22	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	r	-.28
	p	.791		p	.115		p	.044
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HASTA YAKINI	r	-.06	BDG-SÖZEL BELLEK-1	r	.00	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HEKİM	r	-.16
	p	.682		p	.993		p	.268
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HEKİM	r	-.19	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HASTA YAKINI	r	-.11	BDG-İŞLEM HIZI	r	-.10
	p	.190		p	.435		p	.492
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	r	-.07	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HEKİM	r	-.20	BDG-İŞLEM HIZI HASTA YAKINI	r	-.26
	p	.616		p	.154		p	.071
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HASTA YAKINI	r	-.04	BDG-SÖZEL BELLEK-2	r	.01	BDG-İŞLEM HIZI HEKİM	r	-.21
	p	.759		p	.930		p	.132
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	r	-.29	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HASTA YAKINI	r	-.06	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	r	-.40
	p	.040		p	.678		p	.004
BDG-DİKKAT-1	r	.02	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HEKİM	r	-.01	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HASTA YAKINI	r	-.51
	p	.879		p	.927		p	.000
BDG-DİKKAT-1 HASTA YAKINI	r	-.14	BDG-SORUN ÇÖZME-1	r	-.05	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HEKİM	r	-.59
	p	.316		p	.731		p	.000
BDG-DİKKAT-1 HEKİM	r	-.09	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HASTA YAKINI	r	-.17	BDG-TOTAL	r	-.16
	p	.555		p	.231		p	.271
BDG-DİKKAT-2	r	.08	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HEKİM	r	-.14	BDG-TOTAL HASTA YAKINI	r	-.27
	p	.568		p	.322		p	.055
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	r	-.12	BDG-SORUN ÇÖZME-2	r	.01	BDG-TOTAL HEKİM	r	-.39
	p	.387		p	.943		p	.005

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, OXT: Serum oksitosin seviyesi (pg/ml), BDG: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi

Psikotik atak yaşayan şizofreni hastalarında BDG alt ölçekleri ve serum oksitosin seviyeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde işlem belleği, sözel bellek, dikkat, akıl yürütme, işlem yapma hızı alt ölçekleri ile serum oksitosin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmede BDG sorun çözme alt ölçeği ile serum oksitosin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=.044$, $r=-.28$).

BDG toplumsal biliş alt ölçeğinde hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında serum oksitosin seviyeleri ile anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=.004$, $r=-.40$ $p=.000$, $r=-.51$).

4.7. HASTA GRUBUNDA UYGULANAN ÖLÇEKLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Hasta grubunda uygulanan ölçekler arasındaki ilişkiler spearman sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edilmiş, aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

Tablo 12. GZOT ile PANSS arasındaki korelasyonlar

		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
GZOT	r	-.28	-.19	-.38	-.43
	p	.049	.194	.007	.002

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan

GZOT toplam doğru sayısı ile PANSS alt ölçekleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, GZOT toplam doğru sayısının PANSS-P, PANSS-G ve PANSS-T ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip olduğu görülmektedir ($p=.049$, $r=-.28$, $p=.007$, $r=-.38$, $p=.002$, $r=-.43$). Ancak GZOT toplam doğru sayısı ile PANSS-N arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiştir ($p=.194$, $r=-.19$).

Tablo 13. GZOT ile GAF arasındaki korelasyonlar

		GAF	
GZOT	r	.46	
	p	.000**	

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi

GZOT toplam doğru sayısı ve GAF skoru arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p=.00$, $r=.46$).

Tablo 14. GZOT ile BDG arasındaki korelasyonlar

		GZOT				GZOT				GZOT	
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	r	-.12	BDG-DİKKAT-2 HEKİM	r	-.30	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	r	-.41			
	p	.397		p	.033		p	.003			
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HASTA YAKINI	r	-.16	BDG-SÖZEL BELLEK-1	r	-.26	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HEKİM	r	-.33			
	p	.272		p	.061		p	.017			
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HEKİM	r	-.27	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HASTA YAKINI	r	-.26	BDG-İŞLEM HIZI	r	-.14			
	p	.055		p	.068		p	.332			
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	r	-.36	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HEKİM	r	-.41	BDG-İŞLEM HIZI HASTA YAKINI	r	-.46			
	p	.009		p	.003		p	.001			
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HASTA YAKINI	r	-.34	BDG-SÖZEL BELLEK-2	r	-.11	BDG-İŞLEM HIZI HEKİM	r	-.48			
	p	.016		p	.462		p	.000			
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	r	-.44	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HASTA YAKINI	r	-.31	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	r	-.15			
	p	.001		p	.025		p	.309			
BDG-DİKKAT-1	r	-.08	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HEKİM	r	-.22	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HASTA YAKINI	r	-.59			
	p	.590		p	.118		p	.000			
BDG-DİKKAT-1 HASTA YAKINI	r	-.26	BDG-SORUN ÇÖZME-1	r	.06	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HEKİM	r	-.69			
	p	.070		p	.654		p	.000			
BDG-DİKKAT-1 HEKİM	r	-.27	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HASTA YAKINI	r	-.30	BDG-TOTAL	r	-.15			
	p	.052		p	.033		p	.282			
BDG-DİKKAT-2	r	.06	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HEKİM	r	-.36	BDG-TOTAL HASTA YAKINI	r	-.45			
	p	.680		p	.009		p	.001			
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	r	-.21	BDG-SORUN ÇÖZME-2	r	.04	BDG-TOTAL HEKİM	r	-.50			
	p	.150		p	.784		p	.000			

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, BDG: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Tablo 14 değerlendirildiğinde BDG işlem belleği ve dikkat alt ölçekleri ile GZOT toplam doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>.05$). Hekimin yaptığı değerlendirmeye göre BDG sözel öğrenme, akıl yürütme, sorun çözme, işlem yapma hızı alt ölçekleri ile GZOT toplam doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Yine hasta yakınının değerlendirmesine göre BDG olayları anımsama ve akıl yürütme alt ölçekleri ile GZOT toplam doğru sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu görülmektedir ($p=.025$, $p=.033$). Hasta yakını ve hekimin yaptığı değerlendirmeye göre BDG toplumsal biliş alt ölçeği ile GZOT toplam doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=.000$).

4.8. ŞİZOFRENİ HASTALARININ ATAK SIRASINDA VE TEDAVİ YANITI SONRASI YAPILAN ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI SONUCU ELDE EDİLEN VERİLER

Tedaviye yanıt verdiği gözlenen şizofreni tanılı hastaların ($n=33$) psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrasında yapılan görüşmesinden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri değerlendirilmiştir.

Tablo 15. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyelerinin karşılaştırılması

Değişken	Ölçüm	n	Mean	SD	sd	t	p	d
OXT	Ölçüm A	33	152.55	108.75	32	3.27	.003	0.57
	Ölçüm B	33	214.15	115.79				

Bağımlı örneklem t-testi OXT:serum oksitosin değeri(pg/ml), Ölçüm A: 1. oturum Ölçüm B: 2.oturum

Tablo 15 incelendiğinde, hasta grubunun serum oksitosin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ($t_{32} = 3.27$; $p < .05$; $d = 0.57$). Ortalamalar incelendiğinde, tedavi yanıtı sonrası olan ölçüm B'nin ortalamasının psikotik atak sırasındaki ölçüme göre daha yüksek olduğu ve bu farkın pratikte orta düzeyde bir etki büyüklüğüne sahip olduğu tespit edilmiştir. Buna göre tedavi yanıtı sonrası hastaların serum oksitosin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 16. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası BDG puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm	N	\bar{X}	SD	sd	t	p	d
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	Ölçüm A	33	2.82	1.57	32	5.25	.000	0.91
	Ölçüm B	33	1.88	0.99				
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.12	1.49	32	6.43	.000	1.12
	Ölçüm B	33	1.91	0.98				
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1HEKİM	Ölçüm A	33	3.09	1.53	32	6.16	.000	1.07
	Ölçüm B	33	1.91	0.95				
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	Ölçüm A	33	2.15	1.25	32	3.68	.001	0.64
	Ölçüm B	33	1.73	0.94				
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	2.00	1.25	32	2.55	.016	0.44
	Ölçüm B	33	1.70	1.05				
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	Ölçüm A	33	2.18	1.42	32	3.76	.001	0.66
	Ölçüm B	33	1.64	0.99				
BDG- DİKKAT-1	Ölçüm A	33	3.55	1.52	32	6.81	.000	1.19
	Ölçüm B	33	2.33	0.92				
BDG- DİKKAT-1HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	4.00	1.22	32	8.61	.000	1.50
	Ölçüm B	33	2.55	0.67				
BDG- DİKKAT-1HEKİM	Ölçüm A	33	4.03	1.10	32	9.61	.000	1.67
	Ölçüm B	33	2.33	0.65				
BDG-DİKKAT-2	Ölçüm A	33	3.24	1.44	32	4.75	.000	0.83
	Ölçüm B	33	2.33	0.96				
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.91	1.04	32	7.50	.000	1.31
	Ölçüm B	33	2.48	0.87				
BDG-DİKKAT-2 HEKİM	Ölçüm A	33	3.76	0.97	32	8.90	.000	1.55
	Ölçüm B	33	2.36	0.70				
BDG-SÖZEL BELLEK-1	Ölçüm A	33	3.39	1.22	32	7.37	.000	1.28
	Ölçüm B	33	2.33	0.85				
BDG-SÖZEL BELLEK-1HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	4.09	1.10	32	8.61	.000	1.66
	Ölçüm B	33	2.36	1.03				
BDG-SÖZEL BELLEK-1HEKİM	Ölçüm A	33	4.03	1.10	32	8.97	.000	1.56
	Ölçüm B	33	2.70	0.98				
BDG-SÖZEL BELLEK-2	Ölçüm A	33	2.88	1.24	32	5.10	.000	0.89
	Ölçüm B	33	1.94	0.79				
BDG-SÖZEL BELLEK-2HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.97	1.33	32	8.83	.000	1.59
	Ölçüm B	33	2.27	1.01				

Tablo 16. (devam) Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası BDG puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm	N	\bar{X}	SD	sd	t	p	d
BDG-SÖZEL BELLEK-2HEKİM	Ölçüm A	33	2.30	1.24	32	3.53	.001	1.54
	Ölçüm B	33	1.73	0.72				
BDG-SORUN ÇÖZME-1	Ölçüm A	33	3.70	1.16	32	7.86	.000	0.62
	Ölçüm B	33	2.24	0.87				
BDG-SORUN ÇÖZME-1HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.76	1.00	32	9.27	.000	1.37
	Ölçüm B	33	2.24	0.83				
BDG-SORUN ÇÖZME-1HEKİM	Ölçüm A	33	2.12	1.08	32	3.44	.002	1.61
	Ölçüm B	33	1.73	0.84				
BDG-SORUN ÇÖZME-2	Ölçüm A	33	2.12	1.08	32	3.44	.002	0.60
	Ölçüm B	33	1.73	0.84				
BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.88	1.19	32	7.39	.000	1.29
	Ölçüm B	33	2.33	1.11				
BDG-SORUN ÇÖZME-2HEKİM	Ölçüm A	33	3.97	1.19	32	8.61	.000	1.50
	Ölçüm B	33	2.24	1.12				
BDG-İŞLEM HIZI	Ölçüm A	33	2.97	1.42	32	6.61	.000	1.15
	Ölçüm B	33	1.88	0.82				
BDG-İŞLEM HIZI-HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	4.36	0.86	32	11.50	.000	2.00
	Ölçüm B	33	2.30	0.95				
BDG-İŞLEM HIZI-HEKİM	Ölçüm A	33	4.03	0.98	32	10.69	.000	1.86
	Ölçüm B	33	2.24	1.00				
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	Ölçüm A	33	2.85	1.44	32	4.71	.000	0.82
	Ölçüm B	33	2.00	0.97				
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ-HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	4.18	1.31	32	8.41	.000	1.46
	Ölçüm B	33	2.48	0.97				
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ-HEKİM	Ölçüm A	33	4.12	1.41	32	7.17	.000	1.50
	Ölçüm B	33	2.45	1.03				
BDG-TOTAL	Ölçüm A	33	2.97	0.92	32	8.91	.000	1.55
	Ölçüm B	33	2.15	0.80				
BDG-TOTAL-HASTA YAKINI	Ölçüm A	33	3.88	0.82	32	9.95	.000	1.73
	Ölçüm B	33	2.70	0.88				
BDG-TOTAL-HEKİM	Ölçüm A	33	3.91	0.91	32	9.34	.000	1.63
	Ölçüm B	33	2.73	0.67				

Bağımlı örneklemeler *t*-testi, BDG: Bilişsel Değerlendirme görüşmesi, Ölçüm A: 1. oturum, Ölçüm B: 2. oturum

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG 'nin işlem belleği-1 alt ölçeği ortalama değeri 2.82 ± 1.57 iken, tedavi yanıtı sonrası bu değer 1.88 ± 0.99 olduğu gözlenmektedir. Aynı şekilde hasta yakını tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen işlem belleği-1 alt ölçeği 3.12 ± 1.49 iken tedavi yanıtı sonrası 1.91 ± 0.98 olduğu gözlenmektedir. Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak sırasında işlem belleği-1 alt ölçeği ortalama değeri 3.09 ± 1.53 iken tedavi yanıtı sonra bu değer 1.91 ± 0.95 e gerilemiştir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG işlem belleği 1 alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.00$).

Benzer şekilde psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG işlem belleği 2 alt ölçeği ortalama değeri 2.15 ± 1.25 iken tedavi yanıtı sonrası 1.73 ± 0.94 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG işlem belleği 2 alt ölçeği ortalama değeri 2.0 ± 1.25 iken tedavi yanıtı sonrası 1.70 ± 1.05 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG işlem belleği 2 alt ölçeği ortalama değeri 2.18 ± 1.42 iken, tedavi yanıtı sonrası 1.64 ± 0.99 'a gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG işlem belleği 2 alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=.001$). Başka bir deyişle tedaviye yanıt veren grupta yapılan değerlendirmelerde tedavi yanıtı sonrası işlem belleği alanında iyileşme olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG dikkati sürdürme alt ölçeği ortalama değeri 3.55 ± 1.52 iken tedavi yanıtı sonrası 2.33 ± 0.92 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG dikkati sürdürme alt ölçeği ortalama değeri 4.03 ± 1.10 iken tedavi yanıtı sonrası 2.55 ± 0.67 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG dikkati sürdürme ortalama değeri 4.03 ± 1.10 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.33 ± 0.65 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati sürdürme alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG dikkati odaklanma alt ölçeği ortalama değeri 3.24 ± 1.44 iken tedavi yanıtı sonrası 2.33 ± 0.96 ,

hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG dikkati odaklama alt ölçeği ortalama değeri 3.91 ± 1.04 iken tedavi yanıtı sonrası 2.48 ± 0.87 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG dikkati sürdürme ortalama değeri 3.76 ± 0.97 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.36 ± 0.70 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati odaklama alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG sözel öğrenme alt ölçeği ortalama değeri 3.39 ± 1.22 iken tedavi yanıtı sonrası 2.33 ± 0.85 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG sözel öğrenme alt ölçeği ortalama değeri 4.09 ± 1.10 iken tedavi yanıtı sonrası 2.73 ± 0.98 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG sözel öğrenme ortalama değeri 4.03 ± 1.10 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.70 ± 0.98 ' e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG sözel öğrenme alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG olayları anımsama alt ölçeği ortalama değeri 2.88 ± 1.24 iken tedavi yanıtı sonrası 1.94 ± 0.79 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG olayları anımsama alt ölçeği ortalama değeri 4.03 ± 1.16 iken tedavi yanıtı sonrası 2.26 ± 1.03 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG olayları anımsama ortalama değeri 3.97 ± 1.33 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.27 ± 1.01 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG olayları anımsama alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG akıl yürütme alt ölçeği ortalama değeri 2.30 ± 1.24 iken tedavi yanıtı sonrası 2.73 ± 0.72 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG akıl yürütme alt ölçeği ortalama değeri 3.70 ± 1.16 iken tedavi yanıtı sonrası 2.24 ± 0.87 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG akıl yürütme alt ölçeği ortalama değeri 3.76 ± 1.0 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.24 ± 0.83 'e gerilediği

görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG akıl yürütme alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG sorun çözme alt ölçeği ortalama değeri 2.12 ± 1.09 iken tedavi yanıtı sonrası 1.73 ± 0.84 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG sorun çözme alt ölçeği ortalama değeri 3.88 ± 1.19 iken tedavi yanıtı sonrası 2.33 ± 1.11 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG sorun çözme alt ölçeği ortalama değeri 3.97 ± 1.19 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.24 ± 0.12 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG sorun çözme alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG işlem yapma hızı alt ölçeği ortalama değeri 2.97 ± 1.42 iken tedavi yanıtı sonrası 1.88 ± 0.82 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG işlem yapma hızı alt ölçeği ortalama değeri 4.36 ± 0.86 iken tedavi yanıtı sonrası 2.30 ± 0.95 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG işlem yapma hızı alt ölçeği ortalama değeri 4.02 ± 0.98 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.24 ± 1.0 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG işlem yapma hızı alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Psikotik atak sırasında hastalar tarafından değerlendirilen BDG toplumsal biliş alt ölçeği ortalama değeri 2.85 ± 1.44 iken tedavi yanıtı sonrası 2.00 ± 0.97 , hasta yakınları tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG toplumsal biliş alt ölçeği ortalama değeri 4.18 ± 1.31 iken tedavi yanıtı sonrası 2.48 ± 0.97 , hekim tarafından psikotik atak sırasında değerlendirilen BDG toplumsal biliş alt ölçeği ortalama değeri 4.12 ± 1.41 iken, tedavi yanıtı sonrası 2.45 ± 1.03 'e gerilediği görülmektedir. Hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında tedavi yanıtı sonrası BDG toplumsal biliş alt ölçeği değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Tablo 17. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası GZOT puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm	N	\bar{X}	SD	sd	t	p	d
GZOT	Ölçüm A	33	14.18	3.66	32	6.68	.000	1.16
	Ölçüm B	33	18.00	3.69				

Bağımlı örneklem t-testi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, Ölçüm A: 1. oturum, Ölçüm B: 2. Oturum

Psikotik atak sırasında hastaların GZOT verdikleri doğru yanıt ortalaması 14.18 ± 3.66 iken, tedavi yanıtı sonrası bakılan ikinci ölçümlerde bu değer 18.00 ± 3.68 olduğu gözlenmektedir. İki ölçüm arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=.000$). Başka bir deyişle tedavi yanıtı sonrası hastaların GZOT ile değerlendirilen zihin kuramı performanslarında artış olduğu gözlenmektedir.

Tablo 18. Hastaların psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası GAF puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm	N	\bar{X}	SD	sd	t	p	d
GAF	Ölçüm A	33	51.79	11.32	32	12.50	.000	2.18
	Ölçüm B	33	68.79	7.29				

Bağımlı örneklem t-testi, GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi, Ölçüm A: 1. oturum, Ölçüm B: 2. Oturum

Psikotik atak sırasında hastaların GAF puanı ortalamalarının 51.79 ± 11.32 olduğu, PANSS' ta %25 gerileme sonrası yapılan ikinci değerlendirme sırasında GAF puanı ortalamalarının 68.79 ± 7.29 'a yükseldiği, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=.00$).

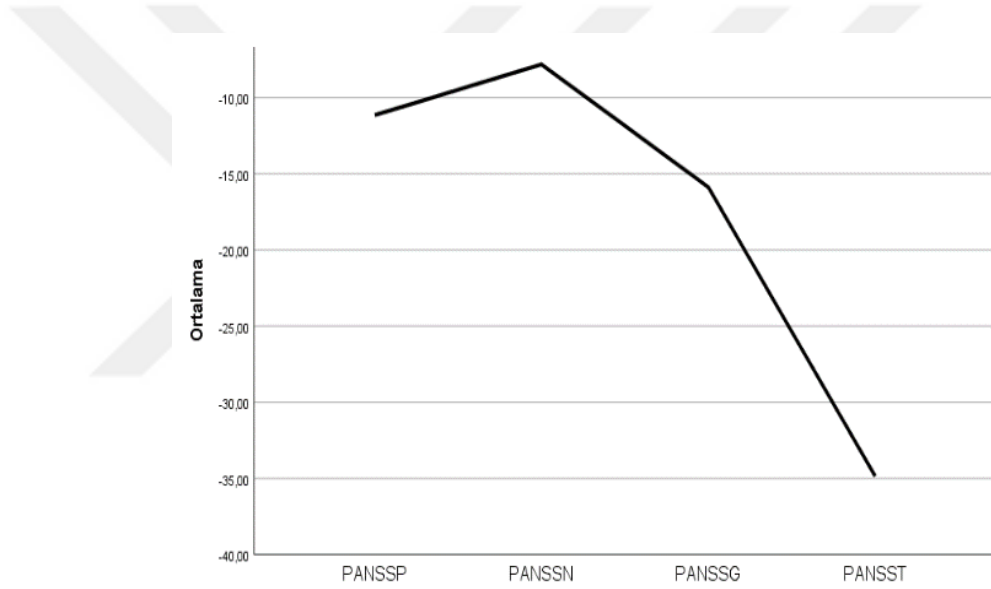
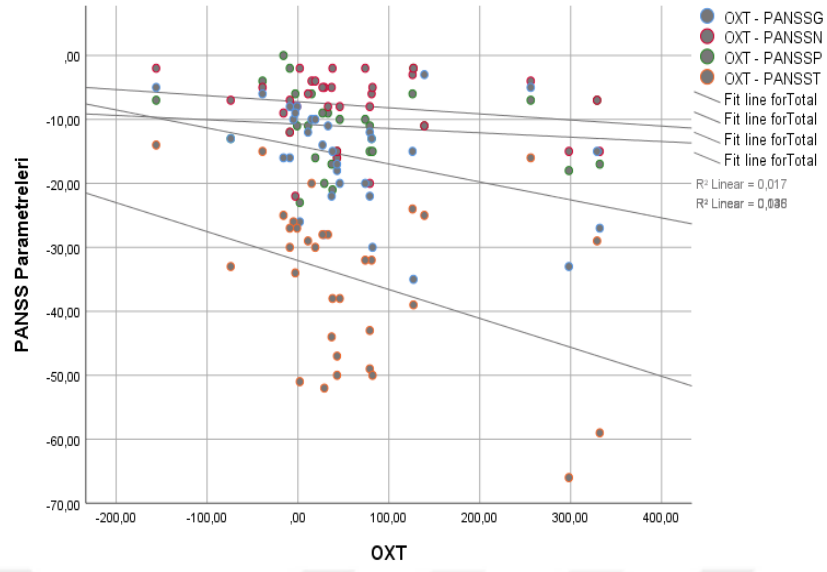
4.9. HASTALARININ PSİKOTİK ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI ÖLÇEK DEĞİŞİMLERİ İLE SERUM OKSİTOSİN SEVİYELERİ DEĞİŞİMİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Tablo 19. PANSS alt ölçeklerindeki değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
OXT	r	-.23	-.07	-.41	-.38
	p	.196	.712	.018**	.029**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı OXT: Serum oksitosin değeri (pg/ml), PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan *p < 0.05

Tablo 19 incelendiğinde, hastaların tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi değişimi ile PANSS-P değişiminin arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Benzer şekilde hastaların tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi değişimi ile PANSS-N puan farkı arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Hastaların tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi değişimi ile PANSS-G puan farkı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p < .05$, $r = -.41$). Benzer şekilde hastaların tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi değişimi ile PANSS-T puan farkı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ve orta düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p < .05$, $r = -.38$).



OXT: serum oksitosin seviyesi (pg/ml), PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan

Şekil 2. PANSS alt ölçeklerindeki değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

Tablo 20. GZOT puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

		OXT
GZOT	r	.70
	p	.000**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı OXT: serum oksitosin seviyesi (pg/ml), GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi,

Tablo 20 incelendiğinde, hastaların psikotik atak sırasında yapılan 1. oturum ve tedavi yanıtı sonrası yapılan 2. oturum görüşmesi arasında GZOT toplam doğru sayısı değişimi ile serum oksitosin seviyesi değişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve yüksek düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($r = .70$; $p = .000$).

Tablo 21. BDG alt ölçeklerinde değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

	OXT			OXT			OXT	
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	r	-.09	BDG-DİKKAT-2 HEKİM	r	-.47	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	r	-.27
	p	.630		p	.006		p	.137
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HASTA YAKINI	r	-.24	BDG-SÖZEL BELLEK-1	r	-.01	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HEKİM	r	-.32
	p	.178		p	.946		p	.067
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HEKİM	r	-.28	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HASTA YAKINI	r	-.13	BDG-İŞLEM HIZI	r	.06
	p	.112		p	.486		p	.723
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	r	-.02	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HEKİM	r	-.48	BDG-İŞLEM HIZI HASTA YAKINI	r	-.26
	p	.895		p	.005		p	.142
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HASTA YAKINI	r	.09	BDG-SÖZEL BELLEK-2	r	-.23	BDG-İŞLEM HIZI HEKİM	r	-.51
	p	.618		p	.193		p	.003
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	r	-.16	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HASTA YAKINI	r	-.46	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	r	-.45
	p	.372		p	.008		p	.008
BDG-DİKKAT-1	r	-.19	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HEKİM	r	-.37	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HASTA YAKINI	r	-.48
	p	.279		p	.034		p	.005
BDG-DİKKAT-1 HASTA YAKINI	r	-.44	BDG-SORUN ÇÖZME-1	r	.07	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HEKİM	r	-.56
	p	.010		p	.708		p	.001
BDG-DİKKAT-1 HEKİM	r	-.26	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HASTA YAKINI	r	-.39	BDG-TOTAL	r	-.35
	p	.145		p	.023		p	.044
BDG-DİKKAT-2	r	-.17	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HEKİM	r	-.49	BDG-TOTAL HASTA YAKINI	r	-.48
	p	.340		p	.004		p	.005
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	r	-.43	BDG-SORUN ÇÖZME-2	r	-.12	BDG-TOTAL HEKİM	r	-.40
	p	.012		p	.521		p	.021

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı BDG:bilişsel değerlendirme görüşmesi, OXT:serum oksitosin seviyesi (pg/ml)

Tablo 21 incelendiğinde, serum oksitosin seviyesi değişimi ile BDG alt ölçek değişimleri arasındaki ilişkilerden bazılarının istatistiksel olarak anlamlı iken bazılarının ise anlamsız olduğu görülmektedir. Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati sürdürme alt ölçeği değişimi ile serum oksitosin seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.01$). Yine hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati odaklama alt ölçeği değişimi ile serum oksitosin seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.012$, $p=.006$).

Hasta yakını ve hekimin yaptığı değerlendirmelerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG olayları anımsama alt ölçeği değişimi ile serum OXT seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.008$, $p=.034$).

Hasta yakını ve hekimin yaptığı değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG akıl yürütme alt ölçeği değişimi ile serum OXT seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.023$, $p=.004$).

Hekimin yaptığı değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG işlem yapma hızı alt ölçeği değişimi ile serum OXT seviyesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.003$).

Tedavi yanıtı sonrası BDG toplumsal biliş alt ölçeği değişiminin serum OXT seviyesi değişimi ile ilişkisi hasta, hasta yakını ve doktorun değerlendirmelerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=.008$, $p=.005$, $p=.001$).

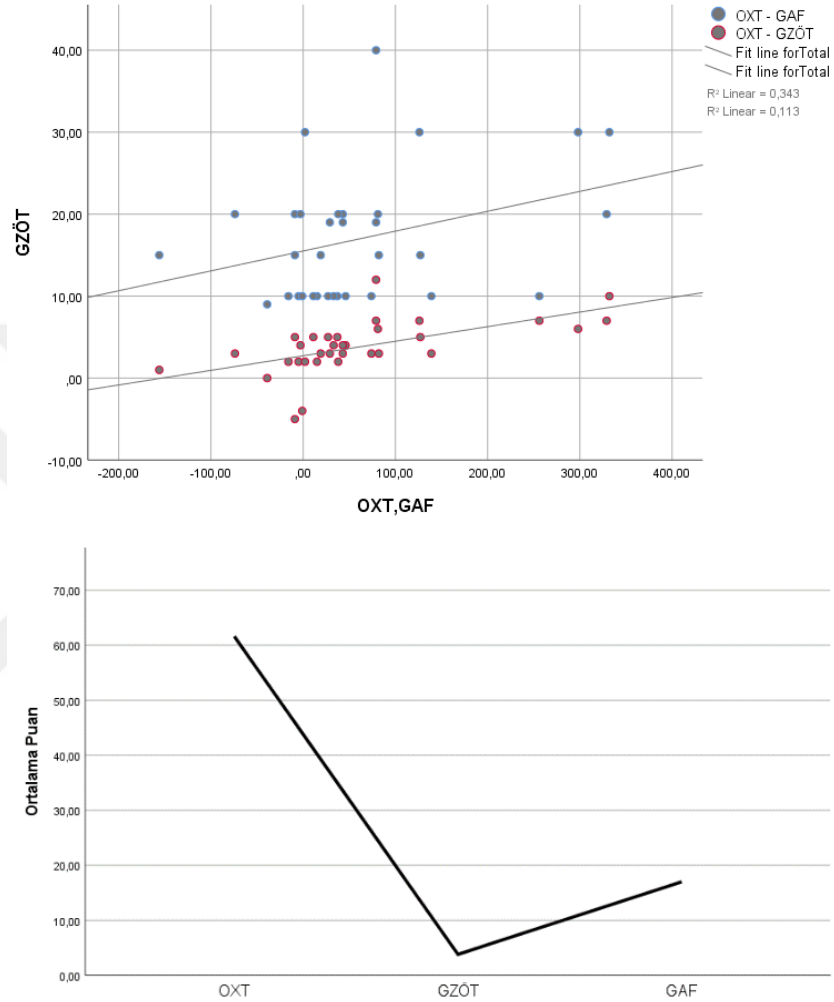
Sonuç olarak psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum OXT seviyesi değişimi ile BDG alt ölçekleri değişiminin ters yönlü bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 22. GAF puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

		OXT
GAF	r	.29
	p	.098

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, OXT:serum oksitosin seviyesi (pg/ml), OXT:serum oksitosin seviyesi (pg/ml)

Hastaların psikotik atak sırasında yapılan 1. oturum ve tedavi yanıtı sonrası yapılan 2. oturum görüşmesi arasında serum OXT seviyesi değişimi ile GAF skoru değişimi arasındaki ilişkinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($r = .29$; $p = .098$).



GAF: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi OXT: Serum oksitosin seviyesi(pg/ml)

Şekil 3. GAF ve GZOT puanlarında değişimin serum oksitosin seviyesi değişimi ile korelasyonu

4.10. HASTALARININ PSİKOTİK ATAK VE TEDAVİ YANITI SONRASI ÖLÇEK DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Tablo 23. Tedavi yanıtı sonrası PANSS alt ölçeklerinde değişimin BDG alt ölçek değişimi ile korelasyonu

Değişkenler		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	r	.12	.14	.30	.30
	p	.498	.453	.089	.094
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1-HASTA YAKINI	r	.11	.09	.34	.33
	p	.527	.623	.052	.061
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1-HEKİM	r	.36	-.08	.52	.48
	p	.043	.650	.002	.004
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	r	.07	.03	-.02	.03
	p	.714	.874	.919	.860
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2-HASTA YAKINI	r	.04	.26	.15	.19
	p	.838	.149	.391	.279
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2-HEKİM	r	.16	-.03	.27	.21
	p	.381	.868	.132	.248
BDG-DİKKAT-1	r	.38	.17	.04	.30
	p	.032	.349	.820	.085
BDG-DİKKAT-1-HASTA YAKINI	r	.37	.23	.31	.52
	p	.036	.206	.076	.002
BDG-DİKKAT-1-HEKİM	r	.20	-.05	.47	.47
	p	.262	.792	.006	.006
BDG-DİKKAT-2	r	.23	.11	.05	.14
	p	.200	.535	.780	.434
BDG-DİKKAT-2-HASTA YAKINI	r	.56	.19	.44	.68
	p	.001	.285	.010	.000
BDG-DİKKAT-2-HEKİM	r	.42	.36	.50	.66
	p	.015	.040	.003	.000
BDG-SÖZEL BELLEK-1	r	-.04	-.10	.20	.03
	p	.812	.576	.274	.857
BDG-SÖZEL BELLEK-1-HASTA YAKINI	r	.06	-.03	.20	.12
	p	.759	.857	.278	.492
BDG-SÖZEL BELLEK-1-HEKİM	r	-.06	.22	.26	.20
	p	.727	.216	.148	.262
BDG-SÖZEL BELLEK-2	r	.45	.14	.30	.45
	p	.009	.433	.092	.009

Tablo 23.(devam) Tedavi yanıtı sonrası PANSS alt ölçeklerinde değişimin BDG alt ölçek değişimi ile korelasyonu

Değişkenler		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
BDG-SÖZEL BELLEK-2-HASTA YAKINI	r	.16	.46	.30	.46
	p	.375	.007	.088	.007
BDG-SÖZEL BELLEK-2-HEKİM	r	.16	.26	.29	.44
	p	.384	.148	.103	.011
BDG-SORUN ÇÖZME-1	r	-.06	-.09	.01	.03
	p	.757	.706	.980	.872
BDG-SORUN ÇÖZME-HASTA YAKINI	r	.24	.16	.32	.41
	p	.186	.371	.070	.017
BDG-SORUN ÇÖZME-1-HEKİM	r	.09	.22	.40	.40
	p	.605	.227	.021	.022
BDG-SORUN ÇÖZME-2	r	.01	.13	-.11	-.01
	p	.968	.481	.562	.977
BDG-SORUN ÇÖZME-2-HASTA YAKINI	r	.42	.24	.40	.59
	p	.015	.182	.020	.000
BDG-SORUN ÇÖZME-2-HEKİM	r	.31	.30	.36	.55
	p	.081	.086	.039	.001
BDG-İŞLEM HIZI	r	.10	.03	-.05	.06
	p	.582	.871	.778	.749
BDG-İŞLEM HIZI-HASTA YAKINI	r	.26	.01	.40	.54
	p	.144	.940	.021	.001
BDG-İŞLEM HIZI-HEKİM	r	.26	.19	.65	.67
	p	.152	.290	.000	.000
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	r	.38	.08	.16	.30
	p	.030	.644	.362	.085
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ-HASTA YAKINI	r	.09	.08	.24	.24
	p	.620	.662	.181	.185
BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ-HEKİM	r	.18	.18	.41	.39
	p	.310	.313	.018	.025
BDG-TOTAL	r	.14	.10	.05	.14
	p	.441	.566	.765	.451
BDG-TOTAL-HASTA YAKINI	r	.22	.21	.22	.39
	p	.210	.235	.215	.027
BDG-TOTAL-HEKİM	r	.25	.12	.50	.54
	p	.153	.493	.003	.001

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, BDG: Bilişsel Değerlendirme görüşmesi, PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan

PANSS alt ölçek değişimleri ile BDG alt ölçek değişimleri arasındaki ilişkilerden bazılarının istatistiksel olarak anlamlı iken bazılarının ise anlamsız olduğu görülmektedir. Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG işlem belleği-1 alt ölçeği değişimi ile PANSS-P değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.043$). Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG işlem belleği-1 alt ölçeği değişimi ile PANSS-G değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=.002$). Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG işlem belleği-1 alt ölçeği değişimi ile PANSS-P değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.004$).

Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati sürdürme alt ölçeği değişimi ile PANSS-P ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.036$, $p=.002$).

Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati odaklama alt ölçeği değişimi ile PANSS-P değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.001$).

Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati odaklama alt ölçeği değişimi ile PANSS-P ve PANSS-N, PANSS-G, PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.015$, $p=.040$, $P=.003$, $P=.00$).

Hasta tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sözel öğrenme alt ölçeği değişimi ile PANSS-P ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.009$, $p=.009$).

Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sözel öğrenme alt ölçeği değişimi ile PANSS-N ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.007$, $p=.007$).

Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sözel alt ölçeği değişimi ile sadece PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.011$).

Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG akıl yürütme alt leği değişimi ile PANSS-G ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.021$, $p=.022$).

Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sorun çözme alt leği değişimi ile PANSS-P, PANSS-G ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.015$, $p=.020$).

Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sorun çözme ve işlem yapma hızı alt leği değişimi ile PANSS-G ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.015$, $p=.020$).

Benzer şekilde hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG işlem yapma hızı alt leği değişimi ile PANSS-G ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.021$, $p=.001$).

Hasta tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG toplumsal biliş alt leği değişimi ile PANSS-P, değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.030$).

Hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG toplumsal biliş alt leği değişimi ile PANSS-G ve PANSS-T değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.018$, $p=.025$).

Tablo 24. Tedavi yanıtı sonrası PANSS alt ölçeklerinde değişimin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu

		PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-T
GZOT	r	-.01	-.25	-.34	-.33
	p	.953	.155	.054	.060

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi, PANSS-P: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -pozitif belirtiler, PANSS-N: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -negatif belirtiler PANSS-G: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -genel psikopatoloji PANSS-T: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası -total puan

Tablo 24 incelendiğinde, hastaların tedavi yanıtı sonrası GZOT toplam doğru sayıları değişimi ile PANSS-P farkı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Benzer şekilde tedavi yanıtı sonrası GZOT toplam doğru sayıları değişimi ile PANSS-N puan farkı arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Hastaların tedavi yanıtı sonrası GZOT toplam doğru sayıları değişimi ile PANSS-G farkı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$). Hastaların tedavi yanıtı sonrası GZOT toplam doğru sayıları değişimi ile PANSS-T farkı arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > .05$).

Tablo 25. Tedavi yanıtı sonrası BDG alt ölçeklerinde değişimin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu

		GZOT			GZOT			GZOT
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1	r	-.01	BDG-DİKKAT-2 HEKİM	r	-.61	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HASTA YAKINI	r	-.29
	p	.960		p	.000		p	.097
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HASTA YAKINI	r	-.07	BDG-SÖZEL BELLEK-1	r	-.04	BDG-SORUN ÇÖZME-2 HEKİM	r	-.38
	p	.691		p	.830		p	.032
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-1 HEKİM	r	-.14	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HASTA YAKINI	r	-.11	BDG-İŞLEM HIZI	r	.24
	p	.424		p	.547		p	.170
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2	r	-.18	BDG-SÖZEL BELLEK-1 HEKİM	r	-.48	BDG-İŞLEM HIZI HASTA YAKINI	r	-.14
	p	.306		p	.004		p	.423
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HASTA YAKINI	r	-.18	BDG-SÖZEL BELLEK-2	r	-.14	BDG-İŞLEM HIZI HEKİM	r	-.47
	p	.314		p	.439		p	.006
BDG-İŞLEM BELLEĞİ-2 HEKİM	r	-.31	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HASTA YAKINI	r	-.53	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ	r	-.24
	p	.085		p	.002		p	.177
BDG-DİKKAT-1	r	-.22	BDG-SÖZEL BELLEK-2 HEKİM	r	-.38	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HASTA YAKINI	r	-.54
	p	.229		p	.030		p	.001
BDG-DİKKAT-1 HASTA YAKINI	r	-.53	BDG-SORUN ÇÖZME-1	r	-.06	BDG-TOPLUMSAL BİLİŞ HEKİM	r	-.56
	p	.001		p	.734		p	.001
BDG-DİKKAT-1 HEKİM	r	-.31	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HASTA YAKINI	r	-.54	BDG-TOTAL	r	-.35
	p	.084		p	.001		p	.046
BDG-DİKKAT-2	r	-.16	BDG-SORUN ÇÖZME-1 HEKİM	r	-.61	BDG-TOTAL HASTA YAKINI	r	-.37
	p	.363		p	.000		p	.034
BDG-DİKKAT-2 HASTA YAKINI	r	-.50	BDG-SORUN ÇÖZME-2	r	-.22	BDG-TOTAL HEKİM	r	-.43
	p	.003		p	.229		p	.012

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı , BDG: Bilişsel Değerlendirme Görüşmesi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Tablo 25 incelendiğinde, GZOT puanı değişimi ile BDG alt ölçek değişimleri arasındaki ilişkilerden bazılarının istatistiksel olarak anlamlı iken bazılarının ise anlamsız olduğu görülmektedir. Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati sürdürme alt ölçeği değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.001$).

Hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG dikkati odaklama alt ölçeği değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.003$, $p=.000$).

Hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG olayları anımsama alt ölçeği değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.002$, $p=.03$).

Hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG akıl yürütme alt ölçeği değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.001$, $p=.000$).

Yine hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG sorun çözme alt ölçek puanı değişimi ve BDG işlem yapma hızı alt ölçek puanı değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=.032$, $p=.006$).

Hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmeye göre psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası BDG toplumsal biliş alt ölçeği değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=.001$).

BDG alt ölçek değişimi ile GZOT puanı değişimi arasında anlamlı olan ilişkiler incelendiğinde negatif yönde ve -0.35 ile -0.61 aralığında değişen değerlere sahip olduğu görülmektedir. Sonuç olarak BDG alt ölçek değişimi ile GZOT puanı değişiminin ters yönlü bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 26. Tedavi yanıtı sonrası GAF puanı değişiminin GZOT puanı değişimi ile korelasyonu

		GAF
GZOT	r	.41
	p	.017**

Spearman sıra farkları korelasyon katsayısı, GAF: işlevselliğın genel değerlendirilmesi, GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

Hastaların psikotik atak sırasında yapılan 1. oturum ve tedavi yanıtı sonrası yapılan 2. oturum görüşmesi arasında GZOT puanı değişimi ile GAF puanı değişimi arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($r = .41$; $p = .017$).

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada şizofreni tanılı hastalar ve kontrollerin serum oksitosin seviyesinin karşılaştırılmasını, şizofreni tanılı hastalarda psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrasında serum oksitosin seviyesinin karşılaştırılmasını ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi değişiklikleri ile kognitif fonksiyonlarda iyileşme arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Bu doğrultuda çalışmamıza psikiyatri servisinde yatan veya ayaktan başvuran çalışmaya dahil olmayan klinik hekimleri tarafından değerlendirilen ve tedavisi düzenlenen, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış psikotik atakta olan 51 hasta ve psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü olmayan 41 kontrol dahil edildi.

Çalışmamıza dahil olan katılımcıların sosyodemografik verileri incelendiğinde çalışmaya katılanların tamamının erkek olduğu görülmektedir. Menstrual siklus dinamikleri, hormonal kontraseptif kullanımı veya endojen hormon düzeyinin oksitosin üzerine etkileri göz önüne alınarak, heterojenliği azaltmak için çalışmamıza sadece erkek hasta ve kontroller dahil edildi(25).

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 34.2 ± 1.52 yıl ve kontrol grubunun yaş ort 28.2 ± 5.57 yıldır. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=.004$). Bu bulgu şizofreni hastalığının başlangıç yaşı ile ilgili literatür ile uyumlu olsa da örneklemelerin homojen dağılmaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Hasta ve kontrollerin eğitim süresine göre dağılımları incelendiğinde hastaların ortalama eğitim süresinin 11.00 ± 3.40 yıl, kontrollerin ortalama eğitim süresinin 13 ± 2.85 yıl olduğu görülmektedir. Her iki grubun eğitim süreleri ortalamasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=.000$). Bu bulgu lisans dönemine denk gelen yaşlarda başladığı varsayılan hastalık nedeniyle hastalarda eğitim süresinin genel topluma göre daha düşük olduğu şeklindeki literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir (220). Ancak yaş ile benzer şekilde eğitim süresi bakımından grupların benzer olmaması çalışma için kısıtlılık oluşturmaktadır. Buradaki farkların hastaların poliklinik başvuruları sırasında farklılık göz ardı edilerek hastaların rastgele seçiminden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Hasta ve kontrollerin çalışma durumuna göre dağılımları incelendiğinde hastaların %51'inin işsiz olduğu, %37.3' ünün işçi/memur olduğu; kontrollerin verileri incelendiğinde katılımcıların %19.5'inin işsiz olduğu, %73' ünün işçi/memur olduğu görüldü. Her iki grubun çalışma durumuna göre dağılımlarının farklılık gösterdiği ($p=.000$), hasta grubunda işsizlik oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun istihdam durumuna yönelik bu bulgumuz literatür ile uyumludur (221, 222).

Benzer şekilde katılımcıların çalışma durumu verileri incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak kontrol grubunda yüksek gelir düzeyi, hasta grubunda orta gelir düzeyi lehine farklılığın olduğu tespit edildi (79, 222).

Katılımcıların medeni durumlarına göre dağılımlarına bakıldığında; hastaların %70.6'sının bekar, %15.7'sinin evli, %13.7'sinin boşanmış olduğu, kontrol grubunda ise katılımcıların %70.7'sinin bekar, %26.8'inin evli, %2.5'inin boşanmış olduğu görüldü. Her iki grubun medeni durum açısından dağılımının istatistiksel olarak benzer olduğu görülmektedir ($p=.094$). Literatür incelendiğinde, çalışmamızdaki bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, benzer olarak medeni durum açısından evli olmanın şizofreni gelişimi ve klinik seyri için koruyucu bir etmen olduğu, hastalığın başlangıç yaşları dikkate alındığında evlenebilme olasılığını azalttığı ya da evlilik sonrası başlayan hastalık sürecinin de boşanma oranlarındaki artırdığı görüşü hakimdir (222, 223).

Katılımcıların birlikte yaşadıkları kişilere göre dağılımları incelendiğinde ebeveynleri ile yaşayanlarda hasta grubu, yalnız yaşayanlarda ise kontrol grubu lehine istatistiksel olarak farklılık olduğu tespit edildi. Klinik özelliklerine bağlı olarak kişisel ihtiyaçlarını gidermede yardımcıya ihtiyaç duyabilen ve intihar riski bulunabilen şizofreni tanılı bireylerin yaşam kalitelerini artırma, düzenli ilaç kullandırma ve sağlık kuruluşlarındaki takiplerine devam ettirme gibi nedenlerle ebeveynleri ile birlikte yaşama oranlarının arttığını söyleyebiliriz(224).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubun yaşadığı yere göre dağılımlarının istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görüldü ($p=.016$). Hasta grup içinde kırsal kesimde yaşayanların oranı daha yüksek saptandı. Grupların yetiştikleri yere göre dağılımları incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi

($p=.074$). Literatür incelendiğinde bizim bulgularımızın aksine kent ortamında yaşamın şizofreni riskini artırdığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın şehir merkezinde yapılması, küçük bir örneklemin dahil edilmesi, hasta grubunun çoğunluğunun yataklı serviste takip edilen hastalardan, kontrol grubunun çoğunluğunun aile hekimliğine ayaktan başvuran hastalardan alınmış olması mevcut duruma neden olmuş olabilir (225, 226).

Örnekleminizde yer alan grupların sigara kullanma durumuna göre dağılımlarına bakıldığında her iki grubun sigara kullanım durumuna göre dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edildi($p=.093$). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sigara kullanımı %85 oranında iken toplumda sigara tüketimi %15 civarında olduğu bildirilmektedir. Elde ettiğimiz analizlerde her iki grubun sigara tüketim oranları benzer bulundu ve bulgular literatür ile uyumlu değildi. Öte yandan sigara tüketiminin oksitosin seviyesini etkileyebildiği daha önceki yayınlarda bildirilmiştir. Sigara tüketim oranlarının benzer olması sigara tüketiminin oksitosin seviyesi üzerindeki karıştırıcı etkisinin ortadan kalkmasına olanak sağladı (227).

Hastalar ve kontroller arasında sosyoekonomik durum, çalışma durumu, yaşadığı yer gibi sosyodemografik verilerdeki farklılıkların serum oksitosin seviyesini etkilediğine dair literatürde herhangi bir kanıt bulunamamış olup, bu farklılık bir kısıtlılık olarak değerlendirilmedi. Buna karşılık serum oksitosin düzeyi üzerine etkisi olduğu gösterilen anne baba boşanması, göç veya ayrılık, ebeveynlerden ayrı kalma, akrabalarından fiziksel/psikolojik şiddet görme, akran zorbalığı, doğum sonrası küvez öyküsüne yönelik sorular sosyodemografik veri formumuzda yer almaktadır(35, 228). Hasta ve kontrol grupları arasında sadece akran zorbalığının hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu, diğer verilerin dağılımına bakıldığında grupların benzer olduğu görülmektedir. Önceki çalışmalarda, serum oksitosin düzeyi üzerine etkisi olduğu gösterilen değişkenlerin gruplar arası benzer olması, şizofreni tanısı olan hastalar ve sağlıklı kontrollerin serum oksitosin seviyesinin karşılaştırılması açısından önemlidir.

Oksitosinerjik sistemin düzensizliğinin şizofreninin patofizyolojisinde rol oynayabileceğine dair hayvan çalışmalarından çeşitli kanıtlar elde edilmiştir.

Oksitosinerjik sistemin çalışmadığı farelerin, şizofreninin bir endofenotipi olan prepuls inhibisyon defisiti sergilediği gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında endojen oksitosinin şizofrenide glutamaterjik sistemin hipofonksiyonuna karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürülmektedir (23). Yine hayvan çalışmalarında kokain, metamfetamin tarafından indüklenen nucleus accumbens hiperaktivitesinin oksitosin tarafından bloke edildiğinin gözlenmesi üzerine, oksitosinin mezolimbik yolakta dopamin aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmüştür (204). Hayvan çalışmalarının ardından yapılan insan çalışmalarında da şizofreni tanılı hastalarda serum oksitosin seviyesinin daha düşük olduğuna dair bulgular bildirilmiştir (26, 206, 229, 230). Çalışmamızda kontrol grubunun serum oksitosin seviyesinin hasta grupta psikotik atak sırasından ölçülen seviyeden daha yüksek olduğu ve anlamlı bulunan bu farklılığın pratikte büyük bir etkiye sahip olduğu tespit edildi ($p=.000$). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında da bizim bulgularımıza benzer şekilde şizofreni tanılı hastalarda serum oksitosin seviyesinin kontrollere göre düşük olduğu ancak BOS oksitosin seviyesinin kontrollerden yüksek olduğu bildirilmiştir (231). Liu ve arkadaşlarının 52 ilk atak psikotik bozukluk hastası ve 41 kontrolü dahil ettiği başka bir çalışmada da benzer şekilde hastalarda daha düşük serum oksitosin seviyesi olduğu bildirilmiştir (205). Bununla beraber bu bulgularla çelişkili olarak Strauss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şizofreni tanılı hastalarda serum oksitosin seviyesinin daha yüksek olduğu (28), Balıkçı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise gruplar arasında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (232). Literatür incelendiğinde çelişkili sonuçların, bazı çalışmalara remisyon dönemindeki hastalar dahil edilirken, bazılarında akut hastaların dahil edilmiş olması, serum oksitosin seviyesi üzerine çok belirgin etkisi olabileceği düşünülen karıştırıcı faktörlerin (menstrüel siklus, doğum sayısı, son doğum üzerinden geçen süre, hormonal kontraseptif kullanımı, erken yaşam olayları) çoğu çalışmada göz ardı edilmiş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca oksitosin ölçümünün yöntem farklılığı ve periferik oksitosin düzeyinin kalp, gastrointestinal sistem gibi diğer organlardan da etkileniyor olması da çelişkili bulgulardan sorumlu olabilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi çocukluk döneminde anne baba boşanması, göç veya ayrılık, ebeveynlerden ayrı kalma, akrabalarından fiziksel/ psikolojik şiddet görme, akran zorbalığı, doğum sonrası küvez öyküsü gibi erken yaşam olaylarının endojen

oksitosin sistemi gelişimi ve reaktivitesini etkilediği bilinmektedir (228). Bu nedenle çalışmamızda hastaların psikotik atak sırasında serum oksitosin seviyesi ile erken dönem yaşam olaylarının ilişkisini inceledik. Ancak serum oksitosin seviyesi ile erken dönem yaşam olayları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Benzer şekilde hastaların klinik özellikleri, yaş, eğitim durumu, medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri ile oksitosin seviyesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmadı. Literatür incelendiğinde şizofreni hastalarında serum oksitosin düzeyinin araştırıldığı çalışmalarda erken dönem yaşam olaylarıyla ilgili verilerin göz ardı edildiğini görüyoruz. Örneklemimizin küçük olması, verilerin yalnızca hasta beyanına dayanarak elde edilmiş olması, şizofreni tanısı olan hastaların bilişsel yanlılık ya da savunucu tutumları nedeniyle beyanlarının güvenilirliğinin düşük olabileceği gibi kısıtlılıkları olsa da çalışmamız bu karıştırıcı faktörlerin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma arasında yer almaktadır. Bu konuda daha geniş örneklem ve yapılandırılmış ölçekler ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda psikotik atak sırasında hastaların serum OXT seviyesinin PANSS-P, PANSS-G ve PANSS-T ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir ilişkiye sahip oldukları görüldü ($p=.001$, $p=.049$, $p=.004$). Başka bir deyişle serum oksitosin seviyesi yüksek olan hastaların pozitif belirtiler, genel psikopatoloji ve toplam PANSS alt ölçeklerinden daha düşük puan aldıkları tespit edildi. Literatür incelendiğinde çalışmaların büyük kısmında bulgularımıza benzer şekilde pozitif belirtiler ile serum oksitosin seviyesi arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir (25, 26, 232). Buna karşılık, Rubin ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada endojen oksitosin düzeyleri ile pozitif belirtiler arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuş bu duruma çalışmaya dahil edilen örnekleme yer alan hastaların hastalık süresi, şiddeti gibi faktörlerin neden olmuş olabileceği ileri sürülmüştür. Öne sürülen diğer bir teori ise oksitosinin düşük bir aralıkta koruyucu etkiye sahip olduğu ancak serum oksitosin değerlerinin çok yüksek olduğu durumlarda zararlı etkilerinin olabileceğidir(27). Çalışmamızdan elde edilen bir diğer bulgu, serum oksitosin seviyesi yüksek olan hastaların PANSS genel psikopatoloji alt ölçeğinden düşük puan aldığının tespit edilmesidir. Oksitosin hormonunun, sosyal bilişsel fonksiyonlar, güven duygusu, anksiyetenin azalması ve korku yanıtının baskılanması ile ilişkili olduğuna yönelik literatür verileri düşünüldüğünde, genel psikopatoloji alt ölçeğinde yer alan belirtilerde

azalma ile arasında tespit ettiğimiz bu ilişki çok şaşırtıcı değildir (196, 202, 233). Endojen oksitosin seviyeleri ile şizofreninin negatif semptomları arasında ters ilişki, klinik çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (208, 229, 234). Literatürdeki verilerin aksine çalışmamızda negatif belirtiler ile serum oksitosin seviyesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=.01$). Örneklem sayısının küçüklüğü ve hastaların klinik özellikleri bu sonuçta rol oynamış olabilir.

Şizofreni hastalarında sosyal bilişsel fonksiyonların araştırıldığı çalışmalar daha çok duygu tanıma ve zihin kuramı alanlarına yoğunlaşmıştır. Literatürde şizofreni hastalarında serum oksitosin seviyesi ile duygu tanıma fonksiyonlarında bozulma arasındaki negatif ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (235, 236). Benzer şekilde zihin kuramı fonksiyonlarında bozulma ile serum oksitosin seviyesi arasındaki negatif ilişki de birçok çalışmada gösterilmiştir (206, 237). Bununla beraber şizofreni hastalarında sosyal bilişsel eksikliklerin tedavisinde oksitosinin rolü araştırılmış ve hem duygu tanıma hem de zihin kuramı eksikliklerinin IN oksitosin tedavisi ile iyileştigiğine yönelik kanıtlar artmıştır (238-240). 21 şizofreni hastasının dahil edildiği bir çalışmada 24 IU tek doz IN oksitosin tedavisinin ardından, hastaların sosyal bilişsel fonksiyonları ölçen testlerde daha iyi performans gösterdikleri ancak nörobilişsel fonksiyonları ölçen testlerde önceki ile benzer performans gösterdikleri bildirilmiştir (34). Yine 23 erkek hasta ve 25 gönüllü kontrolün katıldığı bir başka çalışmada 40IU oksitosin IN tek doz uygulanması ile hasta ve kontrol grubunda zihin kuramı performanslarında artış olduğu gösterilmiştir (241). Biz de çalışmamızda psikotik atak sırasında serum oksitosin seviyesi ve zihin kuramı arasındaki ilişkiyi incelemek için GZOT kullandık. Serum oksitosin seviyesi ile GZOT toplam doğru sayısı arasında literatüre uygun şekilde anlamlı pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki tespit ettik ($p=.000$). Literatürde serum oksitosin seviyesinin sosyal bilişsel fonksiyon performansı ile ilişkili olduğu ve IN oksitosin tedavisinin sosyal bilişsel fonksiyonlarda iyileşme sağladığına dair tutarlı bulgulara rağmen birkaç çalışma farklı sonuçlar bildirmektedir. Aydın ve arkadaşlarının 34 şizofreni hastası 31 kontrolü dahil ederek yaptığı çalışmada, GZOT ile zihin kuramı, WCST ile nörobiliş ve Kısaltılmış Üstbilişsel Değerlendirme Ölçeği ile üstbiliş değerlendirilmiş ve düşük serum oksitosin seviyesi sosyal bilişsel ve nörokognitif performans ile ilişkili bulunmamıştır (230). 26 kadın şizofreni hastası ve 34 kontrol katılımcının dahil

edildiği başka bir çalışmada 40 IU tek doz IN oksitosin uygulanmasının zihin kuramı performansını geliştirmediği tespit edilmiş; bu durum örneklemin sadece kadın hastalardan oluşması ve yüksek doz antipsikotik kullanımının ekzojen oksitosine azalmış yanıt ile ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır (242).

Çalışmamızda serum oksitosin seviyesi ile nörobilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için BDG ölçeği kullanıldı. BDG, standart sinirbilşsel testlerin yerine geçmek üzere geliştirilmemiştir, ancak bilişsel işlevlerin görüşmeye dayalı değerlendirmesi açısından yeterli bulunmaktadır. Yedi dereceli Likert tipi bir ölçüm aracıdır. İşlem belleği, dikkat/uyanıklık, sözel öğrenme ve bellek, akıl yürütme ve sorun çözme, işlem yapma hızı, toplumsal biliş olmak üzere 6 alandan oluşmaktadır. Psikotik atak sırasında yaptığımız değerlendirmede hasta grubu içinde işlem belleği, sözel bellek, dikkat, akıl yürütme, işlem yapma hızı alt ölçekleri ile serum OXT seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı($p>.05$). Hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmede BDG sorun çözme alt ölçeği ile serum OXT seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu($p=.044$). Literatürde bu konuda yer alan çalışmalar incelendiğinde bulguların çelişkili olduğu görülmektedir. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulgularımıza benzer şekilde serum oksitosin seviyesi ile nörokognitif fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (230). Akut dönemde 14 kadın, 24 erkek hasta ile yapılan başka bir çalışmada da serum oksitosin seviyesinin nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir(207). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan farklı olarak Strauss ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük endojen oksitosin seviyesinin zayıf işlem yapma hızı ve sözel bellek performansı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada elde ettikleri bulguların oksitosinin anksiyolitik etkisi veya dopaminerjik sistem üzerine etkileri ile ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir (206). Şizofrenide oksitosinin rolüne yönelik IN oksitosin tedavileri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Feifel ve arkadaşları, üç hafta boyunca günde iki kez 40 IU IN oksitosin tedavisinin, şizofreni hastalarında California Sözel Öğrenme Testi ile ölçülen sözel belleği iyileştirdiğini, ancak harf numarası dizisi ile ölçülen çalışma belleğini iyileştirmediğini bulmuşlardır (243). Şizofreni hastalarının nörokognisyonunda oksitosinin terapötik rolünü inceleyen diğer çalışmalar, harf numarası dizisi ölçeği çalışmalar da dahil olmak üzere anlamlı bir sonuç vermemiştir (244). Literatürdeki

çelişkili bulgular hastaların çalışmaya dahil edildiği dönemdeki klinik tabloları, hastalık süresi, psikotik atak sayısı gibi karıştırıcı faktörlerin ve kullanılan ölçeklerin farklılığı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda psikotik atak sırasında yapılan değerlendirmede BDG toplumsal biliş alt ölçeğinde hasta, hasta yakını ve hekim tarafından yapılan değerlendirmelerin tamamında serum oksitosin seviyesi ile anlamlı ilişki bulundu ($p=.004$, $p=.000$). Bu durum sosyal bilişsel fonksiyonları değerlendirdiğimiz diğer ölçek olan GZOT ile elde ettiğimiz bulgularla uyumludur.

Çalışmamızda psikotik atak sırasında hekimin yaptığı değerlendirmeye göre BDG sözel öğrenme, akıl yürütme, sorun çözme, işlem yapma hızı alt ölçekleri ile GZOT toplam doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu ($p=.001$, $p=.009$, $p=.017$, $p=.000$). Yine hasta yakınının değerlendirmesine göre BDG olayları anımsama ve akıl yürütme alt ölçekleri ile GZOT toplam doğru sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=.025$, $p=.033$). Literatürdeki sosyal bilişsel fonksiyonlar ile nörokognitif fonksiyonların ilişkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde, bizim bulgularımıza benzer şekilde, sosyal bilişsel fonksiyonlar ve nörobilişsel fonksiyonların birbirini etkilediğine dair veriler çoğunluktadır. Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada yanlış inanç testlerindeki bozulmanın yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (163). Yine 2020 yılında yapılan sistematik incelemede de özellikle inhibisyon ve sözlü bilgiyi manipüle etme yeteneği olmak üzere yürütücü işlev eksiklerinin sosyal bilişsel işlevlerdeki bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (164).

Çalışmamızda psikotik atak sırasında yapılan değerlendirmede zihin kuramını değerlendiren GZOT toplam doğru sayısı ve PANSS alt ölçekleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, GZOT toplam doğru sayısının PANSS-P, PANSS-G ve PANSS-T ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahip olduğu görüldü ($p=.049$, $p=.007$, $p=.002$). Ancak GZOT toplam doğru sayısı ile PANSS-N arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=.194$). Literatürde şizofreni hastalarında zihin kuramı fonksiyonlarında bozulmanın klinik belirtiler ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili bulgulara rastlanmaktadır. Zihin kuramı fonksiyonlarında bozulmanın negatif belirtiler ile ilişkili olduğunu ancak pozitif belirtiler ile arasında

ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (154, 170, 177, 245), bulgularımıza benzer şekilde sanrılarının şiddeti ile ima anlama; perseküsyon sanrılarının şiddetiyle birinci ve ikinci derece yanlış inançlar arasında negatif ilişki olduğunu tespit eden çalışmalara da rastlanmaktadır (178, 179). Çelişkili bulgular çalışmaya dahil edilen hastaların klinik durumlarının ve ölçüm araçlarının standart olmaması, hastaların hastalık süresi, psikotik atak sayısı gibi değişkenlerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesi le ilişkili olabilir.

Çalışmamızda psikotik atak sırasında işlevselliğin değerlendirildiği GAF skoru ile serum oksitosin seviyesi ve GZOT toplam doğru sayısı arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve pratikte orta düzeyde etkili olduğu tespit edildi. Bu bulgular şizofreni hastalarında zihin kuramı fonksiyonlarında bozulma ve işlevsellik arasındaki ilişkileri inceleyen literatür ile uyumludur (214).

Çalışmamızda antipsikotik tedavi yanıtı sonrası yapılan değerlendirmeler ile hastaların ilk değerlendirmelerinin karşılaştırılmasından elde edilen bulgular incelendiğinde, hastaların GZOT toplam doğru sayısı ile değerlendirilen zihin kuramı fonksiyonlarında ve BDG ile değerlendirilen nörokognitif fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğu gözlemlendi ($p < .001$). Yalnızca tedaviye yanıt veren hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular şaşırtıcı değildir. Literatürde de antipsikotik tedavinin nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda bulgularımıza benzer şekilde ikinci kuşak antipsikotik ajanların bilişsel performans üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Şizofreni hastalarında ketiyapin kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkinliğini gösteren bir çalışmada bilişsel fonksiyonlar geniş kapsamlı bir test bataryası kullanılarak değerlendirilmiş ve ketiyapin tedavisi ile tüm alanlarda iyileşme gözlenmiştir. Gözlemlenen iyileşmelerin büyük etki büyüklüğüne sahip olduğu hatta tedavinin başlamasından 6 ay sonra bilişsel fonksiyonların sağlıklı kontroller ile benzer olduğu bildirilmiştir (212). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada risperidon tedavisi ile işlem hızı, işlem belleği, yürütücü işlevler, dikkat, kelime öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlarda, olanzapin tedavisi ile işlem hızı, kelime öğrenme, bellek, dikkat/dikkatlilik ve yürütücü işlevlerde iyileşme olduğu bildirilmiştir (143). İkinci kuşak antipsikotikler 5HT₂ reseptörlerinde antagonistik etkilere sahiptir ve 5HT_{2A} reseptör ile etkileşimin doğrudan bilişsel işlevlerin

iyileştirilmesinde katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin bilişsel semptomlar üzerindeki terapötik etkilerinin mekanizmaları, dopamin ve serotonin reseptör antagonist etkilerinin ötesinde olabilir ve bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Şizofreninin nöroanatomik ve klinik çalışmaları, hastalık sürecinde ilerleyici nöropatolojik değişikliklerin (nöronal atrofi ve/veya hücre ölümü) meydana geldiğini öne sürmektedir. Şizofrenide bilişsel eksikliklere nöral hasar veya nörodejenerasyonun da neden olabileceği düşünülmektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin olası etkileri olan nöroproteksiyon ve/veya nörogenез ile bilişsel fonksiyonlarda iyileşme sağlayabileceği öne sürülmüştür. Sıçanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda ikinci kuşak antipsikotik ilaçların B hücre lenfoma proteini-2 (Bcl-2) ve beyin türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF) gibi nöroprotektif proteinlerin sentezini artırdığı ve metamfetaminin neden olduğu nörotoksisiteye karşı nöroprotektif etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (246). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında şizofreni hastalarında antipsikotiklerin nörokognitif süreçler üzerine etkisi ve bu etkinin olası mekanizmalarına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Antipsikotiklerin sosyal bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili çalışmalardan elde edilen bulguların çelişkili olduğu gözlenmektedir. Risperidon ve haloperidol'ün sosyal bilişsel fonksiyonlar duygu tanıma alanı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada risperidon tedavisi alan hastalarda bulgularımızla uyumlu şekilde tekrar testinde başlangıca göre iyileşme olduğu gösterilmiştir(165). Şizofreni hastalarında ziprasidon ve haloperidolün zihin kuramı üzerine etkinliğinin araştırıldığı 16 haftalık bir izlem çalışmasında her iki ilaç da zihin kuramı performansında iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (247). Bu bulguların yanı sıra 100 şizofreni hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada gruplar arası veya grup içi yapılan analizlerde sosyal bilişsel fonksiyonların tüm alanları değerlendirilmiş ve antipsikotik etkinliğine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır (167).

Çalışmamızda hasta grubunun psikotik atak sırasında ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($t_{32} = 3.27$; $p < .05$; $d = 0.57$). Tedavi yanıtı sonrası ölçümün, psikotik atak sırasındaki ölçüme göre daha yüksek olduğu ve bu farkın pratikte orta düzeyde bir etki büyüklüğüne sahip olduğu gözlemlendi. Bu bulgular şizofreni hastalarında antipsikotik

tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesi artar şeklindeki hipotezimizle uyumludur. Literatür incelendiğinde şizofreni hastalarının psikotik atak ve antipsikotik tedavi sonrası serum oksitosin seviyesini değerlendiren prospektif bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın bu konuda öncü olma niteliği taşıdığını düşünüyoruz. Endojen oksitosinerjik sistemin gelişimi ve reaktivitesinin erken yaşam olayları, genetik faktörler gibi bireysel özellikler ile oldukça ilişkili olduğu çalışmalar ile tespit edilmiştir (228). Şizofreni patofizyolojisi ve semptomatolojisinde oldukça önemli bir yeri olduğu ve bireysel faktörlerden etkilendiği düşünülen bir mekanizmanın prospektif olarak incelenmesinin değerli bilgiler verebileceğini düşünüyoruz. Mezolimbik yolakta D2 reseptör blokajı antipsikotiklerin temel etki mekanizması olarak bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerin aynı zamanda 5-HT reseptörleri üzerinden yaptıkları etkiler farklı terapötik etkileri ve yan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Literatür incelendiğinde antipsikotiklerin oksitosin üzerine direkt etkinliğine yönelik bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak oksitosinin MSS üzerindeki etkilerinin keşfedilmesinin ardından yapılan çalışmalarda, GABA, glutamat, serotonin ve dopamin üzerinde nöromodulatör etkinliği olduğuna dair kanıtlara ulaşılmıştır. Medial prefrontal korteks, ventral striatum, mezolimbik ve tubero-infundibular dopaminerjik yollarda oksitosin reseptörleri, hipotalamustaki oksitosin hücrelerinde de dopamin reseptörleri bulunduğunu bildiren çalışmalar da dikkate alındığında serum oksitosin seviyesinde antipsikotik tedavi sonrası bulduğumuz artış bu yollar ile ilişkili olabilir(248, 249). Antipsikotiklerin negatif ve bilişsel semptomlar üzerindeki terapötik etkilerinin altında yatan mekanizmalarının serotonin ve dopamin reseptör mekanizmalarının ötesinde olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan hayvan çalışmaları antipsikotiklerin BCL-2 gibi antiapoptotik proteinleri ya da BDNF'yi artırması üzerinden nöroprotektif etkileri olduğunu, süperoksit dismutazı artırması üzerinden antioksidan etkileri olduğunu öne sürmektedir (246). Benzer şekilde nörogenez üzerine etkinliği olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (248, 250). Antipsikotik tedavinin terapötik etkinliğinin altında yatan aydınlatılmamış çok mekanizma olduğu düşünüldüğünde oksitosinerjik sistemin de bu mekanizmalardan biri olabileceğini ve oksitosinin antipsikotiklerin tedavi edici etkinliğindeki aracı rolüne ilişkin çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Tüm bu verilerin yanı sıra çalışmamızdan elde ettiğimiz antipsikotik

tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinde artış, şizofreni hastalarının tedavi yanıtı sonrası sosyal işlevselliklerinde artış ve sosyal izolasyonlarında azalma ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın sadece tedaviye yanıt veren hastalarla yapılmış olması bu konuda elde ettiğimiz verileri değerlendirmek için kısıtlılık oluşturmaktadır. Benzer şekilde daha önce de bahsedildiği gibi oksitosinerjik sistemin reaktivitesinin bireysel farklılıklar gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Bu durum şizofreni hastalarında antipsikotik tedavilerin etkinliğinin hastalar arasında farklı olmasında açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Tüm bu hipotezlerin aydınlatılabilmesi için tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların dahil edildiği, aracı mekanizmaların incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin arttığına dair bulgularımızın ardından serum oksitosin seviyesindeki artışın PANSS alt ölçekleri, GZOT toplam doğru sayısı, BDG alt ölçekleri ve GAF skoru değişimi ile ilişkisini inceledik. Serum oksitosin seviyesindeki artış ile pozitif ve negatif belirtilerde iyileşme arasındaki ilişki anlamlı değildi. Serum oksitosin seviyesindeki artış ile genel psikopatolojik semptomlarda iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=.018$). Benzer şekilde serum oksitosin seviyesindeki artış toplam PANSS skorunda gerileme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=.029$). Bu bulgular daha önce bahsettiğimiz oksitosin reaktivitesinin tedavi yanıtı üzerine etkinliğini destekleyici niteliktedir. Bu ilişkileri netleştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli bulgu da serum oksitosin seviyesindeki artış ile GZOT toplam doğru sayısındaki artış arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmasıydı. Bu bulgu şizofreni hastalarında psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası sosyal bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile serum oksitosin seviyesinde artış arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklindeki hipotezimizi desteklemektedir. Aynı zamanda bu bulgu oksitosin reaktivitesinin zihin kuramı fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Serum oksitosin seviyesindeki artışın zihin kuramı fonksiyonlarında iyileşmeye aracılık edip etmediğini değerlendirmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Benzer şekilde çalışmamızda serum oksitosin seviyesindeki artış ile BDG ile yapılan değerlendirmeye göre dikkati odaklama ve sürdürme, sözel bellek, akıl

yürütme, işlem yapma hızı alanlarında iyileşme arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu. Daha önce de bahsedildiği gibi literatürde yer alan bazı çalışmalar nörokognitif fonksiyonlar ile serum oksitosin seviyesi arasındaki ilişkiyi gösterse de (206) ya da ekzojen oksitosin tedavisinin nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığına dair veriler olsa da (243), oksitosin reaktivitesinin nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkisi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca hasta, hasta yakını ve hekimin yaptığı değerlendirmelerin tamamında BDG toplumsal biliş alt ölçeğinde iyileşmenin serum oksitosin seviyesinde artış ile anlamlı ilişkiye sahip olması, GZOT ile yaptığımız değerlendirmede elde ettiğimiz bulguları destekler nitelikteydi.

Hastaların dikkati odaklama ve sürdürme, sözel bellek, akıl yürütme, sorun çözme, işlem yapma hızı alanlarında iyileşme ile zihin kuramı fonksiyonlarında iyileşme arasındaki ilişkilerin, bulgularımız arasında yer alan serum oksitosin seviyesinin artışı ile ilişkilerine benzerliği dikkat çekiciydi. Bu bulgular sosyal biliş ve nörobilişin etkileşim halinde olduğu şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur. Aynı zamanda serum oksitosin seviyesinde artış ile sosyal bilişsel fonksiyonlarda iyileşme arasında ilişki olduğu şeklindeki hipotezimizi de destekler niteliktedir.

Çalışmamızda nörokognitif fonksiyonlarda düzelmelerin, belirti kümelerinde iyileşme ile ilişkisi incelendiğinde, hekim ve hasta yakını değerlendirmelerinin benzerlik gösterdiği gözlemlendi. Yapılan değerlendirmeye göre işlem belleği fonksiyonlarında iyileşme ile pozitif ve genel psikopatolojik semptomlarda iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu. Bu bulgu literatürdeki verilerle uyumludur (251).

Dikkati odaklama alt ölçeğindeki iyileşme yalnızca pozitif belirtilerdeki azalma ile ilişkili bulundu. Ancak dikkati sürdürme alt ölçeğindeki iyileşme pozitif, negatif, genel psikopatolojik semptomların tamamında iyileşme ile ilişkiliydi. Bu bulgu şizofreni hastalarında özellikle akut dönemde ön planda dikkati sürdürme fonksiyonlarında bozulma görüldüğü şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur (128).

BDG akıl yürütme, sorun çözme, işlem yapma hızı ve toplumsal biliş alt ölçeklerinde iyileşme ile genel psikopatolojik semptomlarda iyileşme ve PANSS total skorunda azalma arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı. Genel

psikopatolojik bulguların kognitif fonksiyonları değerlendirdiği düşünüldüğünde bu bulgu şaşırtıcı değildir (143).

Çalışmamızda zihin kuramı fonksiyonlarında iyileşmenin işlevsellikte artış ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

GZOT ile değerlendirdiğimiz zihin kuramında iyileşme ve PANSS alt ölçeklerinde gerileme arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik ($p>.05$). Bu bulgu literatür ile uyumlu değildir. Mevcut duruma örneklem sayımızın küçük olmasının istatistiksel bir kısıtlılık oluşturması neden olabilir.

5.1. KISITLILIKLAR

Şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin kognitif fonksiyonlar ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu.

Her ne kadar power analizinde çıkan sayıdan daha yüksek sayılarla örneklem grubu oluşturulsa da ek istatistikler için ayrıntılı yorum yapmaya yetecek düzeyde değildi. Bu durum bazı bulgularımızda istatistiksel kısıtlılık oluşturmuş olabilir.

Çalışmamızda karıştırıcı faktörleri dışlamak için yalnızca erkek örneklem dahil edilmesi bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Kadın katılımcıların da dahil edildiği çalışmalar daha geniş popülasyonları değerlendireceği için daha iyi sonuçlar verebilir.

Çalışmamıza dahil olan katılımcıların yaş ve eğitim süresi açısından homojen olmaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Buradaki farkların hastaların poliklinik başvuruları sırasında farklılık göz ardı edilerek rastgele seçiminden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Akut dönemdeki hastaların dahil edildiği çalışmamızda hastaların değerlendirilmesinde self ölçekler ve uzun süren ölçekler tercih edilemeyeceğinden hastaların nörokognitif fonksiyonları hasta, hasta yakını ve hekimin görüşmesine dayalı BDG ile yapılmıştır. BDG'nin standart nörobilişsel testlerin yerine geçmemesi bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Standart nörobilişsel ölçekler ile yapılan çalışmalar daha doğru bulgular verebilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıklarından biri yalnızca tedaviye yanıt veren hastaların ikinci değerlendirmeye alınmasıdır. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların antipsikotik tedavi sonrası serum oksitosin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar antipsikotiklerin oksitosin üzerine etkileri ile ilgili daha fazla bilgi verebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni hastaları ve gönüllü kontrol grubu karşılaştırarak yaptığımız çalışma sonucunda psikotik atak sırasında serum oksitosin seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Psikotik atak sırasında yapılan değerlendirmede hastaların serum oksitosin seviyesinin zihin kuramında bozulma ile ters ilişki gösterdiği, nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz akut dönemdeki 51 hastanın 3 ay süreyle izlemi ve antipsikotik tedaviye yanıt verdiği gözlemlenen 33 hastanın 2. oturuma dahil edilmesi sonucunda antipsikotik tedaviye yanıt veren hastalarda zihin kuramı fonksiyonları ve nörobilişsel fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler olduğu ve serum oksitosin seviyelerinde artış olduğu tespit edildi. Çalışmamız antipsikotik tedavi sonrası serum oksitosin seviyesinde değişiklikleri inceleyen ilk çalışma olma niteliğindedir. Literatür incelendiğinde, antipsikotiklerin oksitosin üzerine direkt etkinliğine yönelik bir kanıt olmasa da, oksitosinin GABA, glutamat, serotonin ve dopamin üzerinde nöromodulator etkinliği olduğuna dair kanıtlara ulaşılmıştır. Medial prefrontal korteks, ventral striatum, mezolimbik ve tubero-infundibular dopaminerjik yollaklarda oksitosin reseptörleri, hipotalamustaki oksitosin hücrelerinde de dopamin reseptörleri bulunduğunu bildiren çalışmalar da dikkate alındığında serum oksitosin seviyesinde antipsikotik tedavi sonrası bulduğumuz artış bu yollar ile ilişkili olabilir.

Antipsikotik tedaviye yanıt sonrası serum oksitosin seviyesinde artışın zihin kuramı fonksiyonları ve nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Antipsikotiklerin negatif ve bilişsel semptomlar üzerindeki terapötik etkilerinin altında yatan mekanizmaların serotonin ve dopamin reseptör blokajının ötesinde olduğuna yönelik kanıtlar artmaktadır. Antipsikotik tedavinin terapötik etkinliğinin altında yatan aydınlatılmamış çok mekanizma olduğu göz önüne alındığında oksitosinerjik sistem de bu mekanizmalardan biri olabilir. Oksitosinerjik sistemin reaktivitesinin bireysel farklılıklar gösterdiği düşünüldüğünde bu mekanizma şizofreni hastalarında antipsikotik tedavilerin etkinliğinin hastalar arasında farklılık

göstermesinde açıklayıcı bir mekanizma olabilir. Bunların yanı sıra hastalarda antipsikotik tedavi yanıtı sonrası gözlemlediğimiz serum oksitosin seviyesi artışı hastaların sosyal izolasyonlarında azalma ile ilişkili olabilir. Tüm bu hipotezlerin aydınlatılabilmesi için tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların dahil edildiği, aracı mekanizmaların incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Green, M.F., et al., *Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities*. Schizophr Bull, 2008. **34**(6): p. 1211-20.
2. Davidson, M. and M. Weiser, *Prodromal schizophrenia: the dilemma of prediction and early intervention*. CNS Spectr, 2004. **9**(8): p. 578.
3. Adriano, F., et al., *Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia*. Schizophr Res, 2010. **123**(1): p. 1-14.
4. Palmer, B.W., et al., *Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?* Neuropsychology, 1997. **11**(3): p. 437-46.
5. Bandura, A., *Human agency in social cognitive theory*. Am Psychol, 1989. **44**(9): p. 1175-84.
6. Leung, J.S., T.M. Lee, and C.C. Lee, *Facial emotion recognition in Chinese with schizophrenia at early and chronic stages of illness*. Psychiatry Res, 2011. **190**(2-3): p. 172-6.
7. Bora, E., et al., *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 Res, 2006. **145**(2-3): p. 95-103.
8. Balogh, N., et al., *Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: a short term follow-up study*. Schizophr Res, 2014. **159**(2-3): p. 499-505.
9. Penn, D.L., L.J. Sanna, and D.L. Roberts, *Social cognition in schizophrenia: an overview*. Schizophr Bull, 2008. **34**(3): p. 408-11.
10. Mehta, U.M., et al., *Schizophrenia patients experience substantial social cognition deficits across multiple domains in remission*. Asian J Psychiatr, 2013. **6**(4): p. 324-9.
11. Harvey, P.D., et al., *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*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1918-25.
12. Combs, D.R., et al., *An examination of social cognition, neurocognition, and symptoms as predictors of social functioning in schizophrenia*. Schizophr Res, 2011. **128**(1-3): p. 177-8.
13. Zimmerman, E.A., *The organization of oxytocin and vasopressin pathways*. Adv Biochem Psychopharmacol, 1981. **28**: p. 63-75.

14. Churchland, P.S. and P. Winkielman, *Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean?* Horm Behav, 2012. **61**(3): p. 392-9.
15. Choleris, E., et al., *Microparticle-based delivery of oxytocin receptor antisense DNA in the medial amygdala blocks social recognition in female mice.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(11): p. 4670-5.
16. Bartz, J.A., et al., *Oxytocin selectively improves empathic accuracy.* Psychol Sci, 2010. **21**(10): p. 1426-8.
17. Ellenbogen, M.A., *Oxytocin and Facial Emotion Recognition.* Curr Top Behav Neurosci, 2018. **35**: p. 349-374.
18. Heinrichs, M., et al., *Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress.* Biol Psychiatry, 2003. **54**(12): p. 1389-98.
19. Kirsch, P., et al., *Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans.* J Neurosci, 2005. **25**(49): p. 11489-93.
20. Domes, G., et al., *Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger.* Psychoneuroendocrinology, 2013. **38**(7): p. 1198-202.
21. Guastella, A.J., P.B. Mitchell, and M.R. Dadds, *Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces.* Biol Psychiatry, 2008. **63**(1): p. 3-5.
22. Shahrestani, S., A.H. Kemp, and A.J. Guastella, *The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis.* Neuropsychopharmacology, 2013. **38**(10): p. 1929-36.
23. Caldwell, H.K., S.L. Stephens, and W.S. Young, 3rd, *Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice.* Mol Psychiatry, 2009. **14**(2): p. 190-6.
24. Penagarikano, O., *Oxytocin in animal models of autism spectrum disorder.* Dev Neurobiol, 2017. **77**(2): p. 202-213.
25. Rubin, L.H., et al., *Peripheral oxytocin and vasopressin are associated with clinical symptom severity and cognitive functioning in midlife women with chronic schizophrenia.* Schizophr Res, 2018. **195**: p. 409-411.
26. Guzel, D., et al., *Atrial natriuretic peptide and posterior pituitary neurohormone changes in patients with acute schizophrenia.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2018. **14**: p. 1855-1860.

27. Rubin, L.H., et al., *Reduced levels of vasopressin and reduced behavioral modulation of oxytocin in psychotic disorders*. Schizophr Bull, 2014. **40**(6): p. 1374-84.
28. Strauss, G.P., et al., *Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia*. Schizophr Res, 2015. **162**(1-3): p. 57-61.
29. Jobst, A., et al., *Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients*. Acta Neuropsychiatr, 2014. **26**(6): p. 347-55.
30. Pedersen, C.A., et al., *Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia*. Schizophr Res, 2011. **132**(1): p. 50-3.
31. Pessoa, L., *On the relationship between emotion and cognition*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(2): p. 148-58.
32. Chini, B., et al., *Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues*. Biol Psychiatry, 2014. **76**(5): p. 360-6.
33. Francis, S.M., et al., *Variants in Adjacent Oxytocin/Vasopressin Gene Region and Associations with ASD Diagnosis and Other Autism Related Endophenotypes*. Front Neurosci, 2016. **10**: p. 195.
34. Guastella, A.J., et al., *A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia*. Schizophr Res, 2015. **168**(3): p. 628-33.
35. Buisman-Pijlman, F.T., et al., *Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system*. Pharmacol Biochem Behav, 2014. **119**: p. 22-38.
36. Pinkham, A.E., et al., *Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(5): p. 815-24.
37. Dinçmen, K., *Deskriptiv ve Dinamik Psikiyatri*. 1981.
38. Kuhn, R., *Eugen Bleuler's concepts of psychopathology*. Hist Psychiatry, 2004. **15**(59 Pt 3): p. 361-6.
39. H. Soygür, A.K., EC. Atbaşoğlu, H. Herken *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 2007: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
40. Fenton, W.S. and T.H. McGlashan, *Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(11): p. 969-77.

41. Öztürk, M., Uluşahin, N., *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* 2008: Nobel Yayın Dağıtım.
42. Özmenler N., B.S., *Şizofreni Tarihiçesi*. 1998: Çizgi Tıp Yayın Evi. 5-16.
43. Kraepelin, E., *Dementia praecox and paraphrenia*. 1971: Krieger Publishing Company.
44. Bleuler, E., *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. 1911: New York: International Universities Press.
45. Schneider, K., *Clinical psychopathology*. 1959, New York: Grune and Stratton.
46. Eaton, W., Day R., Kramer M., *Handbook of Schizophrenia*. 1988, Amsterdam: Elsevier Science.
47. Gaebel, W. and E. Salveridou-Hof, *Reinventing schizophrenia: Updating the construct - Primary schizophrenia 2021 - The road ahead*. Schizophr Res, 2022. **242**: p. 27-29.
48. Kahn, R.S., et al., *Schizophrenia*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15067.
49. Binbay, T., et al., *[The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]*. Turk Psikiyatri Derg, 2011. **22**(1): p. 40-52.
50. Benros, M.E., et al., *Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study*. Am J Psychiatry, 2011. **168**(12): p. 1303-10.
51. Aleman, A., R.S. Kahn, and J.P. Selten, *Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(6): p. 565-71.
52. Binbay, T., et al., *[Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]*. Turk Psikiyatri Derg, 2012. **23**(3): p. 149-60.
53. Sham, P.C., C.J. MacLean, and K.S. Kendler, *A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity*. Acta Psychiatr Scand, 1994. **89**(2): p. 135-41.
54. Howard, R., et al., *Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(2): p. 172-8.
55. Kim, K., et al., *Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis*. J Pers Med, 2022. **12**(3).

56. Hor, K. and M. Taylor, *Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors*. J Psychopharmacol, 2010. **24**(4 Suppl): p. 81-90.
57. Whiteford, H.A., et al., *Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2013. **382**(9904): p. 1575-86.
58. Ashe, P.C., M.D. Berry, and A.A. Boulton, *Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2001. **25**(4): p. 691-707.
59. Howes, O.D. and R.M. Murray, *Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model*. Lancet, 2014. **383**(9929): p. 1677-1687.
60. Zamanpoor, M., *Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights*. Psychiatr Genet, 2020. **30**(1): p. 1-9.
61. Nehme, R., et al., *The 22q11.2 region regulates presynaptic gene-products linked to schizophrenia*. Nat Commun, 2022. **13**(1): p. 3690.
62. Dean, K., et al., *Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(8): p. 822-9.
63. Agerbo, E., et al., *Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2015. **72**(7): p. 635-41.
64. Tienari, P., et al., *The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research*. Br J Psychiatry Suppl, 1994(23): p. 20-6.
65. Norton, N., H.J. Williams, and M.J. Owen, *An update on the genetics of schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2006. **19**(2): p. 158-64.
66. Jurewicz, I., et al., *Searching for susceptibility genes in schizophrenia*. Eur Neuropsychopharmacol, 2001. **11**(6): p. 395-8.
67. Frydecka, D., et al., *Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2015. **265**(6): p. 449-59.

68. International Schizophrenia, C., *Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia*. *Nature*, 2008. **455**(7210): p. 237-41.
69. Davies, G., et al., *A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2003. **29**(3): p. 587-93.
70. Khandaker, G.M., et al., *Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies*. *Psychol Med*, 2013. **43**(2): p. 239-57.
71. Mednick, S.A., et al., *Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic*. *Arch Gen Psychiatry*, 1988. **45**(2): p. 189-92.
72. Geddes, J.R., et al., *Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis*. *Schizophr Bull*, 1999. **25**(3): p. 413-23.
73. Xu, M.Q., et al., *Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine*. *Schizophr Bull*, 2009. **35**(3): p. 568-76.
74. Fineberg, A.M., et al., *Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex*. *Psychiatry Res*, 2016. **236**: p. 91-97.
75. Khashan, A.S., et al., *Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events*. *Arch Gen Psychiatry*, 2008. **65**(2): p. 146-52.
76. Quinn, P.D., et al., *Association Between Maternal Smoking During Pregnancy and Severe Mental Illness in Offspring*. *JAMA Psychiatry*, 2017. **74**(6): p. 589-596.
77. Torrey, E.F., et al., *Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?* *Schizophr Res*, 2009. **114**(1-3): p. 1-5.
78. van Os, J., et al., *The schizophrenia envirome*. *Curr Opin Psychiatry*, 2005. **18**(2): p. 141-5.
79. McGrath, J.J. and E.S. Susser, *New directions in the epidemiology of schizophrenia*. *Med J Aust*, 2009. **190**(S4): p. S7-9.
80. Cantor-Graae, E. and J.P. Seltén, *Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review*. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(1): p. 12-24.
81. Degenhardt, L. and W. Hall, *Is cannabis use a contributory cause of psychosis?* *Can J Psychiatry*, 2006. **51**(9): p. 556-65.

82. Grant, K.M., et al., *Methamphetamine-associated psychosis*. J Neuroimmune Pharmacol, 2012. **7**(1): p. 113-39.
83. Frohlich, J. and J.D. Van Horn, *Reviewing the ketamine model for schizophrenia*. J Psychopharmacol, 2014. **28**(4): p. 287-302.
84. Scott, J., et al., *Association between trauma exposure and delusional experiences in a large community-based sample*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 339-43.
85. Feigenson, K.A., A.W. Kusnecov, and S.M. Silverstein, *Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2014. **38**: p. 72-93.
86. Feinberg, I., *Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?* J Psychiatr Res, 1982. **17**(4): p. 319-34.
87. Li, C., et al., *Overlapping Genetic Architecture Between Schizophrenia and Neurodegenerative Disorders*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: p. 797072.
88. Stone, W.S., et al., *Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit*. Schizophr Res, 2022. **243**: p. 154-162.
89. Haukvik, U.K., C.B. Hartberg, and I. Agartz, *Schizophrenia--what does structural MRI show?* Tidsskr Nor Laegeforen, 2013. **133**(8): p. 850-3.
90. Sheffield, J.M. and D.M. Barch, *Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **61**: p. 108-20.
91. Mueller, S., et al., *Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2: application in schizophrenia and autism*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(11): p. 2033-7.
92. Keshavan, M.S., et al., *Neuroimaging in Schizophrenia*. Neuroimaging Clin N Am, 2020. **30**(1): p. 73-83.
93. Mongan, D., et al., *Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment*. Early Interv Psychiatry, 2020. **14**(4): p. 385-397.
94. Eaton, W.W., et al., *Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(3): p. 521-8.
95. Meyer, U., *Anti-inflammatory signaling in schizophrenia*. Brain Behav Immun, 2011. **25**(8): p. 1507-18.

96. Maes, M., H.Y. Meltzer, and E. Bosmans, *Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine*. Acta Psychiatr Scand, 1994. **89**(5): p. 346-51.
97. Howes, O.D. and S. Kapur, *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. Schizophr Bull, 2009. **35**(3): p. 549-62.
98. Cuesta, M.J., et al., *Relapse of first-episode schizophrenia patients and neurocognitive impairment: The role of dopaminergic and anticholinergic burden*. Schizophr Res, 2022. **248**: p. 331-340.
99. Stahl, S.M., *Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate*. CNS Spectr, 2018. **23**(3): p. 187-191.
100. Laruelle, M., *Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions*. Curr Opin Pharmacol, 2014. **14**: p. 97-102.
101. Poels, E.M., et al., *Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery*. Mol Psychiatry, 2014. **19**(1): p. 20-9.
102. Uno, Y. and J.T. Coyle, *Glutamate hypothesis in schizophrenia*. Psychiatry Clin Neurosci, 2019. **73**(5): p. 204-215.
103. Konradi, C. and S. Heckers, *Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment*. Pharmacol Ther, 2003. **97**(2): p. 153-79.
104. Asada, H., et al., *Cleft palate and decreased brain gamma-aminobutyric acid in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(12): p. 6496-9.
105. Kaar, S.J., et al., *Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies*. J Neural Transm (Vienna), 2019. **126**(12): p. 1637-1651.
106. Egerton, A., et al., *Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(6): p. e1147.
107. Maki-Marttunen, V., O.A. Andreassen, and T. Espeseth, *The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia*. Neurosci Biobehav Rev, 2020. **118**: p. 298-314.
108. Mexal, S., et al., *Differential regulation of alpha7 nicotinic receptor gene (CHRNA7) expression in schizophrenic smokers*. J Mol Neurosci, 2010. **40**(1-2): p. 185-95.

109. Gogos, A., et al., *A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings*. Int J Endocrinol, 2015. **2015**: p. 615356.
110. Walker, E., V. Mittal, and K. Tessner, *Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia*. Annu Rev Clin Psychol, 2008. **4**: p. 189-216.
111. Neumann, I.D., et al., *Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus*. J Neuroendocrinol, 2000. **12**(3): p. 235-43.
112. Tandon, R., H.A. Nasrallah, and M.S. Keshavan, *Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization*. Schizophr Res, 2009. **110**(1-3): p. 1-23.
113. Sadock BJ SV, R.P., *Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri* 11 ed. 2015. : Güneş Tıp Kitabevleri.
114. Soygür H, A.K., Atbaşoğlu CE, Herken H., *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 2007: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara
115. KARAKUŞ G, K.Y., SERT D. Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. akt. Haziran 2017;26(2):251-267. doi:10.17827/aktd.303574.
116. Shepherd, M., et al., *The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics*. Psychol Med Monogr Suppl, 1989. **15**: p. 1-46.
117. Wiersma, D., et al., *Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort*. Schizophr Bull, 1998. **24**(1): p. 75-85.
118. Remschmidt, H. and F. Theisen, *Early-onset schizophrenia*. Neuropsychobiology, 2012. **66**(1): p. 63-9.
119. Toto, S., et al., *Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study*. Int J Neuropsychopharmacol, 2019. **22**(9): p. 560-573.
120. Doshi, G., et al., *Update on Oxytocin, Phosphodiesterase, Neurokinin, Glycine as a Therapeutic Approach in the Treatment of Schizophrenia*. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023. **22**(7): p. 994-1007.
121. Zakowicz, P. and J. Pawlak, *Glycine transporters in schizophrenia. A new hope or informational noise?* Psychiatr Pol, 2022. **56**(2): p. 217-228.

122. Livingston, N.R., et al., *Preliminary evidence for the phosphodiesterase type-4 inhibitor, roflumilast, in ameliorating cognitive flexibility deficits in patients with schizophrenia.* J Psychopharmacol, 2021. **35**(9): p. 1099-1110.
123. Ali, S.A., et al., *Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review.* Mol Neuropsychiatry, 2019. **5**(2): p. 75-83.
124. Bighelli, I., et al., *Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Psychiatry, 2021. **8**(11): p. 969-980.
125. Barnes, J.J., et al., *The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes.* Biol Psychiatry, 2011. **69**(12): p. e127-43.
126. Keefe, R.S., C.E. Eesley, and M.P. Poe, *Defining a cognitive function decrement in schizophrenia.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(6): p. 688-91.
127. Green, M.F., W.P. Horan, and J. Lee, *Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions.* World Psychiatry, 2019. **18**(2): p. 146-161.
128. Cornblatt, B.A. and J.G. Keilp, *Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia.* Schizophr Bull, 1994. **20**(1): p. 31-46.
129. Doughty, O.J. and D.J. Done, *Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies.* Cogn Neuropsychiatry, 2009. **14**(6): p. 473-509.
130. Paulsen, J.S., et al., *The nature of learning and memory impairments in schizophrenia.* J Int Neuropsychol Soc, 1995. **1**(1): p. 88-99.
131. Rodriguez-Blanco, L., et al., *Efficacy of cognitive rehabilitation of attention, executive functions, and working memory in psychotic disorders: A systematic review.* Actas Esp Psiquiatr, 2017. **45**(4): p. 167-78.
132. Eisenberg, D.P. and K.F. Berman, *Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia.* Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(1): p. 258-77.
133. Dickinson, D., M.E. Ramsey, and J.M. Gold, *Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(5): p. 532-42.
134. Ojeda, N., et al., *Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed.* Schizophr Res, 2012. **135**(1-3): p. 72-8.

135. Fioravanti, M., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia*. *Neuropsychol Rev*, 2005. **15**(2): p. 73-95.
136. Crespo-Facorro, B., et al., *Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study*. *Am J Psychiatry*, 1999. **156**(3): p. 386-92.
137. ÇELİKBAŞ Z, E.S.H.Ş.N.B.V.İ.İ.Ç.T.D.
138. Köroğlu E., G.C., *Klinik Psikiyatri*, 2015, Ankara,: HYB Basım Yayın,.
139. McCutcheon, R.A., R.S.E. Keefe, and P.K. McGuire, *Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment*. *Mol Psychiatry*, 2023. **28**(5): p. 1902-1918.
140. Çelikbaş, Z. and S. Ergün, *The relationship between neurocognitive dysfunction and functionality in schizophrenia*. *Journal of Contemporary Medicine*, 2018. **8**(2): p. 183-187.
141. Çakir, S. and A. Üçok, *Bilişsel Bozukluk Açısından Şizofreni ve Bipolar Bozukluk; Benzerlikler ve Farklar, Sistemik Gözden Geçirme*. *Archives of Neuropsychiatry/Nöropsikiyatri Arşivi*, 2010. **47**(2).
142. Zanelli, J., et al., *Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode*. *Am J Psychiatry*, 2019. **176**(10): p. 811-819.
143. Hou, Y., et al., *Neurocognitive effects of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia*. *Nord J Psychiatry*, 2020. **74**(8): p. 594-601.
144. Kasper, S. and E. Resinger, *Cognitive effects and antipsychotic treatment*. *Psychoneuroendocrinology*, 2003. **28 Suppl 1**: p. 27-38.
145. Blyler, C. and J. Gold, *Cognitive Effects of Typical Antipsychotic Treatment: Another Look*. 2000. p. 241-265.
146. Harvey, P.D. and R.S. Keefe, *Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment*. *Am J Psychiatry*, 2001. **158**(2): p. 176-84.
147. Hori, H., et al., *Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2006. **86**(1-3): p. 138-46.
148. Green, M.F., W.P. Horan, and J. Lee, *Social cognition in schizophrenia*. *Nat Rev Neurosci*, 2015. **16**(10): p. 620-31.
149. Amodio, D.M. and C.D. Frith, *Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition*. *Nat Rev Neurosci*, 2006. **7**(4): p. 268-77.

150. Shamay-Tsoory, S.G. and J. Aharon-Peretz, *Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study*. *Neuropsychologia*, 2007. **45**(13): p. 3054-67.
151. Yıldırım, E. and K. Alptekin, *Şizofrenide Öne Çıkan Yeni Bir Boyut: Sosyal Biliş / A New Featured Dimension in Schizophrenia : Social Cognition*. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2012.
152. Baksh, R.A., et al., *The Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT): Examining the effects of age on a new measure of theory of mind and social norm understanding*. *PLoS One*, 2018. **13**(4): p. e0195818.
153. Tanrıverdi, *Edinburgh sosyal biliş testi'nin (ESBiT) Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliğinin incelenmesi*. T.C İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. , 2022.
154. Łoś, R. and A. Gajowiec, *Impairment of social cognition in comparative studies of patients with schizophrenia and their healthy siblings*. *Psychiatr Pol*, 2023. **57**(5): p. 967-982.
155. Weng, Y., et al., *Neuropathways of theory of mind in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022. **137**: p. 104625.
156. Wimmer, H. and J. Perner, *Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception*. *Cognition*, 1983. **13**(1): p. 103-28.
157. Langdon, R., et al., *Disturbed communication in schizophrenia: the role of poor pragmatics and poor mind-reading*. *Psychol Med*, 2002. **32**(7): p. 1273-84.
158. Baron-Cohen, S., A.M. Leslie, and U. Frith, *Does the autistic child have a "theory of mind"?* *Cognition*, 1985. **21**(1): p. 37-46.
159. Keightley, M.L., et al., *Age effects on social cognition: faces tell a different story*. *Psychol Aging*, 2006. **21**(3): p. 558-72.
160. Pentaraki, A.D., et al., *Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study*. *Cogn Neuropsychiatry*, 2012. **17**(1): p. 64-89.
161. Green, M.F., et al., *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* *Schizophr Bull*, 2000. **26**(1): p. 119-36.
162. Brüne, M. and U. Brüne-Cohrs, *Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006. **30**(4): p. 437-55.

163. German, T.P. and J.A. Hehman, *Representational and executive selection resources in 'theory of mind': evidence from compromised belief-desire reasoning in old age*. *Cognition*, 2006. **101**(1): p. 129-52.
164. Dos Santos, T., et al., *The Relationship between Social Cognition and Executive Functions in Alzheimer's Disease: A Systematic Review*. *Curr Alzheimer Res*, 2020. **17**(5): p. 487-497.
165. Kee, K.S., et al., *Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings*. *Schizophr Res*, 1998. **31**(2-3): p. 159-65.
166. Littrell, K.H., et al., *Improvement in social cognition in patients with schizophrenia associated with treatment with olanzapine*. *Schizophr Res*, 2004. **66**(2-3): p. 201-2.
167. Sergi, M.J., et al., *Social cognition [corrected] and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol*. *Am J Psychiatry*, 2007. **164**(10): p. 1585-92.
168. Penn, D.L., et al., *The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial*. *Schizophr Res*, 2009. **115**(1): p. 17-23.
169. Haime, Z., et al., *A systematic review of the effects of psychiatric medications on social cognition*. *BMC Psychiatry*, 2021. **21**(1): p. 597.
170. Abdel-Hamid, M., et al., *Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions*. *Psychiatry Res*, 2009. **165**(1-2): p. 19-26.
171. On, Z.X., et al., *Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis*. *Schizophr Res*, 2016. **176**(2-3): p. 529-532.
172. Kohler, C.G., et al., *Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review*. *Schizophr Bull*, 2010. **36**(5): p. 1009-19.
173. Horan, W.P., et al., *Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients*. *Schizophr Bull*, 2012. **38**(4): p. 865-72.
174. Yalcin-Siedentopf, N., et al., *Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder*. *Schizophr Res*, 2014. **152**(2-3): p. 440-5.
175. Rossell, S.L., et al., *Investigating facial affect processing in psychosis: a study using the Comprehensive Affective Testing System*. *Schizophr Res*, 2014. **157**(1-3): p. 55-9.
176. Gallese, V., *The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity*. *Psychopathology*, 2003. **36**(4): p. 171-80.

177. Ventura, J., et al., *Theory of mind in the early course of schizophrenia: stability, symptom and neurocognitive correlates, and relationship with functioning*. Psychol Med, 2015. **45**(10): p. 2031-43.
178. Harrington, L., et al., *Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions*. Cogn Neuropsychiatry, 2005. **10**(2): p. 87-104.
179. Kern, R.S., et al., *Theory of mind deficits for processing counterfactual information in persons with chronic schizophrenia*. Psychol Med, 2009. **39**(4): p. 645-54.
180. Brüne, M., *"Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature*. Schizophr Bull, 2005. **31**(1): p. 21-42.
181. Frith, *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Psychology press, 2014.
182. An, S.K., et al., *Attribution bias in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2010. **118**(1-3): p. 54-61.
183. González-Ortega, I., et al., *Influence of social cognition as a mediator between cognitive reserve and psychosocial functioning in patients with first episode psychosis*. Psychol Med, 2020. **50**(16): p. 2702-2710.
184. Combs, D.R., et al., *The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia*. Cogn Neuropsychiatry, 2007. **12**(2): p. 128-43.
185. Insel, T.R., *The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior*. Neuron, 2010. **65**(6): p. 768-79.
186. Favaretto, A.L., et al., *Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action*. Peptides, 1997. **18**(9): p. 1377-81.
187. Althammer, F. and V. Grinevich, *Diversity of oxytocin neurons: beyond magno- and parvocellular cell types?* J Neuroendocrinol, 2017.
188. Goh, K.K., C.H. Chen, and H.Y. Lane, *Oxytocin in Schizophrenia: Pathophysiology and Implications for Future Treatment*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(4).
189. Amico, J.A., et al., *A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(5): p. 947-51.
190. Stoop, R., *Neuromodulation by oxytocin and vasopressin*. Neuron, 2012. **76**(1): p. 142-59.

191. Leng, G., R.I. Leng, and M. Ludwig, *Oxytocin—a social peptide? Deconstructing the evidence*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2022. **377**(1858): p. 20210055.
192. Atzil, S., T. Hendler, and R. Feldman, *Specifying the neurobiological basis of human attachment: brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(13): p. 2603-15.
193. Walum, H. and L.J. Young, *The neural mechanisms and circuitry of the pair bond*. Nat Rev Neurosci, 2018. **19**(11): p. 643-654.
194. Fetisov, S.O., et al., *Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(8): p. 799-802.
195. Lee, R., et al., *Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(10): p. 1567-73.
196. Ebert, A. and M. Brüne, *Oxytocin and Social Cognition*. Curr Top Behav Neurosci, 2018. **35**: p. 375-388.
197. Hammock, E.A. and L.J. Young, *Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006. **361**(1476): p. 2187-98.
198. Guastella, A.J., et al., *Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces?* Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(2): p. 220-225.
199. Ebert, A., et al., *Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma*. Soc Neurosci, 2013. **8**(4): p. 305-13.
200. Domes, G., et al., *Oxytocin improves "mind-reading" in humans*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(6): p. 731-3.
201. Fischer-Shofty, M., et al., *The effect of intranasal administration of oxytocin on fear recognition*. Neuropsychologia, 2010. **48**(1): p. 179-84.
202. Kanat, M., et al., *Oxytocin Modulates Amygdala Reactivity to Masked Fearful Eyes*. Neuropsychopharmacology, 2015. **40**(11): p. 2632-8.
203. Striepens, N., et al., *Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(44): p. 18144-9.
204. Kohli, S., et al., *Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats*. Neuropsychopharmacology, 2019. **44**(2): p. 295-305.

205. Liu, Y., et al., *Decreased Serum Oxytocin and Increased Homocysteine in First-Episode Schizophrenia Patients*. Front Psychiatry, 2019. **10**: p. 217.
206. Strauss, G.P., et al., *Endogenous oxytocin levels are associated with impaired social cognition and neurocognition in schizophrenia*. J Psychiatr Res, 2019. **112**: p. 38-43.
207. Rubin, L.H., et al., *Peripheral vasopressin but not oxytocin relates to severity of acute psychosis in women with acutely-ill untreated first-episode psychosis*. Schizophr Res, 2013. **146**(1-3): p. 138-43.
208. Rubin, L.H., et al., *Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia*. Schizophr Res, 2010. **124**(1-3): p. 13-21.
209. Sasayama, D., et al., *Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2012. **139**(1-3): p. 201-6.
210. First, M., et al., *User's guide to structured clinical interview for DSM-5 disorders (SCID-5-CV) clinical version*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2015.
211. Elbir, M., et al., *Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders-clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language*. 2019.
212. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 1987. **13**(2): p. 261-276.
213. KOSTAKOĞLU, A.E., BATUR, S., TIRYAKI, A., & GÖĞÜŞ, A., , *Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin PANSS Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği*. Türk Psikoloji Dergisi , vol.14, 23-34. , 1999.
214. Ventura, J., et al., *The Cognitive Assessment Interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition*. Schizophr Res, 2010. **121**(1-3): p. 24-31.
215. Boşgelmez, S., Yıldız, M., Yazıcı, E., Inan, E., Turgut, C., Karabulut, U., ... & Sungur, M. Z. , *Reliability and validity of the turkish version of Cognitive Assessment Interview (CAI-TR)*. Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 25(4), 365-380., 2015.
216. Baron-Cohen, S., et al., *Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome*. J Child Psychol Psychiatry, 1997. **38**(7): p. 813-22.

217. Yildirim, E.A., Kaşar, M., Gdk, M., Ateş, E., Kkparlak, İ. ve zalmete, E. O. , *Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe gvenirlik alışması*. Turk Psikiyatri Dergisi, 22(3) , 177-186., 2011.
218. Aas, I.H., *Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge*. Ann Gen Psychiatry, 2010. **9**: p. 20.
219. Leucht, S., *Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application*. J Clin Psychiatry, 2014. **75 Suppl 1**: p. 8-14.
220. Yıldız, M., A. Yazıcı, and O. Bke, [*Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a multi center cross-sectional case record study*]. Turk Psikiyatri Derg, 2010. **21**(3): p. 213-24.
221. Bouwmans, C., et al., *Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia*. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2015. **11**(null): p. 2125-2142.
222. Lin, D., et al., *Unemployment, homelessness, and other societal outcomes in patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study of the United States Veterans Health Administration database : Societal burden of schizophrenia among US veterans*. BMC Psychiatry, 2022. **22**(1): p. 458.
223. Jauhar, S., M. Johnstone, and P.J. McKenna, *Schizophrenia*. Lancet, 2022. **399**(10323): p. 473-486.
224. Shiraishi, N. and J. Reilly, *Positive and negative impacts of schizophrenia on family caregivers: a systematic review and qualitative meta-summary*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2019. **54**(3): p. 277-290.
225. Grover, S., N. Varadharajan, and S. Venu, *Urbanization and psychosis: an update of recent evidence*. Curr Opin Psychiatry, 2024. **37**(3): p. 191-201.
226. Pignon, B., et al., *Urbanicity and psychotic disorders: Facts and hypotheses*. Dialogues Clin Neurosci, 2023. **25**(1): p. 122-138.
227. Ward, H.B., et al., *Evidence for Schizophrenia-Specific Pathophysiology of Nicotine Dependence*. Front Psychiatry, 2022. **13**: p. 804055.
228. Ellis, B.J., et al., *Developmental programming of oxytocin through variation in early-life stress: Four meta-analyses and a theoretical reinterpretation*. Clin Psychol Rev, 2021. **86**: p. 101985.

229. Jobst, A., et al., *Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients*. Acta Neuropsychiatr, 2014. **26**(6): p. 347-55.
230. Aydın, O., et al., *Associations of oxytocin and vasopressin plasma levels with neurocognitive, social cognitive and meta cognitive function in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2018. **270**: p. 1010-1016.
231. Hernández-Díaz, Y., et al., *Oxytocin levels in individuals with schizophrenia are high in cerebrospinal fluid but low in serum: A systematic review and meta-analysis : Oxytocin and Schizophrenia*. Metab Brain Dis, 2021. **36**(8): p. 2415-2424.
232. Balikci, K., et al., *Oxytocin and social cognition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy siblings and healthy controls*. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2018. **28**(2): p. 123-130.
233. Yoon, S. and Y.K. Kim, *Possible oxytocin-related biomarkers in anxiety and mood disorders*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022. **116**: p. 110531.
234. Kéri, S., I. Kiss, and O. Kelemen, *Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia*. Soc Neurosci, 2009. **4**(4): p. 287-93.
235. Goldman, M., et al., *Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits*. Schizophr Res, 2008. **98**(1-3): p. 247-55.
236. Strauss, G.P., et al., *Plasma oxytocin levels predict social cue recognition in individuals with schizophrenia*. Schizophr Res, 2015. **162**(1-3): p. 47-51.
237. Goh, K.K. and M.L. Lu, *Relationship between the domains of theory of mind, social dysfunction, and oxytocin in schizophrenia*. J Psychiatr Res, 2022. **155**: p. 420-429.
238. Kirsch, P., *Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders*. Dialogues Clin Neurosci, 2015. **17**(4): p. 463-76.
239. Andari, E., et al., *Effects of Oxytocin on Emotion Recognition in Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Pilot Study*. J Clin Psychopharmacol, 2021. **41**(2): p. 103-113.
240. Fischer-Shofty, M., et al., *Improving social perception in schizophrenia: the role of oxytocin*. Schizophr Res, 2013. **146**(1-3): p. 357-62.
241. De Coster, L., et al., *Neural and behavioral effects of oxytocin administration during theory of mind in schizophrenia and controls: a randomized control trial*. Neuropsychopharmacology, 2019. **44**(11): p. 1925-1931.

242. Bradley, E.R., et al., *Preliminary evidence that oxytocin does not improve mentalizing in women with schizophrenia*. *Horm Behav*, 2021. **128**: p. 104915.
243. Feifel, D., et al., *Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2012. **139**(1-3): p. 207-10.
244. Bradley, E.R., et al., *Oxytocin does not improve working memory in schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2019. **208**: p. 486-487.
245. Thibaudeau, E., et al., *Disentangling the Relationships Between the Clinical Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders and Theory of Mind: A Meta-analysis*. *Schizophr Bull*, 2023. **49**(2): p. 255-274.
246. He, J., et al., *Neuroprotective effect of atypical antipsychotics in cognitive and non-cognitive behavioral impairment in animal models*. *Cell Adh Migr*, 2009. **3**(1): p. 129-37.
247. Zhong, J., et al., *Effects of Ziprasidone or Haloperidol on Theory of Mind in Patients With Schizophrenia: A 16-week Pilot Trial*. *J Psychiatr Pract*, 2024. **30**(1): p. 32-42.
248. Kodama, M., T. Fujioka, and R.S. Duman, *Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat*. *Biol Psychiatry*, 2004. **56**(8): p. 570-80.
249. Florea, T., et al., *Oxytocin: Narrative Expert Review of Current Perspectives on the Relationship with Other Neurotransmitters and the Impact on the Main Psychiatric Disorders*. *Medicina (Kaunas)*, 2022. **58**(7).
250. Wakade, C.G., et al., *Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain*. *J Neurosci Res*, 2002. **69**(1): p. 72-9.
251. Snyder, P.J., et al., *Spatial working memory and problem solving in schizophrenia: the effect of symptom stabilization with atypical antipsychotic medication*. *Psychiatry Res*, 2008. **160**(3): p. 316-26.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	Şeyma IŞIK
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Dr
Görev yeri	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Telefon numarası	
E-posta adresi	dr.seyma.isik@gmail.com

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız. Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2018	Tıp Fakültesi	Kocaeli üniversitesi	Lisans

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
27.09.2018- 01.03.2019	Kastamonu Devlet Hastanesi	Pratisyen Hekim
20.01.2020- 02.10.2023	Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Asistan Hekim
02.10.2023- halen çalışıyor	Etlik Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği	Asistan Hekim

9. EKLER

EK-1. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

(hasta grubu)

Çalışmanın adı: Şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin kognitif fonksiyonlar ve sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin incelenmesi

Hasta no:

Doğum tarihiniz:

Yaş:

Tarih:

Mesleğiniz:

Boy :

Kilo:

Cep tel:

Ev adresi:

Medeni durumu	Birlikte yaşadığınız kişiler
1-Bekarım 2-evliyim 3-boşandım 4-dulum	1-eşim ve çocuklarım ile 2-ebeveynlerim ile 3-yalnızım 4-geniş ailem ile 5-tanıdıklarım

Eğitim durumu	Çalışma durumu
1-okur-yazar değilim 2-okur-yazarım 3-ilkokul mezunuyum 4-ortaokul mezunuyum 5-lise mezunuyum 6-yüksekokul/üniversite	1-işsizim 2-öğrenciyim 3-ev hanımıyım 4-işçi/memurum 5-emekliyim

Gelir düzeyi	Yetiştirdiğiniz yer	Şu anda yaşadığınız yer
1-Yüksek (15000TL üstü) 2-Orta (5500-15000) 3- Düşük(5500 TL altı)	1-kırsal 2-kentsel	1-kırsal 2-kentsel

Sigara kullanımı	1-Var (... Paket / gün) 2-Yok
Alkol/ madde kullanımı	1-Var 2-Yok
Ek hastalık	1-Var(Açıklayınız...) 2-Yok
Psikotrop dışı ilaç kullanımı	1-Var (ilaç isimleri ve dozları...) 2-

Hastalık başlangıç yaşı	
Tedavi başlangıç yaşı	
Psikotik atak sayısı	
Hastane yatış	1-Var (yatış sayısı, açıklayınız..) 2- yok
Daha önce psikiyatrik tedavi kullanımı	1- Var (ilaç isimleri ve dozları) 2- Yok
Halen kullandığı tedavi	1- Var (ilaç isimleri ve dozları) 2- Yok
Düzenli antipsikotik kullanım süresi (ay olarak)	
Depo nöroleptik kullanımı	1- Var (Açıklayınız) 2-Yok
0-6 yaş arasında sizi kim büyüttü? 1-Yalnız anne 2 -Yalnız baba 3 -Anne ve baba 4 -Akrabalar 5 -Yetiştirme yurdu	Anne-baba boşanması-ayrılığı var mı? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2-Hayır
Çocukken önemli bir ayrılık/göç/yer değiştirme yaşadınız mı? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2-Hayır	Çocukluk döneminde anne ya da babanızdan belli bir dönem ayrı kaldığınız oldu mu? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2- Hayır
Çocukluk döneminde ailenizden, akrabalarınızdan fiziksel şiddet gördünüz mü? 1- Evet (Kaç yaşındaydınız?) 2-Hayır	Akran zorbalığına uğradınız mı?(Okulda, yaşadığımız yerde, arkadaşlarınız tarafından kötü davranışlara, fiziksel ya da sözlü şiddete maruz kaldınız mı?) 1-Evet 2-Hayır
Doğumunuz nasıl oldu? 1-Normal 2-Sezeryan 3-Zorlu Doğum	Doğumunuzdan sonra hastanede yatışınız oldu mu?(Küvezde kaldınız mı?) 1- Evet 2-Hayır

(Kontrol Grubu)

Çalışmanın adı: Şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin kognitif fonksiyonlar ve sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin incelenmesi

Hasta no:

Doğum tarihiniz:

Yaş:

Tarih:

Mesleğiniz:

Boy :

Kilo:

Cep tel:

Ev adresi:

Medeni durumu	Birlikte yaşadığınız kişiler
1-Bekarım 2-evliyim 3-boşandım 4-dulum	1-eşim ve çocuklarım ile 2-ebeveynlerim ile 3-yalnızım 4-geniş ailem ile 5-tanıdıklarımla

Eğitim durumu	Çalışma durumu
1-okur-yazar değilim 2-okur-yazarım 3-ilkokul mezunuyum 4-ortaokul mezunuyum 5-lise mezunuyum 6-yüksekokul/üniversite	1-işsizim 2-öğrenciyim 3-ev hanımıyım 4-işçi/memurum 5-emekliyim

Gelir düzeyi	Yetiştirdiğiniz yer	Şu anda yaşadığınız yer
1-Yüksek (15000TL üstü) 2-Orta (5500-15000) 3- Düşük(5500 TL altı)	1-kırsal 2-kentsel	1-kırsal 2-kentsel

Sigara kullanımı	1-Var (... Paket / gün) 2-Yok
Alkol/ madde kullanımı	1-Var 2-Yok
Ek hastalık	1-Var(Açıklayınız...) 2-Yok
Psikotrop dışı ilaç kullanımı	3-Var (ilaç isimleri ve dozları...) 4-

Psikiyatrik hastalık öyküsü	1- Var (.....) 2- Yok
Geçmiş Psikotrop ilaç kullanımı	1- Var (.....) 2- Yok
Halen kullandığı psikiyatrik tedavi	3- Var (ilaç isimleri ve dozları) 4- Yok
0-6 yaş arasında sizi kim büyütti? 1-Yalnız anne 2 -Yalnız baba 3 -Anne ve baba 4 -Akrabalar 5 -Yetiştirme yurdu	Anne-baba boşanması-ayrılığı var mı? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2-Hayır
Çocukken önemli bir ayrılık/göç/yer değiştirme yaşadınız mı? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2-Hayır	Çocukluk döneminde anne ya da babanızdan belli bir dönem ayrı kaldığınız oldu mu? 1- Evet [Kaç yaşındaydınız?] 2- Hayır
Çocukluk döneminde ailenizden, akrabalarınızdan fiziksel şiddet gördünüz mü? 1- Evet (Kaç yaşındaydınız?) 2-Hayır	Akran zorbalığına uğradınız mı?(Okulda, yaşadığınız yerde, arkadaşlarınız tarafından kötü davranışlara, fiziksel ya da sözlü şiddete maruz kaldınız mı?) 1-Evet 2-Hayır
Doğumunuz nasıl oldu? 1-Normal 2-Sezeryan 3-Zorlu Doğum	Doğumunuzdan sonra hastanede yatışınız oldu mu?(Küvezde kaldınız mı?) 1- Evet 2-Hayır

EK-2. GLOBAL İŞLEVSELLİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(GAF)

Tarih:

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

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

EK-3. BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ(BDG,CAI-TR)

BDG

BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME GÖRÜŞMESİ

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

Genel Bilgiler		
HASTA ile ilgili alanlar		
	Hasta	
Gözlem / Değerlendirme		
Görünüm – genel temizlik, giyim (giyim mevsime uygunluğu, düzgünlüğü, renk uyumu, ilikli olup olmaması, bağcıkları vb).	Not alın:	
Tüm bilgi kaynaklarını kullanın.	Kaynakları kaydedin:	
Tedavi uyumu		
İlaçlarını önerildiği şekilde uygun doz ve uygun zamanda alıyor mu?		
İlaç Değişimleri.		
Genel yönelim		
Zaman (gün, yıl, tarih), yer (şehir, ilçe-mahalle-semt, klinik), kişi.		
Hastanın kiminle ve nerede yaşadığını tanımlayın.		
Hastanın psikotik belirtileri var mı? Örn. Varsanılar.	Lütfen tanımlayın:	
Hastanın yazı yazmak için hangi elini baskın olarak kullandığını belirtiniz.		
Hastaya bilgi veren kişi ile ilişkisini sorunuz.		
Haftada kaç saat birlikte zaman geçirirler?	Bilgiyi kaydedin:	
HASTA ve BİLGİVEREN ile ilgili alanlar		
	Hasta	Yakın
İlişkili öykü		
Yakın zamandaki klinik durumlar, hastanın diğer hastalıkları, önemli toplumsal ya da kişisel olaylar. Klinik durumdaki belirgin dalgalanmalar (Kontrol değerlendirmesi için: İlk görüşmeden sonraki klinik durumlar).		
Nüfus Bilgileri		
xEğitim düzeyi (Yıl)		
Meslek / Öğrencilik durumu		
Doğum tarihi		
Görüşmenin Süresi	Dakika olarak kaydedin:	Dakika olarak kaydedin:
Notları kaydedin		

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

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

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

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

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

ALAN: İşlem yapma hızı																							
9. Görevleri yapma hızında düşme																							
Yaptığınız işlerin olması gerekenden daha uzun sürdüğünü düşünür müsünüz (Ör: yemek yapma, alış veriş yapma, eşyaları düzenleme, yönergeleri okuma)? Hatırlatma: Hastanın kendi işlem yapma hızı hakkında içgörüsü yoksa bir başkasının (örn: annesinin) hastanın işleri bitirmede yavaş olduğundan şikayet edip etmediği sorulabilir.																							
Hasta örneği					Yakının örneği																		
Hasta			Yakını			Görüşmeci																	
YB	1	2	3	4	5	6	7	YB	1	2	3	4	5	6	7	YB	1	2	3	4	6	7	5

ALAN: Toplumsal biliş																							
10. Başkalarının niyet ve bakış açılarını anlamakta zorluk çekme																							
Diğer insanların düşünce ve niyetlerini anlamakta zorluk çeker misiniz? Yüz ifadelerinden, ses tonlarından ya da davranışlarından o kişilerin niyetlerini ya da duygularını anlayabilir misiniz? Siz konuşurken karşıdaki kişi saatine bakarsa, onun ne hissettiğini düşünürsünüz?																							
Hasta örneği					Yakının örneği																		
Hasta			Yakını			Görüşmeci																	
YB	1	2	3	4	5	6	7	YB	1	2	3	4	5	6	7	YB	1	2	3	4	6	7	5

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

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

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - HASTA GÖRÜŞMESİNDEN		
YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - YAKINIYLA YAPILAN GÖRÜŞMEDEN		
YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

BİLİŞSEL BOZULMANIN GENEL ŞİDDETİ - GÖRÜŞMECİNİN KARARI		
YB= Yetersiz bilgi	4 = Orta derece bozulma	Notlar
1 = Normal, bilişsel bozulma yok	5 = Belirgin bozulma	
2 = Sınırdaki bozulma	6 = Şiddetli bozulma	
3 = Hafif bozulma	7 = En şiddetli bozulma	

EK-4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ

TARİH				
POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ				
P1.SANRILAR				
P2.DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI				
P3.VARSANILAR				
P4.TAŞKINLIK				
P5 BÜYÜKLÜK DUYGULARI				
P6.ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME				
P7.DÜŞMANCA TUTUM				
POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ TOPLAM				
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ				
N1.DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME				
N2.DUYGUSAL İÇEÇEKİLME				
N3.İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK				
N4.PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME				
N5.SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ				
N6.KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI				
N7.STEREOTİPİK DÜŞÜNME				
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ TOPLAM				
GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ				
G1.BEDENSEL KAYGI				
G2.ANKSİYETE				
G3.SUÇLULUK DUYGULARI				
G4.GERGİNLİK				
G5.MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU				
G6.DEPRESYON				
G7.MOTOR YAVAŞLAMA				
G8.İŞBİRLİĞİ KURAMAMA				
G9.OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ				
G10.YÖNELİM BOZUKLUĞU				
G11.DİKKAT AZALMASI				
G12.YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ				
G13.İRRADE BOZUKLUĞU				
G14.DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ				
G15.ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI				
G16.AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA				
GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ TOPLAM				

EK-5. GZOT

Kayıt sayfası

Doğum tarihi.....

Tarih.....

Eğitim durumu / mesleği.....

T kıskanç	paniklemiş	kibirli	nefret dolu
1 neşeli	teselli eden	rahatsız	sıkılmış
2 korkmuş	üzüntülü	kibirli	kızgın
3 şakacı	telaşlı	arzulu	ikna olmuş
4 şakacı	ısrarcı	keyifli	gevşemiş
5 rahatsız	iğneleyici	endişeli	arkadaş canlısı
6 donakalmış	hayal kuran	sabırsız	diken üstünde
7 özür dileyen	arkadaş canlısı	tedirgin	şevksiz
8 kötümser	rahatlamış	utangaç	heyecanlı
9 kızgın	düşmanca	dehşete düşmüş	zihni meşgul
10 temkinli	ısrarcı	sıkılmış	donakalmış
11 korkmuş	keyifli	pişman	işveli
12 aldırılmaz	mahcup	şüpheli	şevksiz
13 kararlı	bekleyen	tehditkar	utangaç
14 rahatsız	hayal kırıklığına uğramış	keyifsiz	suçlayıcı
15 mütefekkir	telaşlı	cesaret veren	keyifli
16 rahatsız	düşünceli	cesaret veren	cana yakın
17 şüphelenmiş	şefkatli	neşeli	donakalmış
18 kararlı	keyifli	donakalmış	sıkılmış
19 baskın	arkadaş canlısı	suçlu	dehşete düşmüş
20 zihni meşgul	minnettar	ısrarcı	yalvaran
21 memnun	özür dileyen	küstah	ilgili
22 tereddütlü	rahatsız	heyecanlı	düşmanca
23 diken üstünde	utangaç	düşmanca	gergin
24 şakacı	temkinli	kibirli	güven verici
25 merak eden	şakacı	şefkatli	memnun
26 sabırsız	donakalmış	rahatsız	dalgin
27 minnettar	işveli	düşmanca	hayal kırıklığına uğramış
28 utanmış	kendinden emin	şakacı	şevksiz
29 ciddi	utanmış	şaşırmış	diken üstünde
30 mahcup	suçlu	hayal kuran	kaygılı
31 donakalmış	hayrete düşmüş	güvenilmez	korkmuş
32 utanmış	sinirli	kuşkucu	kararsız

EK-6. KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni Tanılı Erkek Bireylerde Psikotik Atak ve Tedavi Yanıtı Sonrası Serum Oksitosin Seviyesinin Kognitif Fonksiyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi
ÇALIŞMAYA ETİK KURUL TARAFINDAN VERİLEN NUMARA/KOD	AEŞH-EK1-2023-331

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etik/ANKARA
	TELEFON	0312 797 00 00/ 750274
	FAKS	
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hasan KARADAĞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlensel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Dr Şeyma IŞIK' ın Tez Araştırması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

EK-7. TEZ KONUSU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--215591
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

17.02.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Karar

Dağıtım:
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSR5MRE82B* Pin Kodu :66352

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



				çalışma zamanının değiştirilmesi koşuluyla.	
39.	Dr. Enes ÇAY)	Ankara SUAM	Şehir	Acil servise başvuran ve tüm vücut BT çekilen Pediatrik travma hastalarında saptanan patolojiler ve yaralanma mekanizmalarının retrospektif değerlendirilmesi	Kabul edildi.
40.	Dr. Murat Enes SAĞLAM	Ankara SUAM	Şehir	Periferik Sinir Onarımında Sarılmış Otolog Fasya Grefti ve Maresin 1 Kullanımının Ratlarda Siyatik Sinir Onarımına Etkisi	Kabul edildi.
41.	Dr. Elif KARAGÖZ	GTF Hek.AD.Bşk.lığı	Aile	Tıp fakültesi öğrencilerinin uyku hijyeni davranışı ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
42.	Dr.Elgin HACIZADE	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı		Ozaki tekniği ile aotr kapak neoküspidizasyonu yapılan hastaların kısa ve orta dönem sonuçlarının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
43.	Dr. Melih KAHYAĞLU	Ankara SUAM	Şehir	Bilateral diz osteoartriti hastalarda izokinetik egzersiz programının denge ve yürüme analizi, ağrı şiddeti ve yaşam kalitesine etkilerinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
44.	Dr.Tuna DEMİRKIRAN	GTF Kalp Damar Cerr.AD.		Sol anterior torokotomi ile minimal invaziv koroner arter bypass cerrahisi tek merkez klinik sonuçlarımız ve konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi ile karşılaştırılması	Kabul edildi.
45.	Dr Elmas Hande TOPDAŞ	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Pulmoner tromboembolide rezolüsyon süresini etkileyen faktörler	Kabul edildi.
46.	Dr. Merve AKYÜREK	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler	Kabul edildi.
47.	Dr. Şeyma HANDAN AKYÖN	Ankara SUAM	Şehir	Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımını Azaltmaya ve Akıllı İlaç Kullanımını Desteklemeye Yönelik Yapay Zeka Destekli WEB Uygulama Tasarımı ve Geliştirilmesi *	Kabul edildi.
48.	Dr. Hande YAKAR	Ankara SUAM	Şehir	Subakut Dönem İskemik İnme Hastalarında Hızlandırılmış (Accelere) Repetitif Transkranyal Magnetik Stimulasyonun Depresyon Semptomları Üzerine Etkisi	Kabul edildi.
49.	Dr. Adem Alem BIRKAN	Ankara SUAM	Şehir	*Türkiye'de Aile Hekimliği Anabilim Dalları ve Kliniklerinde Yapılmış Olan Sigara İle İlgili Tez Analizi	Kabul edildi.
50.	Dr. Barış AYDIN	Ankara SUAM	Şehir	Abdominal myomektomi operasyonu geçiren primer infertil kadınlarda gebelik oranlarını etkileyen faktörlerin incelenmesi *	Kabul edildi.
51.	Dr. Merve GENCER BİRBİLEN	Ankara SUAM	Şehir	Sjögren sendromlu hastalarda galektin 3 düzeyinin inflamatuvar markılar organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisi	Kabul edildi.
52.	Dr. Menekşe İNAL ÖZEN'	Ankara SUAM	Sağlık	Tilte optik disk varlığının tera konusu ayıncı arasındaki yeri ve önemi	Kabul edildi: Dosya hazırlığının yetersiz olduğu, protokolün detaylı olmadığı, literatür desteğinin yetersiz olduğu değerlendirilmiş olup, belirtilen konularda revizyon yapılması kosuluyla.
53.	Dr. Şeyma IŞIK	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin kognitif fonksiyonlar ve sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin incelenmesi	Kabul edildi.
54.	Dr. Fatma YAMAN YILMAZ	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliklerine başvuran erişkinlerde	Kabul edildi.