T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA PSİKOTİK ALEVLENME VE REMİSYON DÖNEMLERİNDE, SAĞLIKLI KONTROLLERDE, GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL VE GÖRSEL MOTOR KOORDİNASYONUN KARŞILAŞTIRILMASI, KLİNİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Şermin GÖK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZCAN

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Şizofreni 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Tarihçe 4
2.1.3. Epidemiyoloji 7
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez 8
2.1.4.1. Genetik Etkenler 9
2.1.4.2. Çevresel Etkenler 10
2.1.4.3. Biyokimyasal Etkenler 12
2.1.4.4. Şizofreniye Yönelik Kuramlar 14
2.1.5. Şizofrenide Nörogörüntüme Bulguları 15
2.1.6. Tanı 16
2.1.7. Klinik Özellikler 17
2.1.8. Prognoz, Gidiş ve Sonlanım 19
2.2. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visually Evoked Potentials: VEP) 21
2.2.1. VEP Kayıt Teknikleri 21
2.2.1.1. Pattern VEP 22
2.2.1.2. Flash VEP 22
2.2.1.3. VEP Öncesi Hazırlık 26
2.2.1.4. VEP'i Etkileyen Faktörler 27
2.2.1.5. Normal VEP Bulguları 28
2.2.1.6. Anormal VEP Bulguları 29

2.3. Şizofreni Ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) Arasındaki İlişki 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları 32
3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu 32
3.1.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 33
3.1.2. DSM – IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Kinik Görüşme Formu (SCID – I): 34
3.1.3. WAIS-III (Wechcler Yetişkinler İçin Zeka Testi) 34
3.1.4. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) 36
3.2. İstatistiksel Yöntem 37
4. BULGULAR 38
4.1. Sosyodemografik Özellikler 38
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunda Fiziksel ve Psikiyatrik Hastalık Öyküsü 40
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Öz Kıyım, Sigara, Alkol, Madde Kullanım Durumu ve Hasta Grubunda Hastalık, Tedaviye Başlama Yaşı, Hastanede Yatış Süresi ve EKT Tedavisi Durumu 44
4.3. Hastaların Özgeçmişinde Aldığı Tedaviler 45
4.4. Hasta (atak-remisyon) PANSS Alt Ölçek Puanları ve Hasta (atak-remisyon) WAIS Parça Birleştirme Alt Puanlarının Değerlendirilmesi 47
4.5. Hasta Atak Grubunda Klinik Bulgular (Halüsinasyon ve Sanrılar) 50
4.6. Hasta (atak-remisyon) Grubunda ve Sağlıklı Kontrol Grubunda VEP Değerleri 50
4.6. Hasta Atak Grubunda Klinik Bulgularla (İşitsel ve Görsel Halüsinasyon Varlığı), PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanı Karşılaştırılması 53
4.7. Hasta Remisyon Grubunda Klinik Bulgularla (İşitsel ve Görsel Halüsinasyon Varlığı), PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması 56
4.8. Korelasyon Analizleri 59
4.8.1. Hasta Atak Grubunda VEP parametreleri ile Demografik değişkenler ve PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması 59

4.8.2. Hasta Remisyon Grubunda ki Hastaların VEP Parametreleri ile Demografik Değişkenler ve PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması 61
4.8.3. Sağlıklı Kontrol Grubunda VEP Parametreleri ile WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması 64
4.9. İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları: 65
4.9.1. Atak Döneminde Hastalığa Etki Eden Risk Faktörlerin Lojistik Regresyon İle İncelenmesi 65
4.9.2. Remisyon Döneminde Hastalığa Etki Eden Risk Faktörlerin Lojistik Regresyon İle İncelenmesi 66
5. TARTIŞMA 68
6. SONUÇLAR 87
KAYNAKLAR 88
EKLER 121
EK 1.Sosyodemografik Veri Formu 121
EK 2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği 126
EK 3. WAIS-III (Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi) Parça Birleştirme Alt Testi 127

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Bazı hastalıklarda ortaya çıkan pattern VEP bulguları 28
Tablo 2.2. Patern VEP İçin Normal Değerler..... 29
Tablo 3.1. WAIS-III Sözel Alt Testleri ve Ölçülen Temel Fonksiyonlar 35
Tablo 3.2. WAIS-III Performans Alt Testleri ve Ölçülen Temel Fonksiyonlar..... 36
Tablo 4.1. Gruplara (hasta atak-remisyon, kontrol) göre kategorik demografik özelliklerin karşılaştırılması 38
Tablo 4.2. Gruplara göre (şizofreni atak-remisyon, kontrol grubu) nicel demografik özelliklerin karşılaştırılması 40
Tablo 4.3. Gruplara öre (hasta atak-kontrol, kontrol) kişilerdeki fiziki ve psikiyatrik hastalık durumlarının karşılaştırılması 41
Tablo 4.4. Gruplara göre ailedeki psikiyatrik hastalık durumlarının incelenmesi 42
Tablo 4.5. Hasta grubunda geçmişteki hastalık durumlarının karşılaştırılması 43
Tablo 4.6. Gruplara göre öz kıyım, EKT, sigara, alkol ve madde kullanımının karşılaştırması..... 44
Tablo 4.6.A. Hasta Grupta Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedaviye Başlama Yaşı, Hsatanede Yatış Sayı ve Süresi, EKT Seans Sayısının Değerlendirilmesi 44
Tablo 4.7. Hasta grubunda özgeçmişte psikotrop ilaç kullanımının değerlendirilmesi 46
Tablo 4.8. Hasta (atak-remisyon) PANSS Alt Ölçek Puanları ve Hasta (atak-remisyon) WAIS Parça Birleştirme Test Puanlarının karşılaştırılması... 48
Tablo 4.9. Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve kontrol gruplarına göre puanların karşılaştırılması 49
Tablo 4.10. Hasta (atak) grubunda görsel halüsinasyon, işitsel halüsinasyon, diğer halüsinasyon ve sanrı durumlarını değerlendirilmesi..... 50
Tablo 4.11. Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve sağlıklı kontrol gruplarına göre latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması 52
Tablo 4.12. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta atak VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması 54

Tablo 4.13. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta remisyon VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması 57
Tablo 4.13. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta remisyon VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması 58
Tablo 4.14. Atak grubuna ait korelasyon analizi sonuçları 59
Tablo 4.14. Atak grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam) 60
Tablo 4.15. Remisyon grubuna ait korelasyon analizi sonuçları 61
Tablo 4.15. Remisyon grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam) 62
Tablo 4.16. Kontrol grubuna ait korelasyon analizi sonuçları 64
Tablo 4.16. Kontrol grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam) 64
Tablo 4.17. Atak grubuna etki eden bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi 65
Tablo 4.18. Atak döneminde hastalığa etki eden risk faktörlerin lojistik regresyon ile incelenmesi 66
Tablo 4.19. Remisyon döneminde hastalığa etki eden risk faktörlerin lojistik regresyon ile incelenmesi 66

ŞEKİLLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Desen uyarı 22
Şekil 2.2. Elektrot Yerleşimleri 23
Şekil 2.3. Normal Pattern VEP 23
Şekil 2.4. Normal Flash VEP 24

KISALTMALAR DİZİNİ

BAEP : Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller
DSM-IV : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DTG : Difüzyon Tensör Görüntüleme
EEG : Elektroensefalogram
EKT : Elektrokonvülslf Tedavi
ERP : Olayla İlişkili Potansiyel
FA : Fraksiyonel Anizotropi (FA)
GABA : γ amino bütirik asit
ISCEV : International Society For Clinical Electrophysiology Of Vision
MSS : Merkezi Sinir Sisteminin
NAA : N-asetil aspartat
NMDA : N-metil-D-aspartat
PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
SCID-1 : Structured Clinical Interview for DSM-IV Diagnosis
SSEP : Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyel
VEP : Görsel Uyarılmış Potansiyel
WAIS : Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, tez danışman hocam Doç.Dr.Halil ÖZCAN başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Mine Şahingöz, Dr. Öğr. Üyesi Esat Fahri AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Hacer Akgül Ceyhun, Dr. Öğr. Üyesi Serap Sarı ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Tuygar Okutucu' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma ve rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalındaki değerli öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte sevgi ve destekleriyle hep yanımda olan değerli anneme, babama, ablama, kardeşlerime, yeğenlerime ve sevgili kediciğim Pofuduk'a sonsuz teşekkürler.

Şermin GÖK

ÖZET

Şizofreni Hastalarinda Psikotik Alevlenme ve Remisyon Dönemlerinde, Sağlıklı Kontrollerde, Görsel Uyarılmış Potansiyel ve Görsel Motor Koordinasyonun Karşılaştırılması, Klinik Belirtilerle İlişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında psikotik alevlenme ve remisyon (en az 8 haftalık) dönemlerinde, sağlıklı kontrollerde, görsel uyarılmış potansiyel ve görsel motor koordinasyonun karşılaştırılması ve elde edilen bulguların hastalardaki klinik belirtilerle olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı kliniğine/polikliniğine başvuran, DSMIV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan 40 hasta (psikotik ataktayken ve en az 8 haftalık remisyondayken) ve cinsiyet, yaş ve eğitim açısından eşleştirilmiş olan 40 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği – PANSS ölçeği kullanılarak hastaların psikotik atak ve remisyon durumları belirlendi. Tüm gruplara bir nöropsikolojik değerlendirme bataryası olan WAIS-III (Wechcler Yetişkinler İçin Zeka Testi) parça birleştirme alt testi uygulandı. Tüm gruplara N75, P100 ve N145' ten oluşan Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Gruplara göre görsel-motor algı, parça-bütün ilişkisini kavrama ve görsel organizasyon performansının kontrol grubunda, hasta atak ve remisyon grubundan daha iyi olduğu, en kötü performansı hasta atak grubunun gösterdiği belirlendi. Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve kontrol gruplarına göre latans ve amplitüd değerlerinin dağılımları arasında ilişki saptanmadı Atak ve remisyon grubunda işitsel halüsinasyonu olan hastaların Sol N145 latans değerinin olmayanlardan uzun olduğu gözlendi. Görsel halüsinasyon, sanrı varlığına göre atak ve remisyon grubunda VEP parametreleri ve noropiskolojik test performansı arasında ilişki gözlenmedi. N145 ve P100 amplitüd değerleri ile PANSS tüm alt ölçekleri arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Lojistik regresyon analizinde WAIS parça birleştirme test puanının artması remisyon ve kontrol grubunda olmayı arttırmaktadır. P100 latans değerinin artması hastalık riskini arttırmaktadır.

Sonuçlar: Şizofreni hastalarında atak, remisyon dönemi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, VEP parametrelerinde anlamlı farklılık olmadığı ancak en düşük nörokognitif test puanın atak döneminde elde edildiği gözlendi. Nörokognitif test puanın yüksek olmasının kontrol grubunda olmayı yordadığı görüldü. Nörofizyoloji yöntemlerini kullanan gelecekteki çalışmaların şizofreni patolojisine ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, görsel uyarılmış potansiyel (VEP), WAIS, işitsel halüsinasyonlar.

ABSTRACT

Comparison of Visual Evoked Potential and Visual Motor Coordination in Psychotic Exacerbation and Remission Periods, Healthy Controls in Schizophrenic Patients, Its Relationship with Clinical Symptoms

Objective: The aim of this study is to compare visual evoked potential and visual motor coordination in patients with schizophrenia during psychotic exacerbation and remission (at least 8 weeks), healthy controls and to investigate the relationship between the findings and clinical symptoms in patients.

Methods: 40 patients who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV diagnostic criteria (in psychotic episode and at least 8 weeks in remission) and 40 healthy individuals who were matched in terms of gender, age and education were included in the study. Psychotic attack and remission status of the patients were determined using the Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS scale. A neuropsychological assessment battery, WAIS-III (Wechcler Intelligence Test for Adults), was applied to all groups. Visual Evoked Potential (VEP) measurements consisting of N75, P100 and N145 were performed in all groups.

Results: According to the groups, it was determined that visual-motor perception, part-whole relationship comprehension and visual organization performance were better in the control group than the patient attack and remission group, and the patient attack group showed the worst performance. No relationship was found between the distribution of latency and amplitude values according to the patient (attack), patient (remission) and control groups. It was observed that the left N145 latency value of the patients with auditory hallucination in the attack and remission groups was longer than those without. No correlation was observed between VEP parameters and neuropycological test performance in the attack and remission groups according to the presence of visual hallucinations and delusions. There was a positive correlation between N145 and P100 amplitude values and all subscales of PANSS. In the logistic regression analysis, the increase in the WAIS objective

assembly test score increases the remission and control group. Increasing the P100 latency value increases the risk of disease.

Conclusion: When the attack and remission period in schizophrenia patients were compared with the control group, it was observed that there was no significant difference in VEP parameters, but the lowest neurocognitive test score was obtained during the attack period. It was observed that a high neurocognitive test score predicted being in the control group. It is thought that future studies using neurophysiology methods will shed light on the pathology of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, visual evoked potential (VEP), WAIS, auditory hallucination

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geçtiğimiz yüzyıldan beri psikiyatri alanında üzerinde en fazla araştırma yapılan, ancak günümüzde bile tüm yönleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olan şizofreni, kişinin sosyal ilişkilerden ve gerçeklikten uzaklaşarak, kendine özgü olan, içe kapandığı dünyasında yaşadığı, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir psikiyatrik hastalıktır (1).

Şizofreni, tarihi süreçte ve neredeyse her toplumda, her sosyoekonomik katmanda yaşam boyu yaygınlığı %0,4 olan ve tedavi edilmediğinde kişilerde ruhsal, sosyal, mesleki, ve ekonomik alanda bozulmalara sebep olarak ağır işlevsellik kaybına yol açabilen en önemli psikiyatrik hastalıktan biridir (2, 3). Farklı ülkeler, kültürel gruplar ve cinsiyetler benzer oranlarla şizofreniden etkilenmekte olup hastalık 16 ila 30 yaşları arasında başlama eğilimi göstermektedir ve hastalık çoğunlukla hastanın hayatı boyunca devam etmektedir (4).

Hastalığın etiyolojisi karmaşıktır ve genetik, nörogelişimsel, zihinsel katkılarla çok etkenli bir kalıtım modelini takip ettiği düşünülmektedir. Genetik faktörler hastalığın oluşmasında en önemli role sahip olmakla birlikte çevresel etkenler hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Önümüzdeki süreçte yeni moleküler genetik, yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme metotları ile yürütülecek çalışmaların hastalığın etyopatogenezini açığa çıkaracağı umut edilmektedir (5).

Şizofrenide beyinde prefrontal kortekste dopamin seviyesinin düşmesinin apati ve sosyal izolasyon şeklindeki negatif belirtilerle ilişkisinin olduğu gösterilmiş olup; striatal alanlardaki dopaminerjik aktiviteki artışı ise sanrı ve halüsinasyonlar gibi pozitif semptomlarla ilişkili bulunuştur (6). Şizofrenide en sık görülen halüsinasyonlar işitsel halüsinasyonlar, en sık görülen sanrılar ise perseküsyon sanrılarıdır (7). Duygulanımda küntleşme, konuşmada azalma, avolüsyon, asosyallik ve anhedoni şizofrenide görülen negatif semptomlardır (8).

Şizofreni bilişsel bozuklara neden olarak işlevselliği etkileyen en önemli önemli ruhsal hastalıklardan biridir (9). Bilişsel bozulma şizofreninin her aşamasında

görülmekte olup hastalığın temel belirtilerindendir (10).Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında birden çok bilişsel alanda anormallik olduğu saptanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda bozulma saptanan bilişsel alanlarla ilgili farklı bilgiler olmakla birlikte en önemli kayıplar dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlev alanlarında görülmektedir(12).

Şizofreni tanılı hastalarda entelektüel yeteneklerin incelenmesi, hastalıkla ilişkili bilişsel defisitlerle ilgili önemli bilgiler sağlamıştır (13, 14). Zekanın değerlendirilmesine yönelik ilgi, şizofreni hastalarının sağlıklı kontroller ve diğer psikiyatrik hastalık gruplarıyla karşılaştırıldığında performansta belirgin farklılıklar olduğu gözlemlerinden kaynaklanmaktadır (13, 15). Bunun yanında, daha karmaşık nöropsikolojik testlerin oluşturulmasından önce, zeka testleri şizofreni hastalarının bilişsel özelliklerini incelemek için yegane yöntemlerden birini sağlamıştır (16). Zeka testlerinden biri olan Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS), şizofreni tanılı hastalarda farklı bilişsel alanlarda ki bozukluğu araştırmak için yaygın olarak kullanılmıştır (17).

Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS), dört bilişsel işlev alanını, yani sözel anlama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işlem hızı gibi alt testleri kapsayan genel bir yetenek testidir(18). WAIS, kırk yıldan uzun bir zamandır şizofrenide bilişsel yeteneği gözlemlemek için yaygın olarak kullanılmıştır ve hastalar çoğu görevde karşılaştırma deneklerine göre düşük performans göstermiştir(16, 19-23)

Şizofreni görsel işlemede anormalliklerin gözlendiği bir hastalıktır. Şizofreni hastaları çoğunlukla renk, parlaklık, hareket, derinlik, şekil değişiklikleri ve görsel halüsinasyonlar gibi görsel algılamada sorun yaşarlar (24, 25). PET ve fMRI gibi işlevsel nörogörüntüleme yöntemleri ile de şizofrenide değişen görsel korteks aktivasyonu gösterilmiştir (26-29).

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP), görsel sistemin işlevsel bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılan objektif, noninvaziv, basit, düşük maliyetli bir tekniktir ve görsel olarak uyarılan oksipital kortikal bölgeler tarafından üretilen serebral elektrik potansiyellerini grafiksel olarak göstermektedir. Görsel duyusal

işleme eksiklikleri, VEP tekniği kullanılarak şizofrenide tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (26, 30).

Psikiyatrik araştırmalarda VEP çalışmalarının çoğu şizofreni-spektrum bozukluklarında yapılmış olup en tutarlı ve tekrarlanan bulgu, P100 bileşeninin şizofreni hastalarında daha düşük bir genlik göstermesidir (31-34). Şizofreni hastalarında N75 'i inceleyen çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı bir fark bulunamamış olup bazı çalışmalarda ise şizofrenide N75 genliğinin azaldığı bildirilmiştir (33-37).

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında psikotik alevlenme ve remisyon (en az 8 haftalık) dönemlerinde, sağlıklı kontrollerde, görsel uyarılmış potansiyel ve görsel motor koordinasyonun karşılaştırılması ve bulguların hastalardaki klinik belirtilerle ilişkisinin araştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Tanım

Geçtiğimiz yüzyıldan beri psikiyatri alanında üzerinde en fazla araştırma yapılan, ancak günümüzde bile tüm yönleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olan şizofreni, kişinin sosyal ilişkilerden ve gerçeklikten uzaklaşarak, kendine özgü içe kapandığı dünyasında yaşadığı, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir psikiyatrik hastalıktır (1).

Şizofreni, tarihi süreçte ve neredeyse her toplumda, her sosyoekonomik katmanda yaşam boyu yaygınlığı %0,4 olan ve tedavi edilmediğinde kişilerde ruhsal, sosyal, mesleki, ve ekonomik alanda bozulmalara sebep olarak ağır işlevsellik kaybına yol açabilen en önemli psikiyatrik hastalıktan biridir (2, 3).

Hastalığın görülme sıklığı nispeten düşük olsa da bozukluğun genellikle erken yetişkinlikte başlaması ve optimal tedaviye rağmen, etkilenen bireylerin yaklaşık üçte ikisinde semptomların devam etmesi küresel hastalık yüküne katkıda bulunan en önemli faktörlerdir (38).

Dünyada hastalıklar arasında yapılan sıralamada engelliliğe ve erken yaşta yaşam kaybına sebep olan 10 hastalıktan 5'i psikiyatrik hastalıklardır. Şizofreni hayat kalitesinde, sosyal işlevlerde ve genel becerilerde yitime sebep olan en önemli hastalıklardan biridir (39).

2.1.2. Tarihçe

Şizofrenide gözlenen belirti ve bulguların günümüzden çok daha eski tarihlerde de bilindiğine dair çok sayıda yazılı belge bulunmaktadır. Milattan önce 1400'lü yıllara tarihlenen Hint Veda yazılı metinlerinde, günümüzde ağır seyirli şizofreni hastalarında görülen bazı belirtilerin detaylı olarak tarif edildiği görülmektedir. Bu

metinlerde çıplak dolaşan, öz bakımı azalmış, hayatlarını toplumdan izole ve boş bir şekilde sürdüren veya dinle aşırı derecede uğraşan, tanrı olduğunu düşünen, zehirleneceğinden korkan insanlardan bahsedilmiştir (40).

Eski çağlarda ruh hastalıkları bir takım doğaüstü güçlere atfedilmiş ve akıl hastalarına bu sakat mantıkla yaklaşılmıştır. Özellikle orta çağ Avrupası'nda psikotik hastalar çok kötü muamelelere maruz kalmışlardır. Psikotik atak geçirmekte olan hastalara "Allah'ın gazabına uğramış" veya "İçine şeytan girmiş" denilerek yok edilmişlerdir. Bazı hastalar diri diri yakılmış, bazıları da vahşice öldürülmüşlerdir. Psikotik alevlenmenin tam tersine içine kapanmış, otistik bir yaşam içerisindeki psikotik hastalar da çok daha farklı yaklaşıma maruz kalmışlardır. Bunlar Allah'ın sevgili kulları olarak değerlendirilmişler ve toplum tarafından özel bir ilgi görmüşlerdir (41).

Eski zamanların oyun yazarları psikozun çarpıcı etkisine eserlerinde yer vermişlerdir. Örneğin, Euripides Orestes adlı eserinde, isimsiz kahraman Erinyes [Furies] tarafından takip edildiğini düşündüğünde aslında sanrılar ve halüsinasyonlar yaşamaktadır (42).

Sicilyalı Nicias'ın sanrılar ve halüsinasyonları taklit ettiği ve vatandaşlarının batıl inanç korkularını kendi yararına kullandığı halk tarafından yeterince bilinmekteydi. Tutuklanmasının planlandığı bir meclis oturumunda, Nicias kendini aniden yere atmış ve görünmeyen bir varlıkla gittikçe ajite olduğu bir konuşma yapmasının ardından dehşete kapılmış izleyici karşısında kıyafetlerini yırtmış ve takip edildiğini söyleyerek meclisten kaçmıştır (43).

İslam toplumlarında ise bu durum meczupluk olarak tanımlanmış delilik yerine Şeyda, divane gibi tanımlar kullanılarak Allah katında cezp edilmiş insanların bu durumda olabilecekleri kabul edilmiştir. IX. yy. da Bimarhanelerde diğer hastaların yanı sıra ruhsal problemi bulunan hastaların da tedavi edildiği görülmektedir (44).

M.Ö. 1000 yıllarında yazılan Sarı İmparator'un Dahili Tıp Klasiği adlı bir Çince metinde delilik, bunama ve nöbet belirtileri tanımlanmış ve şeytani ya da

doğaüstü varlıkların çoğu zaman psikotik belirtilere neden olduğu düşünülmüştür. Eski Yunan ve Roma literatürü hakkında yürütülen bir araştırmada bu kültürün psikotik bozukluklar hakkında farkındalığa sahip olmasına rağmen, bu toplumlarda şizofreni için modern tanı kriterlerinin net olarak tanımlanmadığı görülmüştür. Delilik ve kehanet arasındaki bağlantının platonik fikirleri eski İsrail'de tekrar etmiş ve saygın dini peygamberler, garip sözleri, tuhaf kıyafetleri ve davranışları nedeniyle genellikle deli olarak kabul edilmişlerdir. Aynı kavramlar daha sonra İslam ülkelerinde Kuran'da da görülür ancak Ortodoks İslam, Hıristiyanlığın yaptığı gibi şeytanlığa dayanan fikre çok fazla destek vermemiştir.

1851'de Falvet öncelikle 'Folie Circulaire' ya da döngüsel çılgınlığı tariflemiş ve bundan 20 yıl sonra Hecker ‘’hebefreni’’ yi tanımlamıştır. 1874 yılında Kahlbaum katatonik ve paranoid bozukluklara gönderme yapmış ve olağandışı duruşlar ve yaygın bir korku ile ilişkili manken misali bir kas sertliğinin hakim olduğu hareket bozukluğu olan katatoniyi tanımlamıştır (45).

Benedict Morel, ergenlik döneminde ya da ergenlikten kısa bir müddet sonra görülen bilişsel eksiklik halini tanımlamak için démence précoce terimini kullanmıştır (Morel, 1860). Yüzyılın son yıllarında (1861'de Falvet önceden tanımlanmış olan iki kısmi tanımı bir araya getirerek ve paranoid türleri de ekleyerek hastalığı 'demans praecox' (Morel’in teriminin latinize bir versiyonu) olarak adlandırmıştır (46).

Emil Kraepelin 20. yüzyılın arifesinde, Dementia Praecox’ u tanımlamıştır. Bu durumu yaşlılarda görülen demansif bozukluklarından farklı olarak, ergenlik döneminde “erken” başlayan bir demans şeklinde tanımlamış ve hastalık, psikotik semptomlar (hezeyanlar, varsanılar ve dezorganize düşünce), bilişsel becerilerde azalma ve erken ölüm ile karakterize edilmiştir.

Eugen Bleuler, Kraepelin'i izlemiş ve Demans praecox vakalarının her zaman ergenlik döneminde (praecox) ortaya çıkmadığını ve her zaman demansla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiş ve hastalığı şizofreni olarak isimlendirmiştir. Bozukluk için temel olarak gördüğü ve 4A belirtisi olarak belirttiği

Autism (otizm), Assosiasyon (çağrışım) bozukluğu, Affekt (duygulanım) bozukluğu, Ambivalansı tanımlamıştır (47).

20. yüzyılın ilk dönemlerinde şizofreni tedavileri insülin koma tedavisi, metrazol şoku, elektrokonvülsif tedavi ve frontal lobotomiden oluşmaktaydı. Nöroleptik ilaçlar ilk olarak 1950'lerin başında kullanıldı ve 1990'larda daha etkili antipsikotik ilaçların keşfi ve bakım imkanlarının gelişimi görüldü. Her ikisi de şizofreni hastalarının sağlık durumunu olumlu yönde etkiledi (48).

2.1.3. Epidemiyoloji

Klinisyenler için analiz sonuçları, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının (DSM-IV) dördüncü baskısında ve diğer ders kitaplarında bildirildiği gibi, yaşam boyu yaygınlığın 4.0 / 1.000 olduğu gösterilmiştir**.** Şizofreninin medyan prevalansı nokta prevalansı için 4.6 / 1.000, dönem prevalansı için 3.3 / 1.000, yaşam boyu yaygınlık için 4.0 olarak bulunmuştur (49).

Cinsiyet farklılıkları ile ilgili olarak yapılan yaygınlık araştırmalarını inceleyen sistematik gözden geçirme araştırmaları sonucunda erkek: kadın oranının 1.4: 1,2 olduğu ve erkeklerin kadınlara göre şizofreni geliştirmesi için risk oranının 1.42 olduğu bulunmuştur (50). Ayrıca genç yaş gruplarında ki erkeklerde riskin daha yüksek olduğu ve 40 yaşın ötesinde ve belki de daha erken dönemde riskin kadınlar için daha yüksek olduğu kabul edilmektedir (51).

Göçmenlik ve şizofreni gelişme riski arasındaki ilişki son on yılda şizofreni epidemiyolojisinde ortaya çıkan en şaşırtıcı bulgulardan biridir ve göçmenlerde şizofreni prevalansı yerli bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Şizofreninin görülme sıklığının kentsel yerleşim yerlerinde kırsal yerleşim yerlerine göre daha yüksek olduğu ve ekonomik duruma ilişkin olarak gelişmiş ülkelerde hem şizofreninin insidansının hem de prevalansının gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülmekte olan çok merkezli çalışmalar, gelişmekte olan ülkelerde daha iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte, bozukluğun seyri ve sonucu ile ilgili olarak 'Batı' ve 'Üçüncü Dünya' toplumları arasındaki önemli farklılıklar olduğunu vurgulamıştır. Az gelişmiş ülkelerde şizofreninin daha iyi seyretmesinin nedenleri hala bilinmemekte olup genetik çeşitlilik ve çevre arasındaki etkileşimleri içermesi olasıdır (53).

Şizofreni, doğal ve doğal olmayan nedenlerden dolayı mortaliteyi önemli ölçüde arttırmıştır. Ölümlerin %28' inin intihara, % 12' sinin kazalara bağlı olduğu gösterilmiştir (54). Şizofreni hastalarının genel sağlığı ihmal ve kötü yaşam tarzı seçimleri ölüm oranlarını arttırmaktadır (55). Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde ki şizofreni hastalarında mortalite sebeplerinin araştırıldığı, bir gözden geçirme çalışmasında, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanserin doğal ölüm sebeplerinde ilk sıralarda olduğu bildirilmiştir (56). Tüm ölüm nedenleri bir araya geldiğinde, şizofreni hastalarında ölüm riski sağlıklı popülasyonunun yaklaşık iki katı olup intihar riskinin 20 kat artığı belirlenmiştir. Dolaşım, solunum, sindirim ve genitoüriner hastalıklardan ölüm oranı da beklenenden fazladır. Şizofreni hastalarının yaşam beklentisinin genel nüfusunkinden yaklaşık % 20 daha kısa olduğu tahmin edilmektedir (57).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

İskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus ve astım gibi diğer bazı bozukluklara benzer olarak şizofreni de bir dizi risk faktörünün yoğun etkilerinden kaynaklanır (58). Şizofreniye neden olan faktörler hala tam olarak belirlenememiştir. Genetik faktörler hastalığın oluşmasında en önemli role sahip olmakla birlikte çevresel etkenler hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Önümüzdeki süreçte yeni moleküler genetik, yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme metotları ile yürütülecek çalışmaların hastalığın etyopatogenezini açığa çıkaracağı umut edilmektedir(5).

2.1.4.1. Genetik Etkenler

Uzun süre boyunca, "şizofreninin nedenlerinin büyük oranda genetik olarak belirlendiği" ve insan genomunun şifresinin çözülmesinin şizofreni etiyolojisinin aydınlatılmasını sağlayacağı umulmuştur (59). Aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları, genetik ve çevresel faktörlerin şizofreni gelişme riski üzerindeki göreceli katkılarını aydınlatmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Evlat edinme çalışmaları ve ikiz çalışmalarının her ikisi de şizofreninin aileselliğinin başlıca genetik etkilere bağlı olduğunu göstermektedir. (60).

Şizofreni tanılı hastaları inceleyen aile çalışmalarında hasta kişiyle biyolojik akrabalık ne kadar yakınsa hastalık riskinin o kadar arttığı gösterilmiştir (61). Yaşam boyu şizofreni riski normal popoulasyondaki orandan farklı olarak şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık % 10'a, şizofreni hastalarının çift yumurta ikizlerinde %12-18 gibi bir orana, tek yumurta ikizlerinde ise % 40'ın üzerine çıkmaktadır. Ebeveynlerden biri hasta ise risk %12,5-13,8 olup her iki ebeveyninde de şizofreni olanlarda risk % 48'e kadar yükselmektedir (1, 58).

Şizofreni hastaları üzerine günümüze kadar yapılmış olan farklı evlat edinme çalışmalarında biyolojik anne ve babası şizofreni hastası olan ve farklı bir aile tarafından büyütülmüş kişilerde şizofreni spektrum bozukluklarının görülme riski, biyolojik anne ve babasında şizofreni olmayan ve evlat edinilip başka bir ailede büyütülmüş kişilere oranla yüksek bulunmuştur (62, 63). Evlat edinme çalışmalarından elde edilen diğer bir bulgu ise şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarındaki şizofreni spektrum bozukluklarının, hastaları büyüten ailelerinden ve şizofreni tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubunun ailelerinden de yüksek oranda görülmesidir (64).

Şizofrenide risk etkeni olarak kalıtımın yeri kesinleşmiştir ancak genetik geçişin ne türde olduğu ve biçiminin ne şekilde olduğu henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu alanda yapılan araştırmaların sonucunda tek genli geçiş modeli artık kabul edilmemekte, hipertansiyon ve diyabetes mellitusta olduğu gibi çok genli ve çok etkenli genetik geçiş modeli desteklenmektedir. Hastalıktan sorumlu olan genin

saptanmasına yönelik yaklaşımlardan en sık yararlanılanları, bağlantı ‘linkage’ ve ilişkilendirme ‘association’ çalışmalarıdır (65).

Yapılan ilişkilendirme çalışmalarında araştırılan aday genlerden üzerine en güçlü bilgi toplanmış olanlar Nöregülin-1(NRG1) ve Disbindin<2dir. Bu genlerin yanısıra DAOA/G72 (D-amino acid oxidase activator), DISC1 (disrupted in schizophrenia), RSG4 (Regulator og G-protein signaling 4), KT1(V-AKT murine thymoma viral oncogen homolog 1) genleri arasında bağlantı olduğunu gösteren bilgiler bulunmaktadır (66).

Kromozon anaomalileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen son kanıtlar 22q11 Delesyon Sendromunun (22qDS) şizofreninin tanımlanabilir bir genetik alt tipini temsil etme ihtimalini desteklemektedir. Şimdiye kadar 22qDS ile ilgili kapsamlı bir epidemiyolojik çalışma yapılmamasına karşın, elde edilen bilgiler şizofreni hastalarının küçük fakat anlamlı bir alt grubunun bu sendroma sahip olabileceğini düşündürmektedir (67). Ayrıca çocuğun doğumu esnasındaki baba yaşı ne kadar fazla olursa, şizofreni görülme oranının o kadar fazla olduğu (özellikle 50 yaş üstü baba yaşı için) gösterilmiştir (68).

2.1.4.2. Çevresel Etkenler

Şizofreni gelişimi için en önemli risk faktörleri genetik olmakla birlikte bir dizi çevresel risk faktörü de tanımlanmıştır. Hastalığın oluşumunda genetik yatkınlığın çevresel etkilerle birleştirildiği interaktif bir modelin varlığına inanılmaktadır (58).

Obstetrik komplikasyonlar ve şizofreni gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Gebelik komplikasyonları (kanama, diyabet, rhesus uyumsuzluğu, preeklampsi), anormal fetal büyüme ve gelişme (düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, baş çevresinin küçük olması) ve doğum komplikasyonları (uterus atonisi, asfiksi, acil sezaryen) şizofreni riskini arttırdığı kanıtlanmış obstetrik komplikasyonlardır (69).

Yapılan araştırmalarda geç kış/erken ilkbahar aylarında doğanlarda şizofreni gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (70, 71). Enfeksiyonla doğum öncesi karşılaşmak hem bu duruma katkı sağlayabilir hem de beyin gelişiminde bozulmaya sebep olabilir. Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar, kış sonu / ilkbaharda doğumun özellikle kırsal bölgelerden ziyade kentsel çevrelerde doğan şizofreni hastaları arasında belirgin düzeyde etkili olabileceğini göstermiştir (72-75). Bu sebepten ötürü, kış ve kentsel kalabalık ile herhangi bir temas enfeksiyonun gelişmesi kolaylaştırılmaktadır (58). İnfluenza ve rubella ile doğum öncesi karşılaşmanın daha sonraki şizofreni için bir risk faktörü olduğu iddia edilmektedir (76).

Şizofreni gelişme riskini arttıran diğer bir neden doğum öncesi yetersiz beslenmedir. Hollanda'daki savaş kıtlığı sırasında anneleri ilk trimesterde şiddetli yetersiz beslenmeye maruz kalanların yaşamlarının sonraki dönemlerinde şizofreni geliştirme riskinde artış olduğu gösterilmiştir (77).

Şizofreni görülme oranının kentsel alanlarda yaşayanlarda kırsal alanlarda yaşayanlara göre 1,65 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (78). Bu etkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte kentin sosyal olarak düzensiz bölgelerindeki sosyal izolasyonun şizofreni riskini artırabileceği öne sürülmüştür (79).

Yapılan nüfus temelli araştırmalarda göçmenliğin şizofreni gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca riskin gelişmiş ülkelerden ziyade gelişmekte olan ülkelerde ki göçmen nüfusta daha yüksek olduğu belirtilmiştir (80). Göçmen nüfusun maruz kaldığı ayrımcılığın psikoza dönüşen paranoyayı indükleyebileceği veya şiddetlendirebileceği düşüncesi hakimdir (81).

Birçok araştırma, şizofreninin semptomlarının ortaya çıkmasından ya da hastalığın nüksetmesinden önceki birkaç haftalık süreçte ağır, stresli yaşam olayları olduğunu bildirmişlerdir (82-85). Ayrıca çocukluk döneminde duygusal ihmal, fiziksel istismar, duygusal istismar ve cinsel istismar gibi çocukluk çağı travmalarına maruz kalanlarda şizofreninin daha sık görüldüğü, hastalığın daha şiddetli seyrettiği, daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir (86).

Uyarıcılar ve esrar psikotik belirtilerin oluşmasına yol açabilmekte ve halihazırda var olan hastalığın nüksetmesini hızlandırabilmektedirler (87, 88). Esrar kötüye kullananda şizofreni semptomları kullanmayanlara göre daha erken yaşlarda başlamaktadır (88). Ayrıca, esrarın aktif metaboliti olan delta-9 tetrahidrokannabinolün (THC), serebral dopamin düzeyini artırarak hastalığı hızlandırdığı gösterilmiştir (89). Bunun yanında hastaların esrarı negatif veya duygusal semptomları hafifletmek veya antipsikotiklerin yan etkilerini azaltmak için "kendi kendine tedavi" olarak aldıkları düşünülmektedir (90).

2.1.4.3. Biyokimyasal Etkenler

Birçok nörotransmitterin şizofreni etyopatogenezinde önemli yer tuttuğu bilinmekte olup şizofrenide ki farklı belirtilerin nedeninin nörotransmitterler olduğu iddia edilmiştir (7).Yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı hastalarda öncelikle dopamin sentez ve salınımında anormallikler olduğugösterilmiş olup noradrenalin, serotonin, asetilkolin , glutamat ve GABA seviyelerinde de değişiklikler olduğu saptanmıştır (91).

Şizofreni hastalarında dopaminin sentez ve salınımında artış olduğu bildirilmiştir (92). Dopamin varsayımına göre, şizofrenide subkortikal alanlarda dopamin aşırı aktivitesi, prefrontal kortikal alanlarda ise azalmış dopamin aktivitesi görülür ve subkortikal mezolimbik yolaklardaki dopamin fazlalığı pozitif belirtilere, mezokortikal yolaklardaki dopamin miktarındaki azalma ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara neden olur(5).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalardan elde dilen bilgiler, serotonerjik (5-HT) işlevde ki bozulmanın şizofreninin etyolojisinde rol oynayabileceğini ve kullanılan farmakolojik ajanların serotonerjik mekanizmalar aracılığıyla terapötik etkilerinin olduğunu göstermektedir (93). Şizofreni tedavisinde kullanılmakta olan ikinci kuşak antipsikotiklerin dopamin ve serotonin üzerine antagonist etkisi bulunmaktadır. Serotonin seviyesini düşüren bu ilaçların preforontal yapılardaki dopamin seviyesini arttırarak negatif belirtiler üzerinde etkili olduğuna inanılmaktadır (1).

Yapılan çalışmalarda şizofrenide merkezi sinir sisteminin (MSS) ana eksitatör nörotransmitteri olan glutamat işlevlerinde bozukluk olabileceği gösterilmiştir. NMDA (N-metil-D-aspartat) resptör antagonisti olan fensiklidinin sağlıklı bireylere verilmesi düşüncede biçim bozukluğu ve halüsinasyonlara yol açarken, şizofreni hastalarında kullanılması psikotik semptomların artmasına neden olmaktadır (5). Hipokampus ve talamusta bulunan NMDA reseptör alt ünitelerinde olan azalma ölümardı araştırmalarda gösterilmiş olup NMDA reseptör fonksiyonunda azalma olduğu Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi ve PET/SPECT araştırmalarında gösterilmiştir (94, 95).

GABA nörotransmitter sistemindeki değişikliklerin şizofreninin etyopatogenezinde rol oynayabildiği gösterilmiştir. Temel çalışmalarda, çeşitli kortikal ve subkortikal yapılarda GABA miktarında azalma reseptörler ve geri alım bölgelerinde anormallikler saptanmıştır (96). İnhibitör etkili olan GABA nöronlarında ki kayıp dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda aktivite artışını yordayabilmektedir (5).

Şizofreni hastalarında yapılan ölüm ardı çalışmalarda kaudat-putamen, hipokampüs ve prefrontal korteksin bazı alanlarında muskarinik ve nikotinik reseptör miktarında azalma olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında işlevlerinde bozukluk olduğu gösterilen bu reseptörler bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır (61).

Endokanabinoid sisteme yönelik araştırmalar gebelik ve erken bebeklik dönemlerinde nöronların çoğalması, göç ve sinaps oluşumunda endokanabinoid iletinin önemli etkisi olduğunu göstermektedir. Bu sistemin beyin gelişiminde ciddi anlamda önemi vardır ve ergenlik döneminde endokanabinoid sistemde oluşan bir bozukluğun erişkin beyin fonksiyonları üzerinde sürekli etkileri olduğu düşünülmektedir. Hayvan araştırmaları erken dönemlerde kanabinoid agonisti verilmesinin erişkinlik döneminde kognitif yitimlere neden olduğunu göstermektedir (97).

2.1.4.4. Şizofreniye Yönelik Kuramlar

Nörogelişim Kuramı

Yapılan araştırmalardan elde edilen bulgulardan erken beyin gelişimi sırasında gerçekleşen akuadukt daralması, araknoid kistler, korpus kallozumun gelişmemesi ve normal beyin asimetrisinin bozulması gibi yapısal bozuklukların görülmesi, şizofreni tanılı hastalarda silik fiziksel bozukların görülmesi ve yine şizofreni hastalarında anormal nörolojik ve davranışsal belirtilerin olduğunun gösterilmesi, şizofrenide nörogelişimsel bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir (1). Şizofreni hastalarında zekâ seviyesinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması, sadece beynin erken gelişim aşamalarında olabilecek hücrelerin kortikal dağılımının içe doğru yer değiştirmesi gibi şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal hücre dizilim ve dağılımında ki bozuklukların saptanması bu kuramı destekleyen bulgulardır (5, 98).

Doğum izleme çalışmalarında yaşamının ileriki dönemlerinde şizofreni gelişecek bebeklerin gülümseme, başını tutma, emekleme ve yürüme gibi birtakım nöromotor gelişim aşamalarında kontrol grubunda ki bebeklere göre gecikme olduğu gösterilmiştir (99). Bir diğer bulgu ise şizofrenide önemli derecede fazla sinaptik budanmanın olduğu ve bunun belli bir seviyeye gelmesiyle psikotik semptomların meydana geldiği şeklindedir. Ergenlik döneminde ortaya çıkan sinapslardaki budanma ve elenme esnasında şizofreninin ortaya çıktığı belirtilmektedir (100).

Nörodejenerasyon Kuramı

Nörodejenerasyon kuramına göre hastalık başladıktan sonra beynin bazı alanlarında yozlaşma gerçekleşmekte ve bunun sonucunda hastalık belirtilerinde kötüleşme görülmektedir. Şizofreninin negatif semptomlarının hastalığın başlangıcında fazla görülmemesi; hastalık ilerledikçe artması nörodejenerasyon kuramını desteklemektedir (1).

Yapılan bazı nörogörüntüleme çalışmalarında beyin hacminde azalma ve ventriküllerde genişlemenin bulunması, bu küçülmenin apoptozis nedeniyle

gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu veriler nörodejenerasyon kuramını desteklemektedir. Diğer taraftan, nöropatolojik araştırmalar nörodejeneratif hastalıklarda beyinde gözlenen gliozisin şizofrenide olmadığını göstermektedir (101).

Bilgi İşlemede Bozukluk Kuramı

Bazı araştırmalarda şizofreni hastalarında uyaranların beyne erişimi sürecinde karşılaştıkları filtrelemede ve girdi düzenlenmesinde bir eksiklik olduğu, bu sebeple beyne aşırı veri iletildiği, ancak hastanın bu verileri ayırtetmekte ve bütünleştirmekte sorun yaşadığı gösterilmektedir. Hastaların beyne ulaşan uyarı ve verileri yeterli ölçüde seçip, ayıklayarak, bütünleştirerek ve depolayarak uyum yapmak için kullanamadığı düşünülmektedir. Bilgi işleme süreci denilen bu süreçteki bir takım bozukluklar hastalığın neden olduğu yeti kaybının önemli bir nedeni olup tedaviye cevap vermemektedir (1).

2.1.5. Şizofrenide Nörogörüntüme Bulguları

Yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları şizofrenide kognitif, affektif ve davranışsal anomalilerin nöral devrelere nasıl yansıdığını ve nörotransmitter seviyelerindeki değişimlerin neler olduğunun aydınlatılmasını sağlamaktadır(102).

Şizofrenide ki yapısal görüntüleme çalışmalarında kortikal alanlarda gri madde hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Hipokampüs, parahipokampüs, frontal korteks, amigdala, singulat giruslar, bilateral insular korteksler, talamus gibi birçok alanda gri madde hacminde azalma olduğu bildirilmektedir (103-108). Şizofreni hastalarında görülen kortikal hacim kaybına ek olarak lateral ventrüküllerde genişleme izlenmektedir (109, 110). Halüsinasyonların ağırlıkta olduğu şizofreni hastalarında yapılan araştırmalarda halüsinasyonların şiddeti ile sağ ve sol temporal girus gri madde hacmindeki azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (111). Şizofreni hastalarında beyaz maddeyi değerlendiren Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ile unsinat fasikül, karpus kallozum gibi bağlantı yollarında ki beyaz madde de Fraksiyonel Anizotropi (FA) azalması izlenmektedir (105, 112-114).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalara bakıldığında affektif düzenlemede anormallik olan şizofreni hastalarında olumsuz duyguları değerlendirme sırasında prefrontal korteks, insula, orta temporal girus, kaudat ve talamusta azalmış aktivasyon olduğu gösterilmiştir (115). FMRG çalışmalarında frontotemporal yolaklarda gözlenen bağlantı anomalilerinin özellikle işitsel halüsinasyonlar olma üzere psikotik semptomlar ve bu semptomların ağırlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (116, 117). Diğer bir nörogörüntüleme yöntemi olan MR Spektroskopi ile şizofrenili hastalarda başta frontal ve temporal bölgeler olmak üzere birçok kortikal ve limbik alanda N-asetil aspartat (NAA) yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır. NAA seviyesindeki azalma şizofreni hastalarındaki nöronal hasarı aydınlatmakla birlikte yapısal görüntüleme yöntemleri ile gösterilen kortikal gri madde hacminde ki azalmayı da desteklemektedir(118).

2.1.6. Tanı

DSM-5 Şizofreni Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), mevcut sürenin önemli bir kısmında aşağıdakilerden ikisi bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Hallüsinasyonlar (varsanılar)
3. Dağınık konuşma
4. İleri derecede dağınık ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar: Duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. Başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) Aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Major Depresif, Manik ya da Mikst Epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) Aktif-evre semptomları sırasında Duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur. E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir (119).

2.1.7. Klinik Özellikler

Şizofreni algı, düşünce, dil, dikkat, sosyal etkileşim, duygu ifadesi ve irade gibi alanlardaki bozukluklardan kaynaklanan semptomlarla karakterizedir. Psikopatoloji çalışmaları, bu karmaşık diziyi çeşitli şekillerde basitleştirmiştir olup pozitif ve semptomlar gibi alt gruplara ayırmıştır (120).

Şizofrenide premorbid bulgular hastalığın prodromal döneminden önce başlar. Bu süreçte kişiler sessiz pasif, içe dönük olup çocukluk döneminde çok arkadaşları yoktur. Hastalığın başlangıcı hastaneye ilk yatış olarak kabul edilmekle birlikte

prodromal dönemdeki bulgu ve belirtiler aylar hatta yıllardır vardır. Hastanın yakınları hastanın değişmekte olduğunu ve iş, sosyal ve mesleki alanladaki işlevselleiğinde bozulma olduğunu ifade ederler. Bu dönemde hasta soyut düşünce, felsefi, büyüsel ve dini yeni uğraşılar geliştirebilir (61).

Şizofrenide prefrontal kortekste dopamin seviyesinin düşmesinin apati ve sosyal izolasyon şeklindeki negatif belirtilerle ilişkisinin olduğu gösterilmiş olup striatal alanlardaki dopaminerjik aktivitedeki artış ise sanrı ve halüsinasyonlar gibi pozitif semptomlarla ilişkili bulunmuştur (6). Şizofrenide en sık görülen halüsinayonlar işitsel halüsinasyonlar, en sık görülen sanrılar ise perseküsyon sanrılarıdır (7). Duygulanımda küntleşme, konuşmada azalma, avolüsyon, asosyallik ve anhedoni şizofrenide görülen negatif semptomlardır (8).

Şizofreni tanılı hastalarda gözlenen pozitif ve negatif semptomların yanında en sık gözlenen belirtiler dezorganizasyon (dağınıklık) belirtileridir (121). Yapısal düşünce bozuklukları konuşma sırasında değerlendirilir ve konuşmada belirsizlik, teğetsel konuşma görülebilir. Çağrışımlarda kopukluk, raydan çıkma, somut ve sembolik konuşma, ileri düzeylerde yeni sözcük türetme (neolojizm), sözcük ve sesleri yineleme (ekolali), sözcük salatası (enkoherans) ve şiddetli olgularda hiç konuşmama (mutizm) görülebilmektedir. Şizofrenide görülen davranış bozuklukları törensel ve tekrarlayıcı şekilde (manyerizm) ve karşıdaki kişinin hareketlerini yineleme şeklinde (ekopraksi), katatoni, amaçlı gibi görünen garip, yineleyici davranışlar şeklinde olabilir. Ayrıca hastalarda depresyon ve anksiyete başta olmak üzere duygudurum semptomlarına da sık rastlanmaktadır. Depresyon şizofreni öncesi prodrom dönemde, ilk atak esnasında ve alevlenme dönemlerinde sık olarak şizofreniye eşlik etmektedir (7). Şizofrenide iç görü eksikliği en sık saptanan semptomlardandır. Yapılan araştırmalarda hastaların yaklaşık olarak %50’ sinde kısmi içgörü eksikliği gözlenmiştir (122).

Şizofreni bilişsel bozuklara neden olarak işlevselliği etkileyen en önemli önemli ruhsal hastalıklardan biridir (9). Bilişsel bozulma şizofreninin her aşamasında görülmekte olup hastalığın temel belirtilerindendir (10).Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında birden çok bilişsel alanda anormallik olduğu

saptanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda bozulma saptanan bilişsel alanlarla ilgili farklı bilgiler olmakla birlikte en önemli kayıplar dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlev alanlarında görülmektedir(12). Birçok araştırmada şizofreni hastalarında yaygın bilişsel bozukluğun saptandığı ve bu bozulmanın hastalığın başlangıcından itibaren gözlendiği ve süreç içinde görece sabit kaldığı gösterilmiştir (123). Şizofreni hastaları yaşları ilerledikçe bir ölçüde bilişsel bozulma geliştirebilse de bu bozulmanın sağlıklı kontrollerde yaşla birlikte oluşması beklenen bilişsel gerilemeden farklı olmadığı görülmüştür (124).

Şizofreni tanılı hastalarda entelektüel yeteneklerin incelenmesi, hastalıkla ilişkili bilişsel defisitlerle ilgili önemli bilgiler sağlamıştır(13, 14). Zekanın değerlendirilmesine yönelik ilgi, şizofreni hastalarının sağlıklı kontroller ve diğer psikiyatrik hastalık gruplarıyla karşılaştırıldığında performansta belirgin farklılıklar olduğu gözlemlerinden kaynaklanmaktadır (13, 15). Bunun yanında, daha karmaşık nöropsikolojik testlerin oluşturulmasından önce, zeka testleri şizofreni hastalarının bilişsel özelliklerini incelemek için yegane yöntemlerden birini sağlamıştır (16). Zeka testlerinden biri olan Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS), şizofreni tanılı hastalarda farklı bilişsel alanlarda ki bozukluğu araştırmak için yaygın olarak kullanılmıştır (17). WAIS' te şizofreni hastalarının çoğu görevde sağlıklı popülasyona göre düşük performans gösterdiği gözlenmiştir(20). Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının, Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği'nin (WAIS) Resim Tamamlama alt testinde düşük bir puan aldıkları gösterilmştir(125).

2.1.8. Prognoz, Gidiş ve Sonlanım

Şizofreni farklı seyir ve sonlanım şekilleri gösteren bir hastalıktır. Hastalık sinsi başlayıp uzun süre bu şekilde devam ederken psikotik atak dönemleri gelişebilir ve ilerleyen dönemlerde daha stabil seyreden ve negatif belirtilerin ağırlıkta olduğu rezidüel şizofreniye dönüşebilir. Bazı hastalarda gençlik döneminde artı belirtilerle karakterize şiddetli psikotik alevlenme dönemleri görülür ve atak süreci haftalarca, aylarca sürebilir. Pozitif semptomların baskın olduğu hastalık sürecinden sonra göreceli iyi uyumun sağlandığı ya da giderek negatif belirtileri ağırlıkta olduğu rezidüel şizofreniye dönüşüm görülebilir. Bazı hastalarda pozitif belirtiler uzun süreler

devam edebilirken bazı hastalarda ise iyileşme ve alevlenmelerle gider. Kimi hastalar tama yakın düzelme gösterebilmektedir (1). Şizofreni seyrindeki değişkenlik özellikle hastalığın ilk 5 yılında belirgin olmakta, sonrasında ise plato çizme eğilimi göstermektedir. Şizofreni semptomlarını araştıran çalışmalarda belirtilerin gidişinin farklı olduğu görülmüştür. Kısa dönemde pozitif ve negatif semptomlar azalabilmekte ya da stabil seyretmekte, uzun dönemde ise pozitif semptomlar dalgalanmalar göstermekte, negatif semptomlar ise daha stabil bir seyir göstermektedir(126).

Şizofrenide birtakım olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri tanımlanıştır. Olumlu gidiş göstergeleri; kadın cinsiyet, ani başlangıç, hastalığın geç başlaması, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olması, hastalık öncesinde iyi toplumsal uyum, evil olma, kırsal kesimde yaşama, yüksek zeka düzeyi, sanrı ve varsanıların baskın olması, az sayıda ve kısa süreli alevli dönem, katatonik ve paranoid türler, sağaltıma erken başlanması ve düzenli sürdürülmesi, ektanı olmaması ve ailelerin sağltım ekibi ile yakın işbirliği kurabilmesidir. Olumsuz gidiş göstergeleri; erkek cinsiyet, sinsi başlangıç, hastalığın erken yaşta başlaması, ailede şizofreni öyküsü olması, hastalık öncesi şizoid ve şizotipal kişiliğin olması, bekar olma, şehir merkezinde yaşama, zeka seviyesinin düşük olması, eksi belirtilerin baskın olması, çok sayıda ve uzun süreli hastanede yatış, dezorganizasyon belirtilerinin olması, düzenli tedavi almama, ektanıların eşlik etmesi, aile ortamının bozuk olması, ailede duygu dışavurumunun yüksek olmasıdır (1).

Şizofreni hastalarında ölüm sağlıklı kontrollerden 2-4 kat daha fazladır. Şizofreni hastalarında intiharın yaşam boyu görülme oranı toplum ortalamasından 10 kat fazla olup görülme sıklığı genellikle %4.9 ile %13 arasında değişmektedir (127-129). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde intihar riskinin azaldığı ve genç yaştaki hastalarda toplum ortalamasındaki intihar riskine oranla artmış bir risk olduğu gösterilmiştir(130, 131). Şizofreni hastalarında intihar için klinik risk faktörleri; önceki özkıyım girişimleri, eşzamanlı depresyonun olması, umutsuzluk, madde kullanımı, hastalığın başlangıç döneminde olma, fazla sayıda hastaneye yatış, yakın zamanda hastaneye yatış/taburculuk, içgörünün korunmasıdır. Biyopsikososyal risk faktörleri ise erkek cinsiyet, dürtüsellik, yüksek zeka düzeyi, yüksek eğitim düzeyi ve beyaz ırktır. Tedaviye uyum, aileyle birlikte yaşama, sosyal destek, özkıyım araçlarına

ulaşımın kısıtlanması, uygun tedavi şizofrenide intihar için koruyucu faktörler olarak tanımlanmıştır (132).

2.2. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visually Evoked Potentials: VEP)

Uyarılmış potansiyeller; dışarıdan gönderilen ışık, ses veya elektrik uyarımına karşı beynin elektriksel olarak kaydedilebilen cevaplarıdır (133). Non-invaziv olarak kaydedilebilmesi ve milisaniyeler seviyesinde bir zamansal çözünürlüğe sahip olması ile görme yollarındaki aktif değişiklikleri saptar (134). Elektroensefalografinin (EEG) duyusal uyarılar serisi boyunca kaydedilmesi, bilgisayar yardımıyla uyarı öncesi ve sonrası EEG dilimlerinin sayısal olarak örneklenmesi ve örneklenen verilerin uyarı anı ile kilitli olararak ortalamalarının alınması esasına dayanmaktadır. Bu potansiyellerin kayıtlanması, sinir sistemindeki normal veya patolojik olan fonksiyoların değerlendirilmesinde kullanılır. Zamanla kilitli olarak verilen görsel uyaranlara karşı yanıt olarak oluşur. Uyarılmış potansiyeller; Vizüel evoked potansiyeller (VEP), Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP- brainstem auditory evoked potentials), Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SSEP- somatosensory evoked potentials) şeklinde uygulanmaktadır (135).

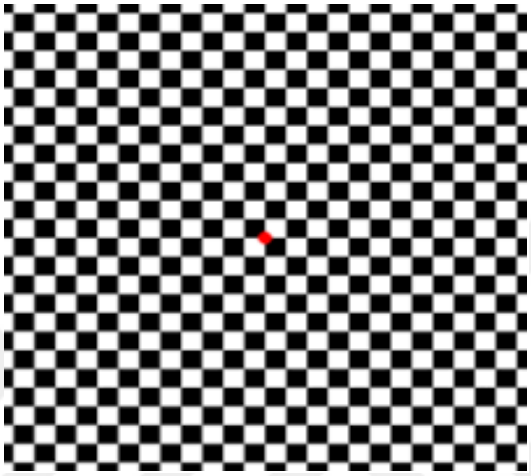
VEP'te ortalama genlikleri 3–25 μV olan VEP dalgalarının 100 μV'a kadar genliğe ulaşabilen EEG dalgalarından ayrıştırılması gerekir. 1950'li yıllarda kayıtlar süperpoze edilerek bu dalgalar gösterilmeye çalışılmıştır (134). Sonraki yıllarda sayısal bilgisayarların kullanıma girmesiyle bilgisayar ortamında ortalamaların alınması, VEP'leri daha kullanışlı hale getirmiştir (100). Monoküler VEP kaydı, prekiazmatik görsel yolların, yarım görsel alanın uyarımı ile beraber oksipital bölgeden birden fazla elektrodla kaydedilmesi ise kiazmal ve postkiazmal yolların değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır (134).

2.2.1. VEP Kayıt Teknikleri

VEP temelde iki farklı uyaranla elde edilmektedir.

2.2.1.1. Pattern VEP

Pattern VEP'te dama tahtası seklinde siyah ve beyaz karelerden oluşan ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1-3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyaranlar sonucu elde edilir. Pattern uyaran sıklıkla bir bilgisayar monitörü aracılığıyla oluşturulmakta ve uygulanmaktadır (Şekil 2.1).

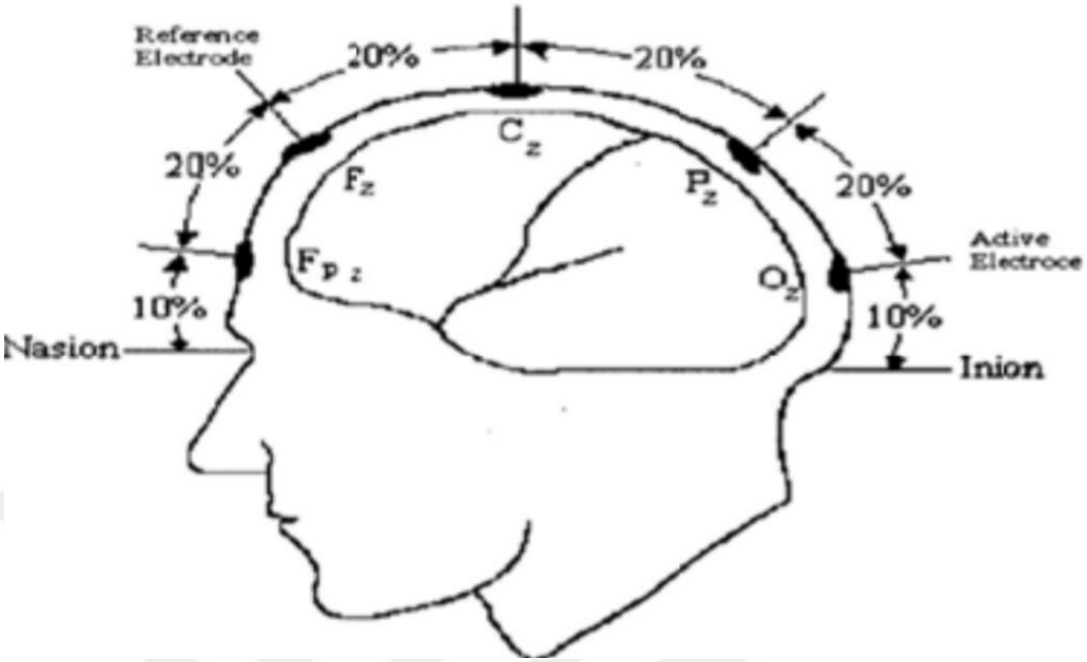


Şekil 2.1. Desen uyarı (136)

2.2.1.2. Flash VEP

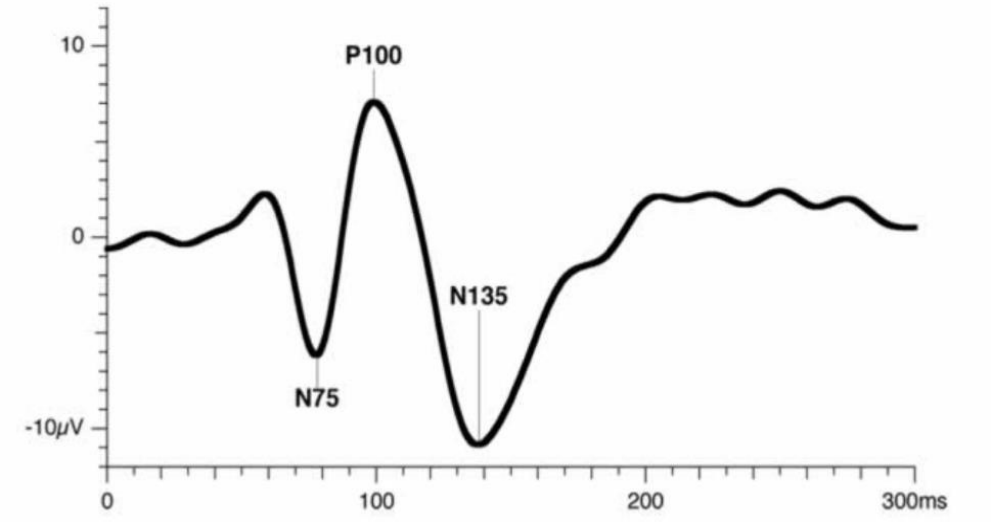
Xenon, Light Emitting Diode (LED) gibi fotostimülatörler ile uygulanan flaş uyarana cevap olarak meydana gelmektedir. Fotostimülatörle verilen flaşın ışık şiddeti, sıklığı ve dalga boyu farklılık gösterir.

VEP, sıklıkla uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre oksipital orta hatta konan (Oz) tek aktif elektrot ile kaydedilir. Kiazmatik ve retrokiazmatik yolların da değerlendirilmesi gerektiğinde oksipital bölgeye iki lateral elektrodun (O1, O2) daha yerleştirilmesi gerekir. Kayıtlarda referans elektrodun frontal orta hatta (Fz) veya kulak memelerine (A1 veya A2), toprak elektrodun verteks (Cz), mastoid veya kulak memelerine (A1 veya A2) yerleştirilmesi önerilmektedir (137). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Elektrot Yerleşimleri (134)

Pattern VEP kayıtlarında N75, P100 ve N135 (bazen N145) olarak isimlendirilen başlıca üç bileşen gözlenir. P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipitaldeki aktif elektrottan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. Aşağıda ki şekilde normal bir patern VEP testi parametrelerinin grafiksel görünümü verilmiştir (Şekil 2.3).

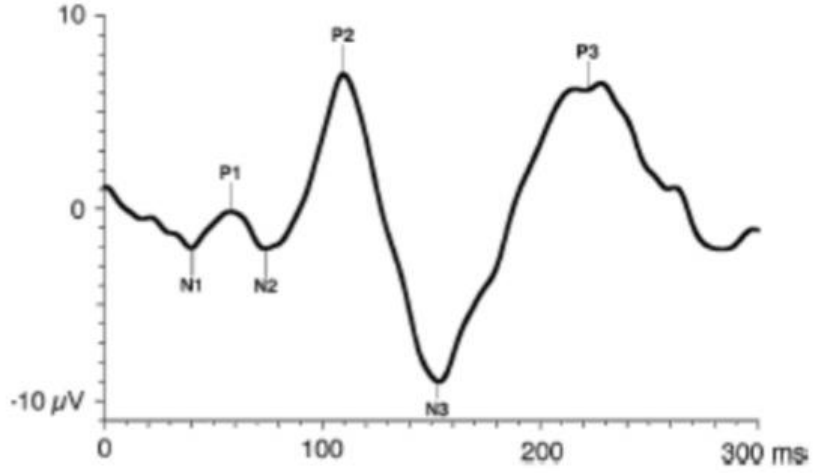


Şekil 2.3. Normal Pattern VEP (134)

P100 genliği N75 ile N135 arasında tepeden tepeye ölçülür. P100 dalga latansı kişiler arasında göreceli olarak daha az farklılık gösterir. İki göz arasındaki farklılığı ve zaman içinde aynı kişiden alınan tekrarlayan ölçümlerdeki farklılığı daha azdır. Bundan dolayı P100 latansı VEP'in değerlendirilmesinde en sık kullanılan değişkenlerdendir. Pattern uyaranların boyutu, kontrastı, ortalama ışık şiddeti, kişideki kırma kusuru, yetersiz fiksasyon ve miyozis gibi farklı faktörler P100 dalga latansını etkilemektedir (134).

Patern VEP'te kullanılan dama tahtası seklindeki patern uyarılardaki karelerin boyutu alınan kaydın amacına göre farklılık göstermektedir. Patern VEP kaydında sıklıkla iki farklı ebatta karelerin kullanıldığı görsel uyaranlar uygulanır. Küçük kareler çoğunlukla fovea bölgesini, büyük kareler ise retinanın periferal bölgelerini uyarırlar. Uyaranın göze giriş açısı karelerin büyüklüğü ve deneğin uyarana olan uzaklığı ile değişir (138).

Flaş VEP ise N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 şeklinde adlandırılan pozitif ve negatif bileşenlerden meydana gelir. Bu adlandırma flaş VEP'in, pattern VEP'ten otomatik olarak ayırt edilmesini sağlamaktadır. Kısa latanslı ve daha küçük genlikli olan N1, P1 dalgaları kayıtlarda daha zor seçildiği için klinik uygulamalarda gözlenmesi daha kolay ve stabil olan N2 ve P2 dalgaları daha sıklıkla değerlendirilirler. N2 bileşeninin latansı yaklaşık 90 ms iken P2'nin latansı 120 ms'dir (134). Aşağıdaki şekilde normal sınırlarda olan bir flash VEP testinin grafiksel görünümü verilmiştir.



Şekil 2.4. Normal Flash VEP (134)

Pattern uyaranlarla alınan VEP kayıtlarında, dalgaların latans ve genlik değerleri daha stabil olarak elde edilir. Flaş VEP'te ise normal bireylerden alınan kayıtlarda genlik ve latans değerleri daha büyük bir değişkenlik göstermektedir. Ancak hem flaş hem de pattern VEP kaydında aynı seansta alınan kayıtlarda, bireyin iki gözü arasındaki değişkenlik düşüktür. Bu nedenle klinik uygulamalarda sıklıkla pattern VEP kaydı tercih edilmektedir. Küçük bebek ve çocuklar ile koopere olamayan bireylerden ise flaş VEP kaydı alınması daha uygun olmaktadır (134, 139). VEP kayıtlarında elde edilen latans değerleri genliklere oranla daha stabil ve güvenilirdir. Normal bireylerden alınan kayıtlar arasında latans değerleri %2-5 oranında değişkenlik gösterirken, genlik değerleri %25 kadar farklılık gösterebilmektedir (140).

VEP kayıtlarındaki dalgaların latans ve genlikleri yaşa bağımlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, 18-60 yaşları arasındaki yetişkin kişilerde değerler stabil olarak gözlenir. Yetişkinlerden elde edilen VEP değerleri ile çocuklar ve yaşlı kişiler değerlendirilemez. Cinsiyetin VEP'in latans ve genliği üzerine etkisi ise oldukça küçüktür (141).

ISCEV (International Society For Clinical Electrophysiology Of Vision) standartlarına göre tüm VEP kayıt traselerinde pozitifliğin yukarıda gösterilmesi önerilmektedir. VEP kayıt analizlerinde EEG dilimlerinin uzunluğunun en az 250 ms olması gerekmektedir. Otomatik artefakt eliminasyonunda ±50–100 μV genlik değerlerinin seçilmesi çoğu kez yeterli olmaktadır. Yapılan klinik denemelerde VEP kayıtlarında en az 64 EEG dilimi olması gerektiği bildirilmektedir (137).

Günümüzde farklı laboratuarlarda, farklı cihaz ve sistemlerle VEP kaydı alınmaktadır. ISCEV tarafından 1989 yılında VEP kayıtları için belirli standartlar getirilmiştir (142, 143). Bu sayede alınan farklı kayıtların birbirleriyle karşılaştırılabilmesi sağlanmış olur. ISCEV standartlarına uymamalarına karşılık kliniklerde daha özelleşmiş tekniklerle de VEP kayıtları alınmaktadır. Kliniğe başvuran hastaların, bu özel VEP kayıt yöntemlerinden uygun olan herhangi biriyle incelenmesi çoğu kez yeterli olmaktadır (137).

2.2.1.3. VEP Öncesi Hazırlık

1. Hasta sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulmalıdır. Kas artefaktlarından kaçınmak için çene ve boyun rahat bir pozisyonda olmalıdır (144).
2. Hasta kullandığı gözlüğü takıyor olmalıdır veya lensle görmesi düzeltilmiş olmalıdır(145).
3. Saç spreyi veya jölesi kullanılmamış olmalıdır.
4. Hasta son 12 saat içinde oftalmik muayene amacıyla midriatik damla kullanmamış olmalıdır. Midriyazis, görme keskinliğinde azalma, P100 latansında uzama ve P100 amlitüdünde etkilenmeye neden olur (146).
5. Görsel uyarı bir televizyon ekranı ya da monitör ile verilir. İnceleme sırasında oda loş bir hale getirilmelidir.
6. Monoküler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatılır.
7. Ekranın ortasında bir fiksasyon noktası olmalıdır.
8. Artefaktlardan etkilenmemek için yanıtın averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlanmalıdır.
9. Yarı alan uyarı ya ekranın yarısının karartılması ya da ekranın önüne yarısını kapatacak şekilde bir karton konularak yapılır.
10. VEP kaydı sırasında uyarı hızı 1-2/ sn olarak verilir (sıklıkla 2/ sn). Daha yavaş uyarı hızı hastanın dikkatinin dağılmasına neden olabilir.
11. İnceleme sırasında tam alan uyarımında ekranın ortasında işaretlenen noktaya, yarım alan uyarımında paternin sağ ya da sol sınırına (sol yarı alan uyarımı için sağ köşe, sağ yarı alan uyarımı için sol köşe) gözün fikse edilmesi istenir. Üst ve alt yarı alan uyarımında paternin alt ve üst sınırına fiksasyon gereklidir (144).
12. Patern-reversal inceleme için hasta 1 metre uzağa oturtulmalı, flaş VEP için ise stroskobik flaş 10 cm uzağa yerleştirilmelidir (145).

2.2.1.4. VEP'i Etkileyen Faktörler

Non-patolojik ve Bireysel Faktörler

Uyaran sıklığı: Pattern VEP'te dama tahtası seklindeki görsel uyaranın değişim hızının normalden az olması değişiklik oluşturmaz. Ama testin uygulanma süresinin uzamasına neden olur. Pattern VEP'te daha yüksek hızlar, özellikle 4/sn.nin üzeri latansta uzamaya neden olabilir.

Kontrast: Pattern uyarıda kontrasttaki değişikliklerin VEP üzerine olan etkisi genellikle küçüktür ama düşük kontrast seviyelerinde latansta uzama ve genlikte azalma meydana gelir. Kontrastın iki önemli içeriği vardır. Kareler arası zıtlık ve kare sınırlarının keskinliğidir.

Fiksasyon: Pattern VEP fiksasyona bağımlıdır, fiksasyon bozukluğu genlikte azalmaya neden olur.

Uyaran yoğunluğu: Flaş VEP'te normal sınırlar içerisinde uyaran yoğunluğunu arttırmak genlikte artmaya ve latansta düşmeye neden olur.

Pupil çapı: Artmış pupil çapı uyarının şiddetini arttırma etkisine sahiptir.

Yaslılık: Erişkin dönemin büyük kısmında P100 latansı sabit olarak kalırken 60 yasından sonra artmaktadır. Bu nedenle yaslı hastalarda yasa bağımlı normal değerler özellikle önemlidir (147, 148).

Patolojik Faktörler ve Hastalıklar

VEP ile santral sinir sisteminde optik uyarıların ileti ve işleyişini değerlendirmek mümkün olmuştur. Psikojenik görme bozuklukları normal VEP bulgularıyla ayırt edilebilir; çünkü normal VEP sadece periferik organın fonksiyonlarının iyi olup olmadığını değil, aynı zamanda afferent sistemde sağlıklı bir

iletinin olduğunu ve kortikal nöronlarda eşit uyarı integrasyonu olduğunu da gösterir. VEP klinikte çeşitli hastalıkların tanısında önemli rol oynar (Tablo 2.1).

Demiyelinizasyon durumlarında dalga formu çok fazla etkilenmezken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans pek etkilenmezken amplitüd ciddi oranda düşer (149).

Klinikte görülen ve optik sistem ile görme yollarını etkileyen pek çok patolojik durum ve hastalıkta VEP'te değişiklikler meydana gelmektedir. Bu hastalıklarda kaydedilen VEP bulguları patognomonik olmamakla birlikte hastalığın tanısına ve takibine yardımcı olmaktadır (150, 151).

Tablo 2.1. Bazı hastalıklarda ortaya çıkan pattern VEP bulguları

Alkolizm Bazılarında artmış latans
Charcot-Marie-Tooth Çoğu hastada artmış latans
Diyabet Klinik olarak asemptomatik hastalarda bile artmış latans olabilir
Down Sendromu Artmış latans veya düşük genlik
Endokrin orbitopati Artmış latans
Friedreich ataksisi P100 latansında artma, düşük genlik
Glokom Latans hafifçe artmış olabilir
Histerik körlük Normal (zayıf fiksasyondan dolayı cevaplar azalmış olabilir)
İskemik optik nöropati Azalmış genlik, latanslarda belirgin olmayan artma
Kronik böbrek yetmezliği Özelikle hemodiyaliz hastalarında gecikmiş GUP
Kornea ve lens opasitesi Latansta çok az artma ve genlikte azalma (aydınlanma ve kontrastta azalma olur)
Leberin optik nöropatisi Artmış latans, azalmış genlik
Lökodistrofi Ortadan kalkmış ya da artmış latans
Mitokondrial myopatiler Gecikmiş GUP, subklinik olabilir
Multipl skleroz P100'de artmış latans ve azalmış genlik görülür. (Pattern GUP, flaş GUP'tan çok daha duyarlıdır)
Retinopati Artmış latans ve azalmış genlik olabilir
Optik sinir tümörleri Azalmış ya da yok olmuş genlik, artmış latans
Optik nörit P100'de artmış latans ve azalmış genlik görülür
Optik sinir travması Azalmış genlik
Parkinson hastalığı Demansı olan hastalarda P100 dalgasında gecikme
Pernisiyöz anemi Bazı hastalarda çok hafif artmış latans

2.2.1.5. Normal VEP Bulguları

Patern VEP ardı arda gelen dalga formlarından oluşur. Bu dalga formları birbirini takip eden negatif ve pozitif dalgalar şeklinde olup polarite ve latansları ile

değerlendirilirler. Pozitif dalgalar P harfi ve pik latansı belirten bir rakam (P60, P100), negatif dalgalar ise N harfi ve yine pik latansı belirten bir rakam (N75, N145) ile ifade edilir. VEP'de dominant dalga P100 dür. P100 öncesi görülen dalga N75 olup bu dalga bazı normal bireylerde görülmezken, bazı bireylerde P100 kadar büyük olabildiği için rutin değerlendirmeye alınması çok doğru değildir.

Çok nadir olarak da normal popülasyonda P100 W şeklinde olabilir. Genellikle geniş dama tahtası desenleri kullanılarak sadece bir P100 piki elde edilir ve karar verilebilir. Normal kişilerde Oz de oluşan pozitif aktivasyonun üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması veya skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması nedeniyle oluşabilir. Birinci durum için sadece alt görme alanı uyarıldığında bifid (çift tepeli) paternin düzeldiği görülür (61, 62). Patern VEP için normal değerler Tablo 2.2'de görülmektedir

Tablo 2.2. Patern VEP İçin Normal Değerler

Latans (milisaniye)

	Erkek/Kadın	Erkek		Kadın	
Yaş	10-19	20-49	50-69	20-59	60-69
Latans	<115	<110	<120	<107	<110

Amplitüd (mikrovolt)

Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
10-14	20.3	16.4
15-19	12.5	14.6
20-29	6.5	18.2
30-39	6.5	9.8
40-49	9.9	10.9
50-59	8.3	10.7
60-69	7.4	7.8

2.2.1.6. Anormal VEP Bulguları

En sık karşılaşılan VEP bozukluğu P100 veya N75 dalga latanslarında uzamadır. Daha seyrek olarak amplitüd düşmesi görülebilir. En ciddi anormallik hiç dalga kaydedilememesidir ki buna "absent VEP" denir. Gecikmiş P100 cevabı hiçbir hastalık için spesifik değildir. Anormal VEP cevabı oluşturabilecek hastalıkları prekiazmal, kiyazmal ve retrokiyazmal olarak ayırmakta fayda vardır(152).

Monooküler ve yarım alan uyarıların değişik kombinasyonları lezyonun prekiazmal, kiazmal veya retrokiazmal olup olmadığı hakkında bilgi verir (152).

2.3. Şizofreni Ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) Arasındaki İlişki

Şizofreni görsel işlemede anormalliklerin gözlendiği bir hastalıktır. Şizofreni hastaları çoğunlukla renk, parlaklık, hareket, derinlik, şekil değişiklikleri ve görsel halüsinasyonlar gibi görsel algılamada sorun yaşarlar (24, 25). PET ve fMRI gibi işlevsel nörogörüntüleme yöntemleri ile de şizofrenide değişen görsel korteks aktivasyonu gösterilmiştir (26-29).

VEP, geçici olarak değiştirilip düzenlenmiş bir görsel uyarana frekans ve faz olarak eşleştirilen elektroensefalografik (EEG) bir yanıttır. Bu sebeple VEP'ler, şizofreni hastalarındaki görsel devrelerin salınım özelliklerini saptayabilmektedir (153). VEP, insanlarda ve hayvanlarda 1-100 Hz arasında çok farklı stimülasyon frekansları ile oluşturulabilmektedir (153-155). VEP cevaplarının üreteçleri henüz araştırılmaktadır, fakat birkaç çalışma, başta oksipital korteks olmak üzere posterior kortikal bölgelerin tutulumunu göstermiştir (156-159). Yüksek zamansal frekanslardaki VEP'nin, magnoselüler yolağı aktive farz ettiği sanılırken, düşük frekanslardaki cevapların ise parvoselüler yolağı aktive ettiğine inanılmaktadır(158). Magnoselüler (M) ve parvoselüler (P) görsel yollar, görsel bilgileri işleyen temel ağlardır ve VEP çalışmaları bu yolların işleyişini göstermede özellikle yardımcı olmuştur. Bu çalışmaların çoğunda şizofreni hastalarında hipoaktif bir Magnosellüler yol ve / veya dorsal akım disfonksiyonu olduğunu gösterilmiştir (26, 37, 160-164). Ayrıca VEP'in bilişsel faktörlerden de etkilendiği gösterilmiş olup VEP gücü mekansal dikkat ile arttırılmaktadır (165, 166).

VEP daha önce alfa ve düşük frekanslarda (13 Hz'den daha az) şizofrenide incelenmiştir. Şizofreni hastalarının, alfa bandındaki frekanslar da dahil olmak üzere 4.8 -12 Hz aralığında ki farklı uyarıcı frekanslarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük güce sahip olduğu gösterilmiştir (167). Ayrıca bu değişikliklerin en fazla frontal elektrot bölgelerinde belirgin olduğu, şizofreni hastalarının ayrıca dinlenme döneminde azalmış alfa aktivitesi (7-13 Hz) gösterdiği,

ancak alfa aktivitesindeki azalmanın dinlenme periyoduna göre fotik stimülasyon sırasında daha büyük olduğu saptanmıştır (167). Daha sonra yapılan çalışmalarda şizofrenide VEP azalmasının düşük alfa frekanslarında (9.375 Hz) değil daha yüksek alfa frekanslarında meydana geldiği gösterilmiştir (12.5 Hz)(168). Özetle, şizofrenide hem güç azalması hem de VEP'nin zamanlaması değişmiştir ve güç azalmasının en yüksek alfa frekanslarında (10 Hz ve üzeri) olduğu bildirilmiştir(169).

Şizofrenide işitsel yöntemlerle de kararlı durum uyarılmış yanıt anormallikleri saptanmıştır (170, 171). Görsel uyaranların işlenmesi esnasında indüklenen gama aktivitesinin de şizofrenide azalmakta olduğu gösterilmiştir (172). Bu sonuçlar, şizofrenide yüksek frekans aktivitesinin üretimi ve sürdürülmesinde yaygın bir anormallik olduğunu düşündürmekte olup nöron seviyesinde senkronizasyon ve salınımdaki bu eksiklikler algısal ilişkilendirme ve bilişsel entegrasyondaki anormalliklere katkıda bulunabilir ve bazı araştırmacılarca ifade edildiği üzere şizofrenideki beyin bölgeleri arasındaki bağlantı kopma mekanizmasından kaynaklanabilmektedir (171, 173-178). Şizofreni hastalarında ki halüsinasyonların VEP yanıtlarını azaltma eğiliminde olduğu ve bilişsel olarak indüklenen gama salınımındaki azalmasının şizofreni hastalarında halüsinasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (179, 180).

VEP'te kaydedilen P1(P100), uyaran başlangıcı sonrasında 100 ms'de pik yapan ve hem dorsal hem de ventral görsel akımlarda birden çok jeneratörden sağlandığı gösterilen geçici olarak sunulan görsel uyaranlara erken kafa derisi ile kaydedilebilir bir cevaptır (181). Yüksek yoğunluklu elektriksel kayıtlar, en iyi sırasıyla parieto-oksipital ve oksipito-temporal kafa derisi üzerinde temsil edilen P1'e dorsal ve ventral katkıların dikkate alınmasını sağlar. P100'i, daha spesifik olarak lateral oksipital kompleks gibi ventral görsel akım yapıları üzerinde lokalize N1 olarak adlandırılan ~160 ms'de negatif bir sapma izler(182). Psikiyatrik araştırmalarda VEP çalışmalarının çoğu şizofreni-spektrum bozukluklarında değerlendirmiştir ve en tutarlı ve tekrarlanan bulgu, P100 bileşeninin şizofreni hastalarında daha düşük bir genlik göstermesidir (31-34). Şizofreni hastalarında N1'i inceleyen çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı bir fark bulunamamış olup bazı çalışmalarda ise şizofrenide N1 genliğinin azaldığı bildirilmiştir (33-37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya eylül 2019-eylül 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı kliniğine/polikliniğine başvuran, şizofreni tanılı 40 hastanın (psikotik ataktayken ve en az 8 haftalık remisyondayken) ve araştırmayı gönüllü olarak kabul eden, hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alınarak görsel uyarılmış potansiyel (VEP) sonuçları yönünden değerlendirilmeleri planlandı.

Araştırmaya katılan kişiler arasından 18-65 yaş arasında olan, mental retardasyonu olmayan, nörolojik hastalığı olmayan, herhangi bir göz hastalığı olmayan, alkol ve madde kullanım bozukluğu olmayan, genel durumunu etkileyen fiziksel bir hastalığı olmayan kişiler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız için Atatürk Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınarak, çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı olmak üzere tüm gönüllülerden çalışmaya dahil edilebilmeleri için çalışma konusunda ayrıntılı bilgi verildi.

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, vb.) ve klinik özellikleri kendi hazırladığımız veri formuna göre kayıt edildi. Katılımcılara DSM-IV'e göre şizofreni tanısı koymak için SCID-1 formuyla psikopatoloji taraması yapıldı. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği – PANSS ölçeği kullanılarak hastaların psikotik atak ve remisyon durumları belirlendi ve hastalara ve kontrol grubuna WAIS parça birleştirme alt testi uygulandı. Sonrasında her hasta ve kontrol grubu için uyarılmış görsel potansiyel (VEP) sonuçları değerlendirildi.

3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak araştırmacı tarafından hastalara yönelik hazırlanan; çalışmaya katılanların sosydemografik bilgilerini edinmeye yönelik katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu,

mesleki durumu, sigara kullanımı, boy, kilo gibi sosyodemografik veriler, hikayesi, özgeçmişi, soygeçmişi, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğu, hastanede yatış öyküsü olup olmadığı, EKT alıp almadığı, aile öyküsü vb. yönelik sorular içeren detaylı soru listesi haline getirilen klinik verileri içeren bir form kullanıldı.

3.1.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), şizofreni hastalarının semptomlarını ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Toplamda 30 maddeyi içeren 3 alt ölçekten oluşmaktadır (Pozitif Belirtiler Ölçeği, Negatif Belirtiler Ölçeği ve Genel Psikopatoloji Ölçeği). Ölçeği oluşturan her madde uygulayan kişi tarafından, belirti düzeyine göre, 1-7 arası puanla değerlendirilir (1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır)(182, 183).

PANSS: Pozitif Belirtiler Ölçeği; Sanrılar (P1), Düşünce Dağınıklığı (P2), Varsanılar (P3), Taşkınlık (P4), Büyüklük Duyguları (P5), Şüphecilik/Kötülük Görme (P6) ve Düşmanca Tutumu (P7), Negatif Belirtiler Ölçeği; Duygulanımda Küntleşme (N1), Duygusal İçe Çekilme (N2), İlişki Kurmada Güçlük (N3), Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme (N4), Soyut Düşünme Güçlüğü (N5), Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasını Kaybı (N6) ve Stereotipik Düşünmeyi (N7), Genel Psikopatoloji Ölçeği; Bedensel Kaygı (G1), Anksiyete (G2), Suçluluk Duyguları (G3), Gerginlik (G4), Manyerizm ve Vücut Duruşu (G5), Depresyon (G6), Motor Yavaşlama (G7), İşbirliği Kuramama (G8), Olağandışı Düşünce İçeriği (G9), Yönelim Bozukluğu (G10), Dikkat Azalması (G11), Yargılama ve İçgörü Eksikliği (G12), İrade Bozukluğu (G13), Dürtü Kontrolsüzlüğü (G14), Zihinsel Aşırı Uğraşı (G15) ve Aktif Biçimde Sosyal Kaçınmayı (G16) içermektedir.

Çalışmamızda şizofreni remisyon kriterleri olarak Andrease'nin 2005 yılında yaptığı çalışmasındaki kriterler temel alınmıştır. Bu kriterlere göre düzelme (remission) en az altı ay süreyle psikotik semptomların (PANSS P1 Sanrılar, PANSS P3 Varsanılar, PANSS G9 Düşünce İçeriği), dezorganizasyon semptomlarının (PANSS P2 Düşünce dağınıklığı, PANSS G5 Manyerizm ve Vücut Duruşu) ve negatif semptomların (PANSS N1 Duygulanımda Küntleşme, PANSS N4 Pasif/Kayıtsız

Şekilde Kendini Toplumdan Çekme, PANSS N6 Konuşmanın Kendiliğinde ve Akıcı Olmasının Kaybı) klinik olarak görülmemesi ya da hastanın davranışları üzerinde önemli bir etkisinin bulunmamasıdır(184).

3.1.2. DSM – IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Kinik Görüşme Formu (SCID – I):

First ve ark. tarafından geliştirilen SCID-I, dünyada yaygın olarak kullanılan, görüşmeci tarafından uygulanan, yarı yapılandırılmış tanısal görüşme çizelgesidir. Klinik tanı koyma aracı olarak geliştirilmiş olup DSM-IV tanı kriterlerine göre herhangi bir birinci eksen tanısının geçmişte ve/veya son 1 ay içinde var olup olmadığının saptanmasını sağlar. Türkçe çevirisi ve geçerlik-güvenirliliği Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır (185, 186).

3.1.3. WAIS-III (Wechcler Yetişkinler İçin Zeka Testi)

Zeka testleri, bilişsel yeterliliğin genel bir ölçüsünü sağlamakla birlikte diğer birçok nöropsikolojik ölçülerdeki performansın tahmin edilmesinde yardımcı olur (187). Bu sebeple, hem klinik hem de araştırma ortamlarında, IQ sonuçları genel entelektüel becerinin tek bir tanımlayıcı ölçüsü olarak faydalıdır ve ayrıca diğer test sonuçları için yorumlayıcı bir bağlam sağlar(188).

Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS), dört bilişsel işlev alanını, yani sözel anlama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işlem hızı gibi alt testleri kapsayan genel bir yetenek testidir(18). WAIS, kırk yıldan uzun bir zamandır şizofrenide bilişsel yeteneği gözlemlemek için yaygın olarak kullanılmıştır ve hastalar çoğu görevde karşılaştırma deneklerine göre düşük performans göstermiştir(16, 19-23).

Wechsler Ölçeklerinin ilk ölçeği, Wechsler-Bellevue Zeka Ölçeği ismiyle 1939 yılında yetişkinler için geliştirilmiş olup 1946 yılında Wechsler-Bellevue II adıyla yayınlanmıştır. Halihazırda Wechsler ölçekleri üç yaş grubuna özgü olarak kullanılmakta olup bunlar, Wechsler Okul Öncesi Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WPPSI), Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC) ve Wechsler Yetişkinler İçin

Zekâ Ölçeği (WAIS) şeklinde isimlendirilmektedir. Sık kullanılmakta oln her psikolojik ölçekte olduğu gibi, Wechsler Ölçekleri'nin hepsi ilk uygulamaya girdikleri günden itibaren bazı değişiklikten geçmiş ve yeni norm çalışmaları yapılmıştır ve her bir ölçeğin güncelleştirildiği farklı düzenlemeleri vardır.. Yetişkinlerin içn kullanılan Wechsler-Bellevue ölçeği ilk olarak 1955'te WAIS, 1981'de WAIS-R olarak düzenlenmiş; 1992 yılında başlayan düzenleme çalışmaları sonucunda WAIS-III, 2008 yılında WAIS-IV olarak tekrar düzenlenerek uygulamaya konulmuştur(189).

WAIS-III Wechsler tarafından geliştirilen, kişisel olarak uygulanabilen, 16-89 yaş aralığında ki erişkinlerde bellek ve öğrenmenin ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmesi için planlanmış klinik bir ölçektir (190). WAIS-III 14 alt testten oluşmakta olup bu testlerin yedisi sözel yedisi ise performans testlerinden oluşmaktadır. Bunlar total IQ skorunu, sözel IQ skorunu ve performans IQ skorunu hesaplamak için kullanılmaktadır. Ayrıca bu alt testlerle sözel yorumlama, algısal organizasyon, hafızanın çalışması ve hız yöntemiyle ilgili bilgilerde elde edilebilmektedir(191). Sözel alt testler bireyin, sözel muhakeme, sözel ifadelendirme, sözcük dağarcığı, işitsel dikkat, uzun süreli bellek gibi sözel becerileri ölçen alt testlerden oluşurken, performans alt testleri ise görsel dikkat, görsel-algısal organizasyon, üç boyutlu algılama, psiko-motor beceriler, işler bellek gibi daha çok performansı ölçen alt testlerden oluşmaktadır. WAIS-III' ün sözel ve performans alt tesleri ve ölçtükleri temel fonksiyonlar Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.1. WAIS-III Sözel Alt Testleri ve Ölçülen Temel Fonksiyonlar

Sözel Alt Testleri	**Ölçülen Temel Fonksiyonlar**
Sözcükler	Sözcük Düzeyi
Benzerlikler	Soyut Düşünme
Aritmetik	Konsantrasyon
Sayı Dizisi	Kısa Süreli Hafıza, Kaygı
Bilgi	Bilgi Düzeyi
Yorumlama	Yargılama
Hafıza-Sayı Dizisi	Dikkat Dağınıklığından Kurtulma

Tablo 3.2. WAIS-III Performans Alt Testleri ve Ölçülen Temel Fonksiyonlar

Performans Alt Testleri	**Ölçülen Temel Fonksiyonlar**
Resim Tamamlama	Detayları Fark Etme
Sayı-Sembol Şifreleme	Görsel Motor Fonksiyonlar
Küplerle Desen	Sözel Olmayan Muhakeme
Matriks Muhakeme	Tümevarımlı Muhakeme
Resim Düzenleme	Yetenek Planlama
Sembol Arama	Hız Yöntemi
Parça Birleştirme	Parça-Bütün İlişkisini Analiz Etme

Çalışmamızda görsel-motor algı yeteneğinin yanı sıra parça-bütün ilişkisini kavrama ve görsel organizasyon becerisine de ölçen WAIS-III performans alt testlerinden parça birleştirme testi kullanılmıştır.

3.1.4. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP)

Elektrofizyolojik inceleme, Keypoint EMG cihazı ile EMG laboratuarında yapıldı. Uygulanan VEP tetkikleri sessiz ve loş olan bir odada kişiler bilgisayar ekranından 100 cm uzakta ve monitör göz seviyesinde olacak şekilde yerleştirilen sandalyeye oturtularak, her göz için ayrı ayrı ve tek gözleri kapatılarak, kırma kusuru olan kişilerde ise gözlükleri ile kırma kusurları düzeltilmiş olarak yapıldı. VEP kayıtları Keypoint programında, cihaz ayarları; tarama zamanı 250 milisaniye, kontrast %100, filtre ayarları alt filtre için 1 Hz., üst filtre için 100Hz., duyarlılık 5 mikrovolt, ve uyarı sıklığı saniyede 1.9 olacak şekilde alındı. Standart VEP kayıt protokolünde, her bir göz için 100 uyarının averajlanması ile elde edilen en az 3 VEP dalgası elde edilmektedir. Buna göre 100'er yanıtlık bloklar halinde tekrarlayan patern reversal uyaranlara karşı oluşan ortalama VEP potansiyeli, sağ ve sol olmak üzere her iki gözden elde edilerek, P100 dalgası amplitüd ve latansları kaydedildi. P100 amplitüdü ölçümü N75-P100 pikleri arasından yapıldı. Kayıt elektrotları uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine göre Oz'ye yapıştırıldı. Kayıtlama için aktif elektrod, protuberentia occipitalisin 2 cm üzerine, referans elektrod vertekse ve toprak elektrod alına yerleştirildi. Değerlendirmeye N75 - P100 - N145 tepe latansları ve N75-P100 amplitüd değerleri alındı.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için eşli örnekler t testi ve normal dağılmayan veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü ANOVA ve normal dağılmayan veriler için de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Kontrol ve atak gruplara etki edene bağımsız değişkenlerin etkisinin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama ± s. sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Eylül 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı kliniğine/polikliniğine başvuran, şizofreni tanılı 40 hastanın 13 'ünü (%32,5) kadınlar, 27'sini (%67,5) erkekler oluşturmakta olup araştırmayı gönüllü olarak kabul eden sağlıklı kontrol grubunda ki 40 kişinin 13 'ünü (%32,5) kadınlar, 27'sini (%67,5) erkekler oluşturmaktadır.

Hasta grubunun yaş ortalaması 35,3 ± 10,5, kontrol grubunun yaş ortalaması 35,5 ± 10,5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan hasta (atak, remisyon) ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara (hasta atak-remisyon, kontrol) göre kategorik demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta	**Sağlıklı**	**Toplam**	**Test istatistiği**	**p**
Cinsiyet					
Kadın	13 (32,5)	13 (32,5)	26 (32,5)	χ^2=0,000	1,000
Erkek	27 (67,5)	27 (67,5)	54 (67,5)		
Medeni durum					
Evli-beraber yaşıyor	**8 (20)**	**21 (52,5)**	29 (36,3)		
Bekar	**29 (72,5)**	**17 (42,5)**	46 (57,5)	χ^2=9,158	**0,010**
Diğer (boşanmış-dul-ayrı yaşıyor)	3 (7,5)	2 (5)	5 (6,3)		
Yaşadığı yer					
Köy	**7 (17,5)**	**0 (0)**	7 (8,8)		
Kasaba	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,3)	χ^2=13,951	**0,003**
İlçe	10 (25)	4 (10)	14 (17,5)		
İl merkezi	**22 (55)**	**36 (90)**	58 (72,5)		
Öğrenim durumu					
İlköğretim mezunu (8 yıla kadar)	17 (42,5)	17 (42,5)	34 (42,5)	χ^2=5,143	0,162
Lise mezunu (8-12 yıl)	14 (35)	14 (35)	28 (35)		

Tablo 4.1. Gruplara (hasta atak-remisyon, kontrol) göre kategorik demografik özelliklerin karşılaştırılması (devam)

	Hasta	**Sağlıklı**	**Toplam**	**Test istatistiği**	**p**
Yüksek öğrenim (12-16 yıl)	9 (22,5)	5 (12,5)	14 (17,5)		
Yüksek lisans ve üzeri	0 (0)	4 (10)	4 (5)		
Çalışma durumu					
Düzenli gelir getiren işi var	**4 (10)**	**36 (90)**	40 (50)		
Düzensiz gelir getiren iş	**6 (15)**	**0 (0)**	6 (7,5)		
Ev hanımı	**7 (17,5)**	**0 (0)**	7 (8,8)	χ^2=p=57,115	**<0,001**
Öğrenci	1 (2,5)	2 (5)	3 (3,8)		
Emekli	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (2,5)		
Çalışmıyor/ işsiz/ malulen emekli	**21 (52,5)**	**1 (2,5)**	22 (27,5)		
Ekonomik düzey					
Düşük düzey(1500 tl/ay)	**10 (25)**	**0 (0)**	10 (12,5)		
Orta düzey(1500-2500 tl/ay)	18 (45)	21 (52,5)	39 (48,8)	χ^2=11,811	**0,003**
Yüksek düzey(2500 üzeri)	12 (30)	19 (47,5)	31 (38,8)		

χ^2: Ki-kare test istatistiği

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda medeni durumların dağılımları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0,010). Hasta grubunun %72,5'i bekarken sağlıklı grubunun %52,5'i evli-beraber yaşamaktadır. Gruplara göre yaşanılan yerin dağılımları arasında fark vardır (p=0,003). Hasta grubunun %55'i il merkezinde yaşarken sağlıklı grubunun %90'nı il merkezinde yaşamaktadır. Gruplara göre çalışma durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Hasta grubunun %52,5'i çalışmıyor iken sağlıklı grubun %90'nı düzenli gelir getiren bir işte çalışmaktadır. Gruplara göre ekonomik düzeyinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup (p=0,003) hasta grubunun %45'inin orta düzeyken sağlıklı grubunun %52,5'inin ekonomik düzeyi orta olarak elde edilmiştir. Gruplara göre diğer demografik özelliklerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050).

Tablo 4.2. Gruplara göre (şizofreni atak-remisyon, kontrol grubu) nicel demografik özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler	Gösterim	Hasta	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
Yaş	Ort. ± S. sapma	35,3 ± 10,5	35,5 ± 10,5	35,4 ± 10,4	t=-0,085	0,932
	Ort. (Min. - Maks.)	34,5 (19 - 57)	34,5 (19 - 58)	34,5 (19 - 58)		
Kardeş sayısı	Ort. ± S. sapma	5,8 ± 2,5	5,1 ± 2,1	5,4 ± 2,3	t=1,254	0,214
	Ort. (Min. - Maks.)	6 (2 - 11)	5 (2 - 9)	5,5 (2 - 11)		
Kaçıncı kardeş	Ort. ± S. sapma	3,3 ± 1,6	3,2 ± 1,8	3,3 ± 1,7	t=0,264	0,792
	Ort. (Min. - Maks.)	3 (1 - 7)	3 (1 - 8)	3 (1 - 8)		
Çocuk sayısı	Ort. ± S. sapma	0,7 ± 1,3	1,3 ± 1,5	1 ± 1,4	U=1008,5	**0,022**
	Ort. (Min. - Maks.)	0 (0 - 5)	1 (0 - 5)	0 (0 - 5)		
Öğrenim süresi	Ort. ± S. sapma	10,1 ± 3,8	10,3 ± 3,8	10,2 ± 3,8	t=-0,234	0,815
	Ort. (Min. - Maks.)	11 (5 - 16)	11 (5 - 18)	11 (5 - 18)		

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda çocuk sayısı ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,022). Hasta grubunun çocuk sayısı ortancası 0 iken sağlıklı grubunun çocuk sayısı ortancası 1 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre yaş, kardeş sayısı, kaçıncı kardeş ve öğrenim süresinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,050).

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunda Fiziksel ve Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Gruplara göre (hasta atak-kontrol, kontrol) kişilerdeki halihazırda ki fiziksel ve psikiyatrik ek hastalık durumunun karşılaştırılması Tablo 4.3' de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Gruplara öre (hasta atak-kontrol, kontrol) kişilerdeki fiziki ve psikiyatrik hastalık durumlarının karşılaştırılması

	Hasta	Sağlıklı	Toplam
Ek tıbbi hastalık			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde hipertansiyon			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde diyabet			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde koroner kalp hastalığı			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde kronik böbrek yetmezliği			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde kronik karaciğer hastalığı			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde hipertiroidi			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde hipotiroidi			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Kendisinde diğer fiziksel hastalık			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Ek tıbbi ilaç kullanımı			
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)
Halihazırda psikiyatrik ek hastalık			
Var	3 (7,5)	---	3 (7,5)
Yok	37 (92,5)	---	37 (92,5)
Kendisinde panik bozukluk			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde yaygın anksiyete bozukluğu			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde OKB			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde somatizasyon bozukluğu			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde majör depresyon			
Var	3 (7,5)	---	3 (7,5)
Yok	37 (92,5)	---	37 (92,5)
Kendisinde demans			
Yok	40 (100)	---	40 (100)
Kendisinde hipokondriyazis			
Yok	40 (100)	---	40 (100)

Hasta ve kontrol grubunda ek fiziksel hastalık saptanmamış olup hasta grubunun %7,5’ inde (n=3) majör depresif bozukluk ek tanısı bulunmaktadır.

Gruplara göre (hasta atak-kontrol, kontrol) ailelerdeki psikiyatrik hastalık durumunun karşılaştırılması Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Gruplara göre ailedeki psikiyatrik hastalık durumlarının incelenmesi

	Hasta	Sağlıklı	Toplam	p*
Ailede psikiyatrik hastalık				
Var	14 (35)	4 (10)	18 (22,5)	**0,007**
Yok	26 (65)	36 (90)	62 (77,5)	
Ailede depresyon				
Var	2 (5)	3 (7,5)	5 (6,3)	1,000
Yok	38 (95)	37 (92,5)	75 (93,8)	
Ailede bipolar affektif bozukluk				
Var	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (2,5)	1,000
Yok	39 (97,5)	39 (97,5)	78 (97,5)	
Ailede şizofreni				
Var	8 (20)	0 (0)	8 (10)	**0,005**
Yok	32 (80)	40 (100)	72 (90)	
Ailede panik bozukluk				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---
Ailede alkol bağımlılığı				
Ailede madde bağımlılığı				
Var	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Yok	39 (97,5)	40 (100)	79 (98,8)	
Ailede demans				
Var	2 (5)	0 (0)	2 (2,5)	0,494
Yok	38 (95)	40 (100)	78 (97,5)	
Ailede deliryum				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---
Ailede yaygın anksiyete bozukluğu				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---
Ailede Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---
Ailede OKB				
Var	1 (2,5)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Yok	39 (97,5)	40 (100)	79 (98,8)	
Ailede somatizasyon bozukluğu				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---
Ailede hipokondriyazis				
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---

*Fisher's Exact testi

Gruplara göre ailede psikiyatrik hastalık varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0,007). Hasta grubunun %35'inin (n=14) ve sağlıklı grubun %10' unun (n=4) ailesinde psikiyatrik hastalık

vardır. Gruplara göre ailede şizofreni durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0,005). Hasta grubunun %20'sinin ailesinde şizofreni varken sağlıklı kontrol grubunun ailelerinde şizofreniye rastlanmamıştır. Hasta grubunun % 5' inin (n=2), kontrol grubunun %7,5 'inin (n=3) ailesinde depresif bozukluk, hasta grubunun % 2,5 'inin (n=1), kontrol grubunun % 2,5' inin (n=1) ailesinde bipolar affektif bozukluk tanısı olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun % 5 'inin (n=2) ailesinde demans tanısı varken, kontrol grubunun ailesinde demans tanısına rastlanmamıştır. Hasta grubun % 2,5 'inin (n=1) ailesinde obsesif kompulsif bozukluk (OKB) bulunurken, kontrol grubunun ailesinde obsesif kompulsif bozukluk (OKB) saptanmamıştır. Gruplara göre şizofreni dışında ailedeki diğer psikiyatrik hastalık durumların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050).

Hasta grubunda özgeçmişte ki psikiyatrik hastalık durumunun değerlendirilmesi Tablo 4.5 'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hasta grubunda geçmişteki hastalık durumlarının karşılaştırılması

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Geçmişte psikiyatrik tanı		
Var	5	12,5
Yok	35	87,5
Geçmişte panik bozukluk		
Yok	40	100
Geçmişte yaygın anksiyete bozukluğu		
Var	3	7,5
Yok	37	92,5
Geçmişte OKB		
Var	2	5
Yok	38	95
Geçmişte Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu		
Yok	40	100
Geçmişte somatizasyon bozukluğu		
Yok	40	100
Geçmişte bipolar affektif bozukluk		
Yok	40	100
Geçmişte depresyon		
Yok	40	100
Geçmişte hipokondriyazis		
Yok	40	100

Hastaların %12,5' inde (n=5) özgeçmişte psikiyatrik hastalık bulunmakta olup, hastaların %7,5' inde (n=3) yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), %5 'inde obsesif kopulsif bozukluk (OKB) tanısı olduğu saptanmıştır.

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunda Öz Kıyım, Sigara, Alkol, Madde Kullanım Durumu ve Hasta Grubunda Hastalık, Tedaviye Başlama Yaşı, Hastanede Yatış Süresi ve EKT Tedavisi Durumu

Tablo 4.6. Gruplara göre öz kıyım, EKT, sigara, alkol ve madde kullanımının karşılaştırması

	Hasta	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
Öz kıyım öyküsü					
Var	6 (15)	0 (0)	6 (7,5)	---	**0,026[F]**
Yok	34 (85)	40 (100)	74 (92,5)		
Ekt tedavisi görmüş mü?					
Evet	6 (15)	---	6 (15)	---	---
Hayır	34 (85)	---	34 (85)		
Sigara kullanımı					
Var	19 (47,5)	20 (50)	39 (48,8)	χ^2=0,050	0,823
Yok	21 (52,5)	20 (50)	41 (51,2)		
Alkol kullanımı					
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---	---
Madde kullanımı					
Yok	40 (100)	40 (100)	80 (100)	---	---

F: Fisher's Exact testi, χ^2: Ki-kare test istatistiği

Tablo 4.6.A. Hasta Grupta Hastalık Başlangıç Yaşı, Tedaviye Başlama Yaşı, Hsatanede Yatış Sayı ve Süresi, EKT Seans Sayısının Değerlendirilmesi

	Gösterim	Hasta	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
Hastalık başlangıç yaşı	Ort. ± S. sapma	25,7 ± 8,8		25,7 ± 8,8		
	Ort. (Min. - Maks.)	23 (13 - 47)		23 (13 - 47)		
Tedaviye başlama yaşı	Ort. ± S. sapma	27,8 ± 10,1		27,8 ± 10,1		
	Ort. (Min. - Maks.)	25,5 (13 - 55)		25,5 (13 - 55)		
Hastanede yatış sayısı	Ort. ± S. sapma	3,7 ± 3,2		3,7 ± 3,2		
	Ort. (Min. - Maks.)	2 (1 - 13)		2 (1 - 13)		
Hastanede yatış süresi	Ort. ± S. sapma	155,2 ± 191,4		155,2 ± 191,4		
	Ort. (Min. - Maks.)	76 (18 - 1082)		76 (18 - 1082)		
Ekt aldıysa kaç seans almış	Ort. ± S. sapma	8,1 ± 3,6		8,1 ± 3,6		
	Ort. (Min. - Maks.)	10 (2 - 12)		10 (2 - 12)		
Günlük paket sayısı	Ort. ± S. sapma	1,4 ± 1	1 ± 0,4	1,2 ± 0,8	U=158,5	0,380
	Ort. (Min. - Maks.)	1 (0,5 - 5)	1 (0,5 - 2)	1 (0,5 - 5)		

U: Mann-Whitney U test istatistiği

Gruplara göre özkıyım öyküsünün dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,026). Hasta grubunun %15' inde (n=6) öz yıkım öyküsü varken sağlıklı kontrol grubunda öz yıkım öyküsü yoktur. Hasta grubunda hastaların % 47,5 'i (n=19), sağlıklı kontrol grubun ise 50'si (n=20) sigara kullanmakta olup gruplara göre sigara kullanımının dağılımları arasında fark saptanmamıştır (p>0,050). Gruplara göre günlük paket sayısının ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050). Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda alkol ve madde kullanımına rastlanmamıştır.

Hastalık başlangıç yaşı 25,7 ± 8,8, tedaviye başlama yaşı 27,8 ± 10,1, hastanede yatış sayısı 3,7 ± 3,2, hastanede yatış süresi 155,2 ± 191,4 olarak bulunmuştur. Hastaların %15' i (n=6) EKT (Elektrokonvülslf Tedavi) tedavisi görmüş olup EKT seans ortalaması 8,1 ± 3,6' dir.

4.3. Hastaların Özgeçmişinde Aldığı Tedaviler

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının %67,5' inde (n=27) özgeçmişte psikotrop ilaç kullanımı varken %32,5' i (n=13) daha önce hiç psikotrop ilaç tedavisi almamışlardı. Şizofreni hastalarının, % 2,5' i (n=1) özgeçmişinde lityum, %12,5'i (n=5) valproik asit, %27,5'i (n=11) ketiapin, %40' ı (n=16) olanzapin, %17,5' (n=7) risperidon, %20' si (n=8) paliperidon, %15'i (n=6) amilsülpirid, %25' i (n=10) aripiprazol, %12,5' i (n=5) klozapin, %15' i (n=6) haloperidol, %12,5' i (n=5) zuklopentiksol, %5' i (n=2) essitalopram, %10' u (n=4) sertralin, %7,5' i (n=3) fluoksetin kullanmışlardı. Hastaların özgeçmişlerinde almış oldukları psikotrop ilaç tedavileri Tablo 4.7 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hasta grubunda özgeçmişte psikotrop ilaç kullanımının değerlendirilmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Özgeçmişte psikotrop ilaç kullanımı		
Var	27	67,5
Yok	13	32,5
Lityumkullanımı		
Var	1	2,5
Yok	39	97,5
Valproikasit		
Var	5	12,5
Yok	35	87,5
Karbamazepine		
Yok	40	100
Lamotrijin		
Yok	40	100
Ketiapin		
Var	11	27,5
Yok	29	72,5
Olanzapin		
Var	16	40
Yok	24	60
Risperidon		
Var	7	17,5
Yok	33	82,5
Paliperidon		
Var	8	20
Yok	32	80
Amisülpirid		
Var	6	15
Yok	34	85
Aripiprazol		
Var	10	25
Yok	30	75
Klozapin		
Var	5	12,5
Yok	35	87,5
Haloperidol		
Var	6	15
Yok	34	85

Tablo 4.7. Hasta grubunda özgeçmişte psikotrop ilaç kullanımının değerlendirilmesi (devam)

Zuklopentiksol		
Var	5	12,5
Yok	35	87,5
Essitalopram		
Var	2	5
Yok	38	95
Sitalopram		
Yok	40	100
Sertralin		
Var	4	10
Yok	36	90
Paroksetin		
Yok	40	100
Fluoksetin		
Var	3	7,5
Yok	37	92,5
Venlafaksin		
Yok	40	100
Trisiklik Antidepresan		
Yok	40	100
Agomelatine		
Yok	40	100

4.4. Hasta (atak-remisyon) PANSS Alt Ölçek Puanları ve Hasta (atak-remisyon) WAIS Parça Birleştirme Alt Puanlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının atak döneminde ki PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı 27 ± 6,6, negatif belirtiler ölçeği puanı 25,4 ± 6,9, genel psikopatoloji puanı 47 ± 11,9, PANSS total puanı 99,3 ± 20,3 olarak saptanmıştır. Hastaların remisyon döneminde ki PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı 10,9 ± 2,3, negatif belirtiler ölçeği puanı 12,5 ± 3,1, PANSS genel psikopatoloji ölçeği puanı 22,5 ± 3,2, PANSS total puanı 45,7 ± 6,6 olarak saptanmıştır. Hastaların atak döneminde ki WAIS parça birleştirme puanı 18,4 ± 8,4, remisyon döneminde ki WAIS parça birleştirme puanı 25,7 ± 6,9, sağlıklı kontrol grubunun WAIS parça birleştirme puanı 25,7 ± 6,9 olarak bulunmuştur. Gruplara göre WAIS parça birleştirme puanı nın ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Atak

grubunun ortalaması 18,4, remisyon grubunun ortalaması 25,7 ve kontrol grubunun ortalaması 31,4 olarak elde edilmiştir. En yüksek ortalama kontrol grubundan elde edilmişken en düşük ortalama atak grubundan elde edilmiştir.

Hasta (atak-remisyon) PANSS Alt Ölçek Puanları ve Hasta (atak-remisyon) WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Hasta (atak-remisyon) PANSS Alt Ölçek Puanları ve Hasta (atak-remisyon) WAIS Parça Birleştirme Test Puanlarının karşılaştırılması

Puanlar	Gösterim	Hasta	Sağlıklı	Toplam	Test istatistiği	p
Atak PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	27 ± 6,6	---	27 ± 6,6	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	27,5 (11 - 36)	---	27,5 (11 - 36)		
Atak PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	Ort. ± S. sapma	25,4 ± 6,9	---	25,4 ± 6,9	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	24 (15 - 41)	---	24 (15 - 41)		
Atak PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	Ort. ± S. sapma	47 ± 11,9	---	47 ± 11,9	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	44,5 (31 - 78)	---	44,5 (31 - 78)		
Atak PANSS Total Puanı	Ort. ± S. sapma	99,3 ± 20,3	---	99,3 ± 20,3	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	96,5 (70 - 153)	---	96,5 (70 - 153)		
Atak WAIS Parça Birleştirme Puanı	Ort. ± S. sapma	18,4 ± 8,4	---	18,4 ± 8,4	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	20 (2 - 37)	---	20 (2 - 37)		
Remisyon PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	10,9 ± 2,3	---	10,9 ± 2,3	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	11 (7 - 16)	---	11 (7 - 16)		
Remisyon PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	12,5 ± 3,1	---	12,5 ± 3,1	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	13 (7 - 17)	---	13 (7 - 17)		
Remisyon PANSS Genel Psikopatoloji Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	22,5 ± 3,2	---	22,5 ± 3,2	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	23 (16 - 32)	---	23 (16 - 32)		
Remisyon PANSS Total Puanı	Ort. ± S. sapma	45,7 ± 6,6	---	45,7 ± 6,6	---	---
	Ort. (Min. - Maks.)	47 (31 - 55)	---	47 (31 - 55)		
Remsiyon WAIS Parça Birleştirme Puanı	Ort. ± S. sapma	25,7 ± 6,9	31,4 ± 5	28,5 ± 6,6	t=-4,253	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	25,5 (13 - 40)	31,5 (20 - 44)	29 (13 - 44)		

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği

Tablo 4.9. Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve kontrol gruplarına göre puanların karşılaştırılması

Puan	Gösterim	Atak	Remisyon	Kontrol	Toplam	Test istatistiği	p
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	27 ± 6,6	10,9 ± 2,3	---	19 ± 9,5	t=14,699	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	27,5 (11 - 36)	11 (7 - 16)	---	15,5 (7 - 36)		
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	Ort. ± S. sapma	25,4 ± 6,9	12,5 ± 3,1	---	18,9 ± 8,4	t=13,043	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	24 (15 - 41)	13 (7 - 17)	---	17 (7 - 41)		
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	Ort. ± S. sapma	47 ± 11,9	22,5 ± 3,2	---	34,7 ± 15,1	t=13,273	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	44,5 (31 - 78)	23 (16 - 32)	---	31,5 (16 - 78)		
PANSS Total Puanı	Ort. ± S. sapma	99,3 ± 20,3	45,7 ± 6,6	---	72,5 ± 30,9	t=16,683	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	96,5 (70 - 153)	47 (31 - 55)	---	62,5 (31 - 153)		
WAIS Parça Birleştirme Puanı	Ort. ± S. sapma	18,4 ± 8,4[a]	25,7 ± 6,9[b]	31,4 ± 5[c]	25,2 ± 8,7	F=36,324	**<0,001**
	Ort. (Min. - Maks.)	20 (2 - 37)	25,5 (13 - 40)	31,5 (20 - 44)	25 (2 - 44)		

t: Eşli örnekler t test istatistiği, F: Varyans analizi test istatistiği, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Gruplara göre PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Atak grubunun ortalaması 27 ve remisyon grubun ortalaması 10,9 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Atak grubunun ortalaması 25,4 ve remisyon grubun ortalaması 12,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PANSS Genel Psikopatoloji Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Atak grubunun ortalaması 47 ve remisyon grubun ortalaması 22,5 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PANSS Total Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Atak grubunun ortalaması 99,3 ve remisyon grubun ortalaması 45,7 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre WAIS Parça Birleştirme Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001).

4.5. Hasta Atak Grubunda Klinik Bulgular (Halüsinasyon ve Sanrılar)

Tablo 4.10. Hasta (atak) grubunda görsel halüsinasyon, işitsel halüsinasyon, diğer halüsinasyon ve sanrı durumlarını değerlendirilmesi

	Frekans (n)	**Yüzde (%)**
Görsel halüsinasyon		
Var	20	50
Yok	20	50
İşitsel halüsinasyon		
Var	26	65
Yok	14	35
Diğer halüsinasyon		
Var	2	5
Yok	38	95
Sanrı		
Var	39	97,5
Yok	1	2,5

Hasta grubunda atak döneminde hastaların %50' sinde (n=20) görsel halüsinasyon, %65' inde (n=26) işitsel halüsinasyon, %5' inde (n=2) diğer halüsinasyonlar ve %97,5' inde (n=39) sanrı vardır.

4.6. Hasta (atak-remisyon) Grubunda ve Sağlıklı Kontrol Grubunda VEP Değerleri

Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının VEP verileri karşılaştırıldığında sağ N75 latansının hasta atak grubunda 78,4 ± 9,9, hasta remisyon grubunda 74,6 ± 10,9, kontrol grubunda ise 75,1 ± 7,7 olduğu saptanmıştır. Sağ P100 latans değeri hasta atak grubunda 107 ± 10,7, hasta remisyon grubunda 104,4 ± 8,3, kontrol grubunda 105,2 ± 8,4 olarak değerlendirilmiştir. Sağ N145 latans değeri hasta atak grubunda 133,6 ± 16,2, hasta remisyon grubunda 133 ± 12,8, kontrol grubunda ise 136,3 ± 13,6 olarak bulunmuştur. Sol N75 latans değeri hasta atak grubunda 77 ± 8,5, hasta remisyon grubunda 73,9 ± 19,1, kontrol grubunda 76,6 ± 7,4 olarak bulunmuştur. Sol P100 latans değeri hasta atak grubunda 106,2 ± 8,5, hasta remisyon grubunda 105,4 ± 16,7,

kontrol grubunda ise 105,5 ± 6,8 olarak değerlendirilmiştir. Sol N145 latans değeri hasta atak grubunda 130,2 ± 22,4, hasta remisyon grubunda 134,5 ± 18,4, kontrol grubunda 134,1 ± 9,4 saptanmıştır. Sağ N 145 amplitüd değeri hasta atak grubunda 8 ± 4,6, hasta remisyon grubunda 7,5 ± 4,7, kontrol grubunda 8,4 ± 4 bulunmuştur. Sağ P100 amplitüd değeri hasta atak grubunda 8,2 ± 4,7, hasta remisyon grubunda 8,8 ± 5,1, kontrol grubunda ise 9,5 ± 4,3 olarak değerlendirilmiştir. Sol N 145 amplitüd değeri hasta atak grubunda 8,2 ± 5, hasta remisyon grubunda 8,4 ± 4,1, kontrol grubunda 18,4 ± 66,7 saptanmıştır. Sol P100 amplitüd değeri hasta atak grubunda 8,9 ± 4,1, hasta remisyon grubunda 8,7 ± 4,2, kontrol grubunda 9,3 ± 3,5 bulunmuştur.

Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve kontrol gruplarına göre latans ve amplitüd değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,050$).

Gruplar arasında ki latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hasta (atak), Hasta (remisyon) ve sağlıklı kontrol gruplarına göre latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gösterim	Atak	Remisyon	Kontrol	Toplam	Test istatistiği	p
Sağ N75 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	78,4 ± 9,9	74,6 ± 10,9	75,1 ± 7,7	76 ± 9,7	F=1,798	0,170
	Ort. (Min. - Maks.)	78,9 (58,5 - 98,4)	75,5 (46,4 - 96)	73,9 (58,9 - 95,1)	75,9 (46,4 - 98,4)		
Sağ P100 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	107 ± 10,7	104,4 ± 8,3	105,2 ± 8,4	105,5 ± 9,2	χ^2=1,756	0,416
	Ort. (Min. - Maks.)	107 (74,1 - 143,7)	105 (76,9 - 118)	105 (74,1 - 119)	106 (74,1 - 143,7)		
Sağ N145 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	133,6 ± 16,2	133 ± 12,8	136,3 ± 13,6	134,3 ± 14,2	χ^2=1,743	0,418
	Ort. (Min. - Maks.)	131,5 (84,8 - 182,7)	131,5 (94,4 - 156,6)	137 (92,8 - 164)	132,5 (84,8 - 182,7)		
Sol N75 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	77 ± 8,5	73,9 ± 19,1	76,6 ± 7,4	75,8 ± 12,8	χ^2=0,994	0,608
	Ort. (Min. - Maks.)	77,6 (59,7 - 94)	74,5 (8,4 - 136,2)	75,5 (63,6 - 93,2)	74,9 (8,4 - 136,2)		
Sol P100 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	106,2 ± 8,5	105,4 ± 16,7	105,5 ± 6,8	105,7 ± 11,4	χ^2=1,297	0,523
	Ort. (Min. - Maks.)	107 (85,8 - 121)	106 (75,3 - 188,1)	105 (89,3 - 120,3)	106 (75,3 - 188,1)		
Sol N145 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	130,2 ± 22,4	134,5 ± 18,4	134,1 ± 9,4	132,9 ± 17,5	χ^2=0,233	0,890
	Ort. (Min. - Maks.)	132,5 (13 - 155)	133,5 (106 - 223,8)	135 (112 - 154)	134 (13 - 223,8)		
Sağ N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8 ± 4,6	7,5 ± 4,7	8,4 ± 4	8 ± 4,4	χ^2=2,904	0,234
	Ort. (Min. - Maks.)	6,8 (2,4 - 28,2)	6,2 (2,1 - 24,9)	8 (0,8 - 17,6)	7 (0,8 - 28,2)		
Sağ P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,2 ± 4,7	8,8 ± 5,1	9,5 ± 4,3	8,8 ± 4,7	χ^2=2,66	0,265
	Ort. (Min. - Maks.)	7,6 (1,9 - 28,1)	7 (2,6 - 30,7)	8,3 (2,8 - 20,1)	7,9 (1,9 - 30,7)		
Sol N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,2 ± 5	8,4 ± 4,1	18,4 ± 66,7	11,7 ± 38,6	χ^2=0,233	0,890
	Ort. (Min. - Maks.)	7,8 (1,5 - 30)	8,1 (2,4 - 26,6)	7,9 (1,1 - 429)	7,9 (1,1 - 429)		
Sol P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,9 ± 4,1	8,7 ± 4,2	9,3 ± 3,5	9 ± 3,9	F=0,253	0,777
	Ort. (Min. - Maks.)	9 (1,2 - 17,3)	7,3 (3,3 - 20,1)	9,5 (3,2 - 15,9)	8,7 (1,2 - 20,1)		

χ^2: Kruskal Wallis test istatistiği, F: Varyans analizi test istatistiği

4.6. Hasta Atak Grubunda Klinik Bulgularla (İşitsel ve Görsel Halüsinasyon Varlığı), PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.12' de gösterildiği gibi görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta atak değerleri karşılaştırıldığında görsel halüsinasyon varlığına göre parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,050$). İşitsel halüsinasyon varlığına göre hasta atak Sol N145 latans değerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,010$). İşitsel halüsinasyonu olan hastaların ortancası 131 ve olmayan hastaların ortancası 139 olarak elde edilmiştir**.** İşitsel halüsinasyon varlığına göre diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,050$).

Tablo 4.12. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta atak VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması

		Atak Görsel halüsinasyon				Atak İşitsel halüsinasyon			
	Gösterim	**Var**	**Yok**	**Test istatistiği**	**p**	**Var**	**Yok**	**Test istatistiği**	**p**
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	27,6 ± 7,6	26,5 ± 5,4	U=170,0	0,415	27,3 ± 7,2	26,6 ± 5,3	t=0,317	0,753
	Ort. (Min. - Maks.)	30 (11 - 36)	25,5 (18 - 36)			28 (11 - 36)	25,5 (18 - 36)		
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	Ort. ± S. sapma	26,3 ± 7	24,6 ± 7	t=0,772	0,445	26,4 ± 7,1	23,6 ± 6,4	t=1,234	0,225
	Ort. (Min. - Maks.)	25,5 (15 - 39)	22,5 (16 - 41)			25,5 (15 - 41)	23 (15 - 39)		
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	Ort. ± S. sapma	49 ± 13,4	45,1 ± 10,1	U=171,0	0,432	49 ± 12	43,4 ± 11,2	U=127,0	0,119
	Ort. (Min. - Maks.)	47,5 (31 - 78)	44 (34 - 75)			48,5 (31 - 75)	42 (33 - 78)		
PANSS Total Puanı	Ort. ± S. sapma	102,5 ± 22,9	96,1 ± 17,3	U=173,5	0,473	102,4 ± 20,4	93,6 ± 19,4	U=130,5	0,144
	Ort. (Min. - Maks.)	101,5 (70 - 153)	91,5 (73 - 152)			101 (70 - 152)	90,5 (73 - 153)		
WAIS Parça Birleştirme Puanı	Ort. ± S. sapma	17,1 ± 8,5	19,8 ± 8,3	t=-1,035	0,307	17,4 ± 8,5	20,4 ± 8,2	t=-1,068	0,292
	Ort. (Min. - Maks.)	17 (3 - 37)	21 (2 - 35)			20,5 (2 - 32)	19 (8 - 37)		
Sağ N75 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	78,2 ± 9	78,5 ± 11	t=-0,112	0,912	78,6 ± 10	77,9 ± 10	t=0,232	0,818
	Ort. (Min. - Maks.)	81,1 (65,1 - 97,9)	77,8 (58,5 - 98,4)			80,5 (60,3 - 98,4)	77,6 (58,5 - 94,9)		
Sağ P100 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	107,4 ± 7,6	106,6 ± 13,4	U=183,0	0,645	106,8 ± 13	107,5 ± 4,3	t=-0,258	0,798
	Ort. (Min. - Maks.)	108,5 (93,2 - 119)	107 (74,1 - 143,7)			107 (74,1 - 143,7)	108 (101 - 115)		
Sağ N145 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	135,2 ± 11,9	132 ± 19,8	t=0,615	0,542	131,8 ± 18,7	136,9 ± 9,9	t=-0,943	0,351
	Ort. (Min. - Maks.)	131,5 (119 - 158)	131,5 (84,8 - 182,7)			130,5 (84,8 - 182,7)	134 (124 - 158)		
Sol N75 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	77,2 ± 8,7	76,9 ± 8,5	t=0,105	0,917	76,7 ± 9,3	77,6 ± 7,2	t=-0,337	0,738
	Ort. (Min. - Maks.)	76,3 (59,7 - 94)	78,2 (64,4 - 92,1)			76,3 (59,7 - 94)	78,2 (64,4 - 90,8)		
Sol P100 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	107,7 ± 8,2	104,7 ± 8,8	t=1,125	0,268	105,6 ± 9,7	107,2 ± 5,9	t=-0,647	0,522
	Ort. (Min. - Maks.)	108 (85,8 - 119)	105 (88,2 - 121)			107 (85,8 - 121)	107 (96 - 119)		
Sol N145 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	128,2 ± 28,5	132,2 ± 14,3	U=195,5	0,903	125,3 ± 25,4	139,2 ± 11	U=91,5	**0,010**
	Ort. (Min. - Maks.)	132,5 (13 - 151)	132,5 (106 - 155)			131 (13 - 151)	139 (113 - 155)		

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Tablo 4.12. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre atak VEP parametreleri, PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması (devam)

		Atak Görsel halüsinasyon				Atak İşitsel halüsinasyon			
	Gösterim	**Var**	**Yok**	**Test istatistiği**	**p**	**Var**	**Yok**	**Test istatistiği**	**p**
Sağ N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,2 ± 3,4	7,7 ± 5,7	U=149,0	0,167	7,1 ± 3,1	9,6 ± 6,5	U=142,5	0,262
	Ort. (Min. - Maks.)	7,1 (4,3 - 15)	6,5 (2,4 - 28,2)			6,4 (2,4 - 14,2)	7 (3,3 - 28,2)		
Sağ P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,9 ± 3,5	7,6 ± 5,7	U=139,0	0,099	7,8 ± 3,5	9 ± 6,5	U=175,0	0,843
	Ort. (Min. - Maks.)	8,3 (4,5 - 17,3)	6,4 (1,9 - 28,1)			7,3 (3 - 17,3)	8,1 (1,9 - 28,1)		
Sol N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8 ± 3,9	8,4 ± 5,9	U=194,0	0,871	7,3 ± 3,9	9,9 ± 6,3	U=125,5	0,109
	Ort. (Min. - Maks.)	7,5 (3,2 - 20,4)	7,9 (1,5 - 30)			6,7 (1,5 - 20,4)	9,4 (2,8 - 30)		
Sol P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	9,8 ± 4,2	7,9 ± 3,9	t=1,5	0,142	8,7 ± 4,1	9,1 ± 4,3	t=-0,255	0,800
	Ort. (Min. - Maks.)	9,3 (4,3 - 17,3)	8,8 (1,2 - 16,2)			8,8 (1,2 - 17,3)	9,5 (3 - 16,9)		

t: Bağımsız iki örnek t testi, U: Mann-Whitney U test istatistiği

4.7. Hasta Remisyon Grubunda Klinik Bulgularla (İşitsel ve Görsel Halüsinasyon Varlığı), PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.13'de gösterildiği gibi görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta remisyon değerleri karşılaştırıldığında görsel halüsinasyon varlığına göre remisyon parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050). İşitsel halüsinasyon varlığına göre remisyon PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,034). İşitsel halüsinasyonu olanların ortalaması 10,3 ve olmayan ortalaması 11,9 olarak elde edilmiştir. İşitsel halüsinasyon varlığına göre remisyon Sağ P100 latans değerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,012). İşitsel halüsinasyonu olanların ortancası 103 ve olmayan ortancası 110 olarak elde edilmiştir. İşitsel halüsinasyon varlığına göre remisyon Sol N145 latans değerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,033). İşitsel halüsinasyonu olanların ortancası 128,5 ve olmayan ortancası 137,4 olarak elde edilmiştir. İşitsel halüsinasyon varlığına göre diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050).

Tablo 4.13. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta remisyon VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması

		Remisyon Görsel halüsinasyon				Remisyon İşitsel halüsinasyon			
	Gösterim	Var	Yok	Test istatistiği	p	Var	Yok	Test istatistiği	p
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Ort. ± S. sapma	10,6 ± 2,6	11,2 ± 2,1	U=165,0	0,339	10,3 ± 2,3	11,9 ± 2,1	t=-2,196	**0,034**
	Ort. (Min. - Maks.)	10,5 (8 - 16)	12 (7 - 14)			10,5 (7 - 15)	12 (9 - 16)		
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	Ort. ± S. sapma	12,2 ± 3,1	12,7 ± 3,1	t=-0,507	0,615	12,7 ± 3,2	12 ± 2,8	t=0,672	0,506
	Ort. (Min. - Maks.)	13 (7 - 17)	12,5 (8 - 17)			13 (7 - 17)	11,5 (8 - 17)		
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	Ort. ± S. sapma	22,2 ± 3,6	22,8 ± 2,9	t=-0,585	0,562	22,7 ± 3,6	22,1 ± 2,5	t=0,541	0,592
	Ort. (Min. - Maks.)	22,5 (16 - 32)	23,5 (17 - 27)			24 (16 - 32)	21,5 (17 - 26)		
PANSS Total Puanı	Ort. ± S. sapma	45 ± 7	46,5 ± 6,1	t=-0,718	0,477	45,7 ± 7	45,8 ± 6	t=-0,06	0,953
	Ort. (Min. - Maks.)	46 (31 - 55)	48 (34 - 55)			47,5 (31 - 55)	44 (34 - 55)		
WAIS Parça Birleştirme Puanı	Ort. ± S. sapma	24,1 ± 7,2	27,3 ± 6,2	t=-1,523	0,136	24,8 ± 7,2	27,4 ± 6,1	t=-1,142	0,261
	Ort. (Min. - Maks.)	24 (13 - 38)	27 (15 - 40)			24 (13 - 39)	27,5 (16 - 40)		
Sağ N75 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	74 ± 11,5	75,2 ± 10,6	t=-0,336	0,739	73,2 ± 11,3	77,1 ± 10	t=-1,081	0,286
	Ort. (Min. - Maks.)	74,3 (46,4 - 96)	75,9 (53,8 - 96)			73,2 (46,4 - 96)	76,9 (59,4 - 96)		
Sağ P100 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	103 ± 8,5	105,8 ± 8	U=160,5	0,285	102,1 ± 8,4	108,8 ± 6,1	U=94,0	**0,012**
	Ort. (Min. - Maks.)	103 (76,9 - 114)	107 (85 - 118)			103 (76,9 - 114)	110 (98,7 - 118)		
Sağ N145 Latans Değeri	Ort. ± S. sapma	130,8 ± 12,9	135,2 ± 12,7	t=-1,099	0,279	130,4 ± 12,8	137,8 ± 11,9	t=-1,773	0,084
	Ort. (Min. - Maks.)	131,5 (94,4 - 156)	132 (110 - 156,6)			130,5 (94,4 - 156,6)	136,5 (119 - 156)		

t: Bağımsız iki örnek t testi, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Tablo 4.13. Görsel ve işitsel halüsinasyon varlığına göre hasta remisyon VEP parametreleri, PANSS alt ölçek puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının karşılaştırılması

		Remisyon Görsel halüsinasyon				Remisyon İşitsel halüsinasyon			
	Gösterim	Var	Yok	Test istatistiği	p	Var	Yok	Test istatistiği	p
Sol N75 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	73,4 ± 24,3	74,3 ± 12,6	U=183,5	0,655	73,9 ± 21,9	73,8 ± 13,1	U=178,5	0,921
	Ort. (Min. - Maks.)	74,5 (8,4 - 136,2)	74,9 (36,9 - 91,7)			74,5 (8,4 - 136,2)	74,9 (36,9 - 89,3)		
Sol P100 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	106,6 ± 22,1	104,3 ± 8,9	U=192,0	0,828	106 ± 19,4	104,4 ± 10,3	U=161,5	0,560
	Ort. (Min. - Maks.)	106 (75,3 - 188,1)	105,5 (82,7 - 119)			104 (82,7 - 188,1)	107 (75,3 - 119)		
Sol N145 Latans değeri	Ort. ± S. sapma	136,6 ± 23,1	132,4 ± 12,3	U=199,5	0,989	132,5 ± 21,7	138,1 ± 9	U=107,0	**0,033**
	Ort. (Min. - Maks.)	134,4 (115 - 223,8)	133,5 (106 - 149)			128,5 (106 - 223,8)	137,4 (119 - 149)		
Sağ N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	7,5 ± 4,2	7,5 ± 5,3	U=184,0	0,665	6,7 ± 3,2	8,9 ± 6,7	U=153,5	0,419
	Ort. (Min. - Maks.)	6,2 (2,7 - 21,7)	6,1 (2,1 - 24,9)			5,9 (2,7 - 16,5)	6,6 (2,1 - 24,9)		
Sağ P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	9,1 ± 6,1	8,4 ± 4	U=195,5	0,903	7,9 ± 3,6	10,5 ± 6,9	U=146	0,307
	Ort. (Min. - Maks.)	6,7 (4,2 - 30,7)	7,7 (2,6 - 15,7)			6,6 (2,6 - 15,7)	9,7 (3,4 - 30,7)		
Sol N145 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,1 ± 2,7	8,7 ± 5,2	U=193,0	0,850	7,8 ± 2,9	9,5 ± 5,6	U=153,5	0,419
	Ort. (Min. - Maks.)	7,8 (3,4 - 14,4)	8,5 (2,4 - 26,6)			7,8 (2,7 - 14,4)	8,4 (2,4 - 26,6)		
Sol P100 Amplitüd Değeri	Ort. ± S. sapma	8,4 ± 2,9	9 ± 5,3	U=187,0	0,725	8,2 ± 3,5	9,7 ± 5,3	U=163,5	0,600
	Ort. (Min. - Maks.)	7,6 (4,3 - 15,4)	7,2 (3,3 - 20,1)			7,2 (3,3 - 18,5)	8,9 (3,8 - 20,1)		

t: Bağımsız iki örnek t testi, U: Mann-Whitney U test istatistiği

4.8. Korelasyon Analizleri

4.8.1. Hasta Atak Grubunda VEP Parametreleri ile Demografik Değişkenler ve PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.14. Atak grubuna ait korelasyon analizi sonuçları

		Yaş	Hastalık başlangıç yaşı	Tedaviye başlama yaşı	Hastanede yatış sayısı	Hastanede yatış süresi	Panss Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Panss Negatif Belirtiler Ölçeği Puan
Tedaviye başlama yaşı	r	**0,724**	**0,934**					
	p	**0,000**	**0,000**					
Hastanede yatış sayısı	r	0,196	-0,177	-0,307				
	p	0,226	0,275	0,054				
Hastanede yatış süresi	r	0,159	-0,165	-0,252	**0,915**			
	p	0,328	0,310	0,116	**0,000**			
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	r	-0,166	-0,043	0,004	-0,145	-0,153		
	p	0,307	0,794	0,979	0,372	0,346		
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	r	0,019	-0,157	-0,095	0,209	0,245	-0,044	
	p	0,909	0,335	0,558	0,195	0,128	0,786	
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	r	0,022	-0,140	-0,033	0,125	0,148	**0,476**	**0,575**
	p	0,895	0,388	0,837	0,441	0,360	**0,002**	**0,000**
PANSS Total Puanı	r	-0,050	-0,172	-0,059	0,038	0,051	**0,628**	**0,634**
	p	0,758	0,288	0,716	0,815	0,757	**0,000**	**0,000**
WAIS Parça Birleştirme Puanı	r	-0,049	-0,125	-0,180	0,103	-0,074	0,092	-0,017
	p	0,765	0,444	0,265	0,528	0,648	0,571	0,917
Sağ N75 Latans Değeri	r	0,158	0,099	0,068	0,090	0,025	-0,259	0,280
	p	0,329	0,545	0,675	0,581	0,879	0,106	0,080
Sağ P100 Latans Değeri	r	0,278	0,216	0,267	0,132	0,030	**-0,335**	0,048
	p	0,083	0,180	0,096	0,418	0,856	**0,034**	0,767
Sağ N145 Latans Değeri	r	0,194	0,155	0,167	0,200	0,099	-0,247	-0,283
	p	0,230	0,338	0,304	0,216	0,543	0,125	0,077
Sol N75 Latans değeri	r	0,072	0,217	0,170	0,046	-0,052	-0,056	0,078
	p	0,661	0,179	0,294	0,779	0,748	0,729	0,634
Sol P100 Latans değeri	r	-0,082	-0,042	-0,058	0,039	-0,032	**-0,342**	0,214
	p	0,614	0,796	0,721	0,812	0,843	**0,031**	0,184
Sol N145 Latans değeri	r	-0,064	0,130	0,040	0,039	-0,008	-0,299	0,121
	p	0,696	0,423	0,806	0,812	0,963	0,061	0,458
	p	0,911	0,922	0,718	0,921	0,855	0,463	0,733
Sağ N145 Amplitüd Değeri	r	-0,024	0,002	-0,034	0,056	0,009	-0,026	-0,094
	p	0,883	0,989	0,835	0,729	0,958	0,871	0,566
Sağ P100 Amplitüd Değeri	r	-0,102	-0,051	-0,084	-0,120	-0,184	0,047	-0,255
	p	0,532	0,755	0,607	0,460	0,257	0,772	0,113
Sol N145 Amplitüd Değeri	r	-0,098	0,125	0,062	-0,082	-0,045	0,052	-0,125
	p	0,546	0,444	0,702	0,613	0,781	0,750	0,444
Sol P100 Amplitüd Değeri	r	-0,032	0,018	-0,028	0,005	0,030	0,171	-0,104
	p	0,845	0,912	0,864	0,976	0,854	0,290	0,522

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 4.14. Atak grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam)

		Panss Genel Psikopatoloji Puanı	Panss Total Puanı	Wais Parça Birleştirme
PANSS Total Puanı	r	**0,932**		
	p	**0,000**		
WAIS Parça Birleştirme	r	-0,020	0,022	
	p	0,901	0,891	
Sağ N75 Latans Değeri	r	0,096	0,079	-0,065
	p	0,557	0,628	0,689
Sağ P100 Latans Değeri	r	-0,107	-0,132	-0,040
	p	0,511	0,415	0,805
Sağ N145 Latans Değeri	r	-0,277	**-0,318**	0,083
	p	0,083	**0,045**	0,611
Sol N75 latans değeri	r	-0,149	-0,082	-0,059
	p	0,358	0,616	0,718
Sol P100 latans değeri	r	-0,197	-0,124	0,002
	p	0,222	0,445	0,990
Sol N145 latans değeri	r	-0,190	-0,138	0,085
	p	0,241	0,397	0,603
	p	0,175	0,242	0,900
Sağ N145 Amplitüd Değeri	r	-0,205	-0,139	0,231
	p	0,205	0,391	0,151
Sağ P100 Amplitüd Değeri	r	-0,306	-0,215	0,215
	p	0,055	0,182	0,183
Sol N145 Amplitüd Değeri	r	-0,165	-0,110	0,140
	p	0,310	0,498	0,388
Sol P100 Amplitüd Değeri	r	-0,126	-0,009	0,100
	p	0,438	0,955	0,540
	p	0,207	0,169	0,863

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Atak grubunda ki hastaların korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde ; sağ P 100 latans değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır (p=0,034; r=-0,335)

Sağ N145 latans değeri ile PANSS total puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır (p=0,045; r=-0,318).

Sol P 100 latans değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır (p=0,031; r=-0,342). Diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,050).

4.8.2 Remisyon Grubunda ki Hastaların VEP Parametreleri ile Demografik Değişkenler ve PANSS Alt Ölçek Puanları ve WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.15. Remisyon grubuna ait korelasyon analizi sonuçları

		Yaş	Hastalık başlangıç yaşı	Tedaviye başlama yaşı	Hastane yatış sayısı	Hastane yatış süresi	Panss Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	Panss Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	Panss Genel Psikopatoloji Puanı
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	r	**0,321**	0,266	0,220	0,221	0,159			
	p	**0,043**	0,097	0,172	0,171	0,328			
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	r	0,023	-0,033	-0,034	-0,019	-0,031	0,134		
	p	0,887	0,839	0,837	0,907	0,848	0,409		
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	r	-0,018	-0,025	-0,023	0,089	0,077	**0,401**	**0,649**	
	p	0,910	0,880	0,888	0,586	0,636	**0,010**	**0,000**	
PANSS Total Puanı	r	0,064	0,028	0,041	0,065	0,026	**0,544**	**0,778**	**0,923**
	p	0,696	0,863	0,802	0,692	0,873	**0,000**	**0,000**	**0,000**
WAIS Parça Birleştirme Puanı	r	-0,084	0,011	-0,018	-0,087	-0,199	0,023	0,087	0,159
	p	0,606	0,947	0,912	0,594	0,218	0,886	0,594	0,326
Sağ N75 Latans Değeri	r	-0,040	-0,052	-0,093	-0,033	-0,041	-0,113	0,152	-0,072
	p	0,806	0,750	0,566	0,840	0,802	0,486	0,348	0,659
Sağ P100 Latans Değeri	r	**0,293**	0,229	0,192	0,082	0,062	0,004	-0,008	-0,246
	p	**0,066**	0,155	0,236	0,615	0,703	0,979	0,962	0,125
Sağ N145 Latans Değeri	r	**0,341**	0,202	0,244	0,043	0,067	0,237	0,010	-0,037
	p	**0,031**	0,212	0,130	0,792	0,682	0,141	0,952	0,822
Sol N75 Latans Değeri	r	-0,067	-0,210	-0,266	0,209	0,200	-0,177	0,139	-0,073
	p	0,681	0,193	0,097	0,195	0,216	0,275	0,394	0,655
Sol P100 Latans Değeri	r	0,038	-0,066	-0,046	0,172	0,229	-0,034	0,080	-0,112
	p	0,818	0,686	0,778	0,289	0,155	0,834	0,625	0,490
Sol N145 Latans Değeri	r	0,247	0,202	0,229	0,113	0,172	0,284	0,053	0,007
	p	0,124	0,210	0,155	0,486	0,289	0,075	0,744	0,966
	p	0,075	0,078	0,089	0,664	0,931	0,174	0,957	0,498
Sağ N145 Amplitüd Değeri	r	0,096	0,102	0,123	0,150	0,233	**0,576**	0,158	**0,448**
	p	0,554	0,531	0,451	0,355	0,148	**0,000**	0,331	**0,004**
Sağ P100 Amplitüd Değeri	r	0,028	0,139	0,040	0,165	0,184	**0,419**	0,264	**0,469**
	p	0,863	0,391	0,808	0,310	0,257	**0,007**	0,099	**0,002**
Sol N145 Amplitüd Değeri	r	0,172	0,172	0,141	0,186	0,232	**0,427**	0,099	**0,313**
	p	0,289	0,290	0,386	0,251	0,150	**0,006**	0,544	**0,049**
Sol P100 Amplitüd Değeri	r	0,003	-0,045	-0,077	0,124	0,152	0,227	-0,035	0,213
	p	0,985	0,782	0,638	0,446	0,349	0,159	0,831	0,187
	p	0,674	0,723	0,639	0,924	0,514	0,663	0,360	0,696

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 4.15. Remisyon grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam)

		PANSS Total Puanı	WAIS Parça Birleştirme Puanı
WAIS Parça Birleştirme Puanı	r	0,133	
	p	0,413	
Sağ N75 Latans Değeri	r	-0,023	-0,209
	p	0,888	0,196
Sağ P100 Latans Değeri	r	-0,166	0,019
	p	0,306	0,907
Sağ N145 Latans Değeri	r	0,022	0,008
	p	0,895	0,960
Sol N75 Latans Değeri	r	-0,069	-0,251
	p	0,674	0,118
Sol P100 Latans Değeri	r	-0,047	-0,200
	p	0,774	0,216
Sol N145 Latans Değeri	r	0,070	-0,157
	p	0,667	0,332
Sağ N145 Amplitüd Değeri	p	0,461	0,497
	r	**0,490**	-0,011
	p	**0,001**	0,946
Sağ P100 Amplitüd Değeri	r	**0,477**	0,183
	p	**0,002**	0,257
Sol N145 Amplitüd Değeri	r	0,292	0,001
	p	0,067	0,994
Sol P100 Amplitüd Değeri	r	0,166	0,013
	p	0,306	0,938
	p	0,590	0,840

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Tablo 4.15'de ki remisyon grubunda ki hastaların korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde;

Sağ N 145 amplitüd değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p<0,001$ $r=0,576$). Sağ N 145 amplitüd ile PANSS genel psikopatoloji puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,004$; $r=0,448$). Sağ N 145 amplitüd ile PANSS total puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,001$; $r=0,49$).

Sağ P 100 amplitüd değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,007$; $r=0,419$). Sağ P 100 amplitüd değeri ile PANSS genel psikopatoloji puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,002$; $r=0,469$). Sağ P 100 amplitüd değeri ile PANSS total puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,002$; $r=0,477$).

Sol N 145 amplitüd değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($p=0,006$; $r=0,427$). Sol N 145 amplitüd değeri ile PANSS genel psikopatoloji puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($p=0,049$; $r=0,313$). Diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,050$).

4.8.3. Sağlıklı Kontrol Grubunda VEP Parametreleri ile WAIS Parça Birleştirme Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.16. Kontrol grubuna ait korelasyon analizi sonuçları

		Yaş	WAIS Parça Birleştirme Puanı
WAIS Parça Birleştirme Puanı	r	-0,155	
	p	0,339	
Sağ N75 Latans Değeri	r	-0,186	0,195
	p	0,250	0,229
Sağ P100 Latans Değeri	r	-0,245	**0,386**
	p	0,127	**0,014**
Sağ N145 Latans Değeri	r	-0,158	0,238
	p	0,330	0,140
Sol N75 Latans Değeri	r	0,140	-0,214
	p	0,390	0,185
Sol P100 Latans Değeri	r	-0,156	-0,062
	p	0,338	0,702
Sol N145 Latans Değeri	r	-0,104	-0,060
	p	0,524	0,711
	p	0,684	**0,038**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 4.16. Kontrol grubuna ait korelasyon analizi sonuçları (devam)

		Yaş	WAIS Parça Birleştirme Puanı
Sağ N145 Amplitüd Değeri	r	0,037	-0,262
	p	0,821	0,103
Sağ P100 Amplitüd Değeri	r	-0,004	-0,028
	p	0,983	0,865
Sol N145 Amplitüd Değeri	r	0,157	-0,150
	p	0,333	0,356
Sol P100 Amplitüd Değeri	r	-0,106	-0,208
	p	0,513	0,197
	p	0,260	0,622

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tablo 4.16'da ki sağlıklı kontrol grubuna ait korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde; sağ P100 latans değeri ile WAIS parça birleştirme puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (p=0,014; r=0,386). Diğer parametrelerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,050).

4.9. İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları:

4.9.1. Atak Döneminde Hastalığa Etki Eden Risk Faktörlerin Lojistik Regresyon İle İncelenmesi

Tablo 4.17. Atak grubuna etki eden bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Beta	**S. hata**	**OR (%95 CI)**	**p**	**DSO**
PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanı	0,906	0,302	2,476 (1,371 - 4,471)	**0,003**	97,5
PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puan	1,041	0,352	2,831 (1,42 - 5,643)	**0,003**	90,0
PANSS Genel Psikopatoloji Puanı	1,171	0,733	3,224 (0,767 - 13,55)	0,110	98,8
WAIS Parça Birleştirme Puanı	-0,127	0,036	0,881 (0,82 - 0,946)	**<0,001**	71,3

Hastaların atak grubunda olmasına etki eden bağımsız değişkenler univariate model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. Univariate analiz sonucunda WAIS parça birleştirme puanı bağımsız değişken olarak elde edilmiştir ve WAIS parça birleştirme puanının artması atak grubunda olmayı 0,881 kat azaltmaktadır. PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanının artması atak grubunda olmayı 2,476 ve PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği Puanının artması atak grubunda olmayı 2,831 kat artırmaktadır. Diğer bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlı elde edilememiştir (p>0,050).

Tablo 4.18. Atak döneminde hastalığa etki eden risk faktörlerin lojistik regresyon ile incelenmesi

	Univariate					Multivariate				
	Beta	S.hata	OR (%95 CI)	p	DSO	Beta	S.hata	OR (%95 CI)	p	DSO
Atak WAIS Parça Birleştirme Puanı	-0,287	0,061	0,75 (0,666 - 0,846)	**<0,001**	83,8	-0,386	0,095	0,68 (0,564 - 0,819)	**<0,001**	91,3
Atak Sağ P100 Latans Değeri	0,021	0,024	1,021 (0,974 - 1,071)	0,389	56,3	0,216	0,097	1,242 (1,026 - 1,503)	**0,026**	

DSO: Doğru sınıflandırma oranı, Multivariate analizinde bağımsız değişkenler modele Backward: Wald yöntemi ile dahil edilmiştir.

Atak döneminde hasta grubuna etki eden bağımsız risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. Univariate analiz sonucunda wais parça birleştirme puanı bağımsız risk faktörü olarak elde edilmiştir WAIS parça birleştirme puanı artması hastalık riskini 0,75 kat azaltmaktadır (Beta=-0,287, OR=0,75, P<0,001). Multivariate analiz sonucuna göre WAIS parça birleştirme puanının artması hastalık riskini 0,68 kat azaltmaktadır (Beta=-0,386, OR=0,68, p<0,001). Sağ P100 latans değerinin artması hastalık riskini 1,242 kat artırmaktadır (Beta=+0,216, OR=1,242, p<0,05).Diğer bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlı elde edilememiştir (p>0,050).

4.9.2. Remisyon Döneminde Hastalığa Etki Eden Risk Faktörlerin Lojistik Regresyon İle İncelenmesi

Tablo 4.19. Remisyon döneminde hastalığa etki eden risk faktörlerin lojistik regresyon ile incelenmesi

	Univariate					Multivariate				
	Beta	S.hata	OR (%95 CI)	p	DSO	Beta	S.hata	OR (%95 CI)	p	DSO
Remsiyon WAIS parça birleştirme Puanı	-0,161	0,045	0,852 (0,779 - 0,931)	**<0,001**	76,3	-0,218	0,059	0,804 (0,716 - 0,903)	**<0,001**	81,3
Remisyon Sağ P100 Latans değeri	-0,011	0,027	0,989 (0,937 - 1,043)	0,676	50,0	0,151	0,068	1,163 (1,017 - 1,329)	**0,027**	
Remisyon Sol N75 Latans Değeri	-0,014	0,016	0,986 (0,955 - 1,019)	0,402	53,8	-0,091	0,043	0,913 (0,84 - 0,993)	**0,035**	

DSO: Doğru sınıflandırma oranı, Multivariate analizinde bağımsız değişkenler modele Backward: Wald yöntemi ile dahil edilmiştir.

Remisyon döneminde hastalığa etki eden bağımsız risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. Univariate analiz sonucunda WAIS parça birleştirme puanı bağımsız risk faktörü olarak elde edilmiştir ve waıs parça birleştirme puanının artması remisyon döneminde hasta olma riskini 0,852 kat azaltmaktadır (Beta=-0,161,OR=0,852, <0,001). Multivariate analiz sonucuna göre WAIS parça birleştirme puanının artması hastalık riskini 0,804 kat azaltmaktadır (Beta=-0,218, OR=0,804, <0,001) . P100 latans değerinin artması hastalık riskini 1,163 kat arttırmaktadır (Beta= +0,151, OR=1,163, p<0,05). Sol N75 latans değerinin artması hastalık riskini 0,913 kat azaltmaktadır (Beta=-0,091, OR=0,913, p<0,05). Diğer bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlı elde edilememiştir (p>0,050).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında psikotik alevlenme ve remisyon (en az 8 haftalık) dönemlerinde, sağlıklı kontrollerde, görsel uyarılmış potansiyel ve görsel motor koordinasyonun karşılaştırılması ve bulguların hastalardaki klinik belirtilerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 40 şizofreni hastası ve hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 40 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmamızda öncelikle şizofreni hastalarıyla kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldı.

Çalışma sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanabilmesi ve genellenebilirliği açısından örneklem grubunun benzer özelliklere sahip oluşunun önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle benzer sosyodemografik özelliklere sahip olarak alınan hasta ve sağlıklı grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 32,5' i kadın, % 67,5 i erkek olup hastalığın erkeklerde daha fazla görüldüğü saptandı. Cinsiyet farklılıkları ile ilgili olarak yapılan yaygınlık araştırmalarını inceleyen sistematik gözden geçirme araştırmaları sonucunda erkek: kadın oranının 1.4: 1,2 olduğu ve erkeklerin kadınlara göre şizofreni geliştirmesi için risk oranının 1.42 olduğu bulunmuştur (50). Çalışmamızda erkek hasta oranının kadınlara göre daha fazla olması literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bu farklılığın hormonal degisikliklere bağlı olabileceği, kadınlarda östrojenin antidopaminerjik etkisi nedeniyle şizofreniye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (192, 193).

Çalışmaya alınan hastaların % 42,5' i ilköğretim mezunu (8 yıla kadar), %35 ' i lise mezunu, % 9'u ise yükseköğretim mezunuydu. Soygür ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının %58,3'ünün ilkokul mezunu, %10,83 'ünün ortaokul mezunu, %21,66' sının lise mezunu, %3,33' ünün yükseköğretim mezunu olduğu gözlenmiştir(194). Kırıkkale de yapılan ve toplum ruh sağlığı merkezinde takip edilmekte olan şizofreni hastalarının değerlendirildiği çalışmada hastaların %42,9

‘unun ilköğretim, %32,1’inin lise ve %3,6’ sının yükseköğretim mezunu olduğu saptanmıştır(195). Çalışmamızın sonuçları bu konuda yapılan önceki çalışmalardan ede edilen verilerle uyumlu olup, şizofreni hastalarının eğitim düzeyi toplum ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Kohort çalışmalarında erişkin dönemde şizofrenisi olan çocukların ergenlik öncesi gelişim(sözel ve görsel bilgi, yargılama ve kavramsallaştırmada) birtakım defisitlerinin olduğu, bilişsel yetilerinin (işlemleme hızı,dikkat,işlem belleği ve görsel-uzamsal sorun çözme) gelişme hızının sağlıklı kontrollere göre daha yavaş olduğu saptanmıştır(196). Hastalarda ki eğitim düzeyinin düşük olmasının, nörogelişimsel eksiklikler ve hastalığın algı, yönelim, dikkat ve odaklanma gibi bilişsel yetilerde bozulmaya yol açması nedeniyle olabileceği düşünülebilir.

Gruplara göre medeni durumların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hasta grubunun %72,5’i bekarken sağlıklı grubunun %52,5’i evli ya da beraber yaşamakta olup hasta grubunda bekar olma oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hastaların % 20 ‘sinin evli, % 72,5 ‘inin bekar, %7,5’ inin ise boşanmış olduğu gözlenmiştir. Bu sonucun literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmüş olup literatüre bakıldığında şizofreni hastalarının evlilik oranlarının toplum ortalamasının altında olduğu, şizofreni hastalarında bekar olma ve boşanma oranlarının topluma göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(197, 198). Şizofreni tanılı hastalarda hiç evlenmemiş olmak en sık görülen medeni durum olup, boşanmış ve ayrı yaşıyor olma durumlarının da arttığı gösterilmiştir (199). Bu sonuçlar şizofreni hastalarının hastalıkları nedeniyle sosyal yaşama katılımda zorlanma, ikili ilişkilerde kısıtlılıklar, öz güven eksikliği, damgalanmaya maruz kalma, aile kurma ve ilişkiyi devam ettirmekte güçlük yaşamalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmaya alınan hasta grubunun %55’ i il merkezinde yaşarken sağlıklı grubunun %90’nı il merkezinde yaşamaktadır. Gruplara göre yaşanılan yerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Hasta grubunun %17,5’ inin köyde, %2,5’ inin kasabada, %25’ inin ilçede %55’ inin il merkezinde yaşadığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun %90’ nının il merkezinde, %10’ unun ilçede yaşadığı gözlenmiştir. Hasta grubu içerisinde yaşanılan yer karşılaştırıldığında en yüksek oranın il merkezinde olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda şizofreninin

görülme sıklığının kentsel yerleşim yerlerinde kırsal yerleşim yerlerine göre daha yüksek olduğu ve ekonomik duruma ilişkin olarak gelişmiş ülkelerde hem şizofreninin insidansının hem de prevalansının gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Çalışmamızın hastaların yaşadıkları yerle ilgili bulguları literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir.

Hasta grubunun %52,5'i çalışmıyor / işsiz/ malulen emekli iken sağlıklı grubun %90'nı düzenli gelir getiren bir işte çalıştığı saptanmıştır. Gruplara göre çalışma durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Şizofreni hastalarında mesleki işlevselliği araştıran bir çalışmada da hastaların %64'ünün herhangi bir işte çalışmadığı görülmüştür (200). Bizim çalışmamızda da hastalığı nedeniyle çalışmayan ve işsiz olan hastaların oranı daha yüksekti ve sonuçların literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü. Bu sonuçlar şizofreninin mesleki işlevselliği bozan, yeti yitimine neden olan bir hastalık olmasından kaynaklanabilmektedir. Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar şizofreni akut alevlenme ile hastanede yatan ve çoğunlukla sık ve çoklu hastane yatışı olan, genel işlevselliği bozulmuş olan hastalardır. Diğer nedenler arasında iş verenlerin şizofreni tanılı hastalar ile çalışmak istememesi, damgalama ve hastalık sebebiyle düşük maaşa çalıştırma yer almaktadır(201).

Gruplara göre ekonomik düzeyinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Hasta grubunun %45'inin ekonomik düzeyi orta düzeyken sağlıklı grubunun %52,5'inin ekonomik düzeyi orta olarak saptanmıştır. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde hastaların %25 'i düşük gelir düzeyine (<1500 tl/ay), % 45'i orta gelir düzeyine (1500-2500 tl/ay), %30' u ise yüksek gelir düzeyine (>2500 tl/ay) sahipti. Sağlıklı grupta ise yüksek gelir düzeyi % 47,5, orta gelir düzeyi oranı ise %52,5 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde şizofreni görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç iki farklı yaklaşımla açıklanmaya çalışılmıştır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde enfeksiyonlar, doğum öncesi bakım yetersizliği gibi bazı olumsuz koşulların kişileri şizofreniye yatkın hale getirdiği ve genetik olarak şizofreniye yatkınlık genleri taşıyan aile bireylerinde kuşaklar boyunca alt sınıflara doğru kayma olabileceği şeklinde görüşlerle aydınlatılmaya

çalışılmıştır(202). Bizim çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu şekilde hastaların çoğunluğu düşük ve orta sosyoekonomik düzeydeydi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında çocuk sayısının ortancaları arasında fark olduğu saptanmış olup hasta grubunun çocuk sayısı ortancası 0 iken sağlıklı grubunun çocuk sayısı ortancası 1 olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunun (%81,3) çocuğunun olmadığı, %13,8'inin 1 çocuğunun, %5'inin 2 veya daha fazla çocuğu olduğu gösterilmiştir (203). Hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olarak şizofreni hastalarının evlenmekte zorluk yaşamaları ya da hastalık sebebiyle evliliği yürütmedeki güçlükler çocuk sahibi olma oranını düşürüyor olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 35,3 ± 10,5 yıldı. Hastalık başlangıç yaşı 25,7 ± 8,8, tedaviye başlama yaşı 27,8 ± 10,1, hastanede yatış sayısı 3,7 ± 3,2, hastanede yatış süresi 155,2 ± 191,4 gün olarak saptandı. Yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşları 39.2±11.7 yıl, hastanede yatış sayısı 3.4±4.3, hastanede yatış süresi 94.5±128.1 gün olarak bildirilmiş olup diğer bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 33,8±10,6 yıl, hastalık başlangıç yaşı 22,1±7,0 yıl, hastalık süresi 11,7±8,5 yıl olarak saptanmıştır(204, 205). Hastaların hastanede yatış süresi literatürde belirtilen sürelerden daha uzun olarak saptanmış olup bunun çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların tedavi uyumsuzluğu ya da başka nedenlerle daha sık atak geçiren ve çoklu hastane yatışı olan hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastaların yaş ortalaması, hastalık başlangıç yaşı ve hastanede yatış sayısı değişkenleri açısından çalışma sonuçlarımızın literatür bulgularıyla benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza alınan hastaların % 15’ inin EKT tedavisi aldığı ve uuygulanan EKT seans ortalamasının 8,1 ± 3,6 adet olduğu saptandı. Yapılan bir çalışmada EKT uygulamalarının tanılara göre dağılımı: % 72,6 majör depresif bozukluk, % 11 bipolar affektif bozukluk (mani ve depresyon), % 2 şizoaffektif bozukluk, % 0,9 şizofreni ve % 13,5 diğer bozukluklardır. Aynı çalışmada EKT' nin çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmış hastalıkların tedavisinde (majör depresyon, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk ve şizofreni) uygulanma oranı % 86,5 bulunmuştur(206). Başka bir çalışmada şizofreni hastaları da dahil olmak üzere tüm olgularda uygulanan ortalama

EKT seans sayısı 7 ± 2.4 olarak saptanmıştır(207). Uygulanan ortalama EKT seans sayısı önceki çalışmalarla benzer olup, çalışmamızda elde edilen EKT uygulama yüzdesinin fazla olmasının nedeninin çalışmamızın örneklem büyüklüğünün diğer çalışmalara göre daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Gruplara göre ailede psikiyatrik hastalık varlığının dağılımları değerlendirildiğinde hasta grubunun %35'inin ve sağlıklı grubun %10' unun ailesinde psikiyatrik hastalık vardır. Hasta grubun ailesinde ki psikiyatrik hastalık oranı sağlıklı kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Hasta grubunun %20'sinin ailesinde şizofreni varken sağlıklı kontrol grubunun ailelerinde şizofreniye rastlanmamıştır. Giriş bölümünde de bahsedildiği gibi şizofreni tanılı hastaları inceleyen aile çalışmalarında hasta kişiyle biyolojik akrabalık ne kadar yakınsa hastalık riskinin o kadar arttığı gösterilmiştir (61). Yaşam boyu şizofreni riski normal populasyondaki orandan farklı olarak şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık % 10' a, şizofreni hastalarının çift yumurta ikizlerinde %12-18 gibi bir orana, tek yumurta ikizlerinde ise % 40'ın üzerine çıkmaktadır. Ebeveynlerden biri hasta ise risk %12,5-13,8 olup her iki ebeveyninde de şizofreni olanlarda risk % 48'e kadar yükselmektedir (1, 58). Hasta grubunun ailelelerinde psikiyatrik hastalık, özellikle de şizofreni oranının yüksek saptanması bulguların literatür verileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Gruplara göre özkıyım öyküsünün dağılımları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Hasta grubunun %15' inde öz yıkım öyküsü varken sağlıklı kontrol grubunda öz yıkım öyküsü yoktur. Giriş bölümünde de bahsedildiği gibi şizofreni hastalarında ki özkıyım oranı sağlıklı popülasyona göre 20 kat daha fazladır (57). Çalışmamızda elde edilen bulgular literatür verilerini destekler niteliktedir.

Gruplar arasında sigara, alkol ve madde kullanım durumları değerlendirildiğinde hasta grubunda hastaların % 47,5 'inin, sağlıklı kontrol grubun ise % 50'sinin sigara kullanmakta olduğu saptanmış olup gruplara göre sigara kullanımının dağılımları arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının, normal populasyona göre daha sık o sigara kullandığı ve daha fazla miktarda sigara tükettiği gösterilmiştir(208). Alkol kullanımı

ile ilgili yapılan bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında toplum ortalamasından 3 kat daha fazla alkol kullanım bozukluğu olduğu saptanmıştır (209). Türkiye' de yapılan bir çalışmada ise şizofreni tanılı hastalarda alkol kullanım bozukluğu oranı %7 olarak bildirilmiştir (184). Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak hasta ve sağlıklı kontrol grubunda alkol ve madde kullanımına rastlanmamıştır. Alkol kullanımının hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda saptanmamış olmasının birtakım dini ve kültürel özelliklere veya yetersiz bildirime bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Andreasen tarafından anımlanan şizofreni remisyon kriterlerinde hastaların PANSS pozitif belirtiler ölçeği P1 (sanrılar), P2 (düşünce dağınıklığı), P3 (varsanılar), negatif belirtiler ölçeği N1 (duygulanımda küntleşme), N4 (pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme), N6 (konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı), genel psikopatoloji ölçeği ölçeği G5 (manyerizm ve vücut duruşu), G9 (olağandışı düşünce içeriği) maddelerinden 3 ya da 3 ün altında puan almaları gerekmektedir. Çalışmamızda hastaların atak ve remisyon döneminde ki PANSS ölçek puanları değerlerildiğinde, remisyon döneminde ki ölçek puanlarının atak dönemindeki puanlarından düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu hastaların remisyona girdiklerini destekler nitelikte bir bulgudur.

Şizofreni, halüsinasyon, sanrılar, düşünce bozukluğu, sosyal geri çekilme ve duygusal küntleşmeyi içeren bir çok farklı semptomla karakterize önemli bir zihinsel bozukluktur (210). Şizofreni hastalarının dikkat, dil ve hafıza dahil olmak üzere çeşitli bilişsel ve nöropsikolojik eksiklikler sergilediği iyi bilinmektedir (211). Şizofreninin nörobiyolojik kökenlerini sorgulayan araştırmaların umut verici bulgularına rağmen, klinik tanısı halihazırda psikopatolojik ve davranışsal belirtilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Şizofreniye karşı artan yatkınlığı gösteren kesin biyobelirteçler henüz tam olarak mevcut değildir. Bu nörobiyolojik temelleri araştıran çalışmaların en önemli eksikliklerinden biri, grup sonuçlarının bireysel düzeyde tanısal özgüllük ve duyarlılığa izin vermemesidir. Görsel bilgi işleme defisitleri, şizofrenide en sık bildirilen nörofizyolojik bozukluklardan birini göstermektedir (35, 162, 164, 212-215). Bununla birlikte, görsel bilgi işlemenin VEP ile değerlendirilmesi henüz şizofreni tanısı için rutin olarak kullanılmamaktadır. VEP anormalliklerinin şizofreni tanılı hastalarda oldukça tutarlı bir bulgu olduğu ve erken duyusal işlemenin

elektrofizyolojik belirteçlerinin hastalık için özellik belirteçleri olarak ve potansiyel tanısal ölçütler olarak geliştirme için yararlı olabileceği öne sürülmüştür(216).

Şizofrenide elektrofizyoloji çalışmalarda üzerinde en fazla çalışılan dalga P 300 olmuştur. Şizofreninin tipik nörobiyolojik özelliklerinden biri, kafa derisinden kaydedilen olayla ilişkili potansiyelin (ERP) işitsel P300 bileşeninin genliğindeki azalmadır (217-219). Yapılan analizlerde P300'ün genellikle negatif belirtilerle ve daha az sıklıkla da pozitif belirtilerle değiştiği gösterilmiştir (219-222). Yapılan bir çalışmada PANSS Negatif semptom puanı P 300 arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (223). P300' ün, genellikle hastalık süresi daha uzun olan hastalarda amplitüd olarak daha küçük ve latans süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (224). Uzunlamasına analizlerde, P300 amplitüdünün, ilaç kullanımından bağımsız olarak pozitif belirilerin şiddetindeki dalgalanmalara ve kalıcı negatif belirti şiddetine duyarlı olduğu gözlenmiştir (224). P300 amplitüd azalmasının ayrıca hastalığın biyolojik bir özelliğini temsil ettiği ve şizofreni tanılı hastalarda bile daha küçük olduğu saptanmıştır (225). Hastaların semptomları tamamen düzeldiğinde P300 amplitüd azalması devam ederse, P300 hastalığın bir endofenotipi olabilir ve ayrıca şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece yakınlarında da işitsel P300'ün azalmış olduğu gösterilmiştir (226). Ayrıca tutarlı işitsel P300 amplitüd azalmaları da majör depresyon ile ilişkilendirilmiştir ve etkili psikofarmakolojik tedavi sonrasında normale döndüğü gösterilmiştir (227-229). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda P300 azalmasının manik psikozda da görüldüğü, ancak bunun kafa derisi dağılımının şizofreniden daha farklı olduğu saptanmıştır (230). İşitsel P300 genlik azalmasının şizofreniye has olmadığı, Alzheimer hastalığı olanlarda ve alkolizm için yüksek risk taşıyan erkeklerde de azalmış olduğu gösterilmiştir(231-234).

Şizofrenide görsel P300' e nazaran işitsel P300' ün çoğunlukla seçici olarak veya daha ciddi bir şekilde bozulması ilginç bir bulgu olup görsel P300'ün aksine, işitsel P300, ilaç kullanımından ve klinik belirtilerden nispeten bağımsız görünmektedir (220, 224, 227, 235, 236). Bu bulgular şizofrenide, görsel P300 'ün hastanın halihazırda ki klinik durumunu gösteren bir durum belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüş, oysa işitsel P300 en azından kısmen, kalıcı, potansiyel olarak genetik olarak geçen nedensel bir patofizyolojik faktör veya süreci

yansıtan bir yatkınlığı veya özellik belirteci olabileceği düşünülmüştür (224, 235, 236). İşitsel P300 amplitüdünün şizofrenide hastalık süresi ile ilişkili olduğu ve işitsel P300 'ün şizofrenide hastalık başlangıcında var olan ve hastalığın uzun süreli seyri boyunca süreklilik gösteren temel bir patofizyolojik süreci yansıttığı gösterilmiştir(237, 238). P300 ile ilgili elde dilen bu veriler, şizofreni patofizyolojisinin, şizofreni hastalarının en azından bir alt bölümünde hastalığın gidişi süresince devam eden ilerleyici veya nörodejeneratif bir prosesi içerdiği hipotezi ile uyumludur (238-240).

Yapılan çalışmalarda ki son nöropsikolojik bulgular, şizofreni hastalarında gözlenen işitsel halüsinasyonların dikkat bozukluklarından kaynaklandığını göstermektedir(241, 242). Olayla ilgili potansiyeller (ERP'ler), beyinle davranış arasında ki ilişkiyi değerlendirmek için önemli bir araçtır (243, 244). İşitsel P300, uyarandan yaklaşık 300 ms sonra oluşan bir hedef tespit görevine cevaben üretilen geç bir bilişsel ERP komponentidir. P300 ün latansı sınıflandırma hızını yansıtırken, genliği, bellek güncellemesi devreye girdiğinde dikkat kaynağının yerleşimini gösterir (245-247). Şizofrenide, P300 amplitüdünün uzun süredir sağlıklı populasyondan daha düşük olduğu bilinirken, P300 latansının uzaması tutarlı bir şekilde gösterilmemiştir(218, 222). Bu bulgular, P300 amplütüdünün şizofreninin bilişsel bozukluklarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (248). Yapılan çalışmalarda klozapin tedavisi alan hastalarda P300 amplitüdünde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (249). Klozapinle ilgili nöropsikolojik çalışmalar, ilacın sözel akıcılığı, yürütücü işlevi, çalışma belleğini ve dikkati geliştirdiğiyle ilgili bulgular sağlamıştır(250-252).

Yapılan bir çalışmada işitsel halüsinasyonu olan hastaların sağlıklı kontrollere ve remisyon dönemlerine kıyasla daha düşük P300 amplitüdüne sahip oldukları gösterilmiştir(248). P300 amplitüdündeki düşüşün gri madde anormalliklerini gösterdiği düşünülmektedir(218, 222, 253, 254).

P300 saptanan değişiklikler, işitsel halüsinasyonların, hem sol temporoparietal alanı hem de sol prefrontal alanı etkileyen, dikkat dağılımının bozulmasıyla ilişkili olduğunu gösterebileceği düşünülmektedir(248).

Bir çalışmada P300 latansının uzamasıyla ile ilgili olarak, hem hasta grubunun ölçümleri içinde hem de hasta ve sağlıklı gruplar arasında herhangi önemli farklılıklar saptanmamıştır(248). Şizofreni tanılı hastalarda bazı çalışmalarda işitsel P300 latans uzaması bildirilmişse de,P300 latansında herhangi bir değişiklik saptanmayan çalışmalar da vardır(222, 255). Bu tutarsız sonuçların deneklere ve / veya testlerin heterojenitesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, P300 latans uzaması normal yaşlanma ve yaşlılık bunaması ile ilişkilendirilmiştir, bu bulguda bilişsel işlem hızının yavaşladığını göstermektedir(256).

P300 pikinin amplitüdünün, dikkat kaynaklarının tahsisinini, yeni uyaranları kaydetmek için gerekli olan bilişsel işlemeyi veya çalışma belleğindeki temsillerin güncellenmesini gösterdiği ve P300' ün latansının yeni uyaranların işlenme hızını gösterdiği düşünülmektedir (257-259). Bir çok araştırmada, P300 psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda zihinsel işleyişi incelemek için kullanılmıştır. Örneğin, P300, ergenlik öncesi dönem ve erken ergenlik çağındaki çocuklarda alkol bağımlılığı geliştirme riskini ve çocukluktan yetişkinlik dönemine kadar bilişsel fonksiyonları belirlemek için kullanılmıştır (260, 261) .P300 amplütüdün düşüklüğü şizofreni tanılı hastalarda dikkat ve bilgi işleme sürecindeki bozulmayı göstermektedir(262). Şizofrenide bilişsel süreçlerin etkinliğini ve hızını gösteren P300 latansının uzaması da sık olarak gösterilmiştir (263). Yapılan ikiz çalışmalarında %50-70 oranında genetik geçiş özelliği olan P300 amplitüdünün şizofreni tanılı bireylerin kardeş ve çocuklarında da azalma gösterdiği saptanmıştır. Alzheimer demansı, alkol bağımlılığı, bipolar affektif bozukluk ve majör depresif bozukluk ve şizotipal kişilik bozukluğu ulunan bireylerde de P300 amplütüdünde azalma olduğu gösterilmiştir(264-266)

Uyarılmış poyansiyellerde biri olan VEP' in tipik olarak 75 ile 110 ms arasında değişim gösteren tepe gecikme süresine sahip olan P1 (P100) bileşenin, erken görsel duyusal işlemenin bir indeksi olduğu varsayılmaktadır (181). Topografik olarak orta hat ve lateral oksipital saçlı deri bölgelerinde dağılım göstermektedir ve yaygın olarak ekstrastriat görme alanları tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (267, 268). P100, geçici olarak sunulan görsel uyaranlara karşı kafa derisi tarafından kaydedilebilen erken bir tepkidir, uyaran başlangıcını takiben ~100 ms'de zirve yapar ve hem dorsal hem de ventral görsel akımlarda birden fazla jeneratörden kaynaklandığı gösterilmiştir

(118, 181, 269-271). P100, bireyler arasında tutarlı bir şekilde saptanabilmekte ve yalnızca birkaç dakika içinde non-invaziv olarak basitçe ve hızlı bir şekilde ölçülebilmektedir(272). Otomatik temel duyusal işlemeyi gösterdiği için, P100 çok farklı görevler esnasında ölçülebilir ve motivasyon sorunlarına duyarlı değildir. Şizofreni hastalarında tutarlı bir şekilde gösterilmiş olup olguların büyük bir kısmında, hastalardaki P100 genliğinin sağlıklı kontrol grubunda görülen değerlerin yarısından daha az olduğu bulunmuştur. Daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda benzer bir defisit psikotik olmayan birinci derece akrabalarda da tanımlanmıştır(164).

Şizofrenide bilgi işleme çalışmaları genellikle geçici uyaranlara olayla ilişkili beyin reaksiyonlarının ölçümlerine dayanır. Bu literatürlerdeki baskın bulgular şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol gruplarına göre daha geç ve daha küçük olayla ilişkili yanıtlara sahip olmasıdır (273-276). Genlik etkisi, uzun (yani> 3 s) uyarıcı aralıklarının ardından gelen daha düşük frekanslı yanıtlarda (teta ve alfa aralıklarında) özellikle belirgindir(277-279).

Geçici uyaranlara ortalama olayla ilişkili beyin tepkilerinin gecikme süresi ve büyüklüğü, hem fazik sinir ateşlemesindeki uyaranla uyarılan değişikliklerin hem de arka plan EEG etkinliğindeki uyarıcı kaynaklı değişikliklerin işlevleridir (280, 281). İlk olarak, muhtemelen bir uyarana cevap olarak ne kadar fazla nöron aktive edilirse ve / veya faz ilişkilerinin kesinliği arttıkça, uyarılmış cevabın gücü de o kadar büyük olmalıdır (282, 283). Şizofreni tanılı hastaların nöral topluluklarının geçici uyaranlara ne ölçüde etkin cevap verdiği bilinmemektedir. Bunun yanında, geçici bir uyaranla ilişkili ateşlenen nöronlar arasındaki uyarıcı kuvvet ve / veya koordinasyonun şizofrenide yeterli olmadığını varsaymak mantıklı görünmektedir(284, 285). İkinci olarak, uyaran öncesi teta aktivitesi miktarı ile geçici olayla ilişkili cevapların yavaş dalga bileşenlerinin büyüklüğü arasında ters yönde bir ilişki vardır (286). Şizofreni tanılı hastalar, hem dinlenme sırasında hem de uyaran verildiğinde normalden daha düşük frekanslı EEG aktivitesi gösterirler (287, 288). Uyaranla uyarılmakta olan sinir ateşlemesindeki farklılıkların yerine arka plan beyin aktivitesindeki farklılıkların, şizofreni ile normal olayla ilişkili yanıt genliği farklılıklarını kısmen açıkladığı olasılığı, mevcut veriler göz önünde bulundurulduğunda reddedilemez (289).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, korteksin prefrontal korteks ve hipokampus, medial temporal bölgeler gibi üst düzey kortikal alanlarında gözlenen disfonksiyona büyük bir vurgu yapılmıştır (290, 291). Elektrofizyolojik çalışmalar büyük oranda, bilişsel görevler sırasında görülen P300 açıkları gibi geç işlem kusurlarına yönelik sonuçlara odaklanmışlardır. Bunun yanında son dönemlerde, şizofreni tanılı hastaların işitsel sistemlerinde duyusal işlemenin çok erken fazlarındaki eksiklikler olduğu gösterilmiştir (279, 292).

Şizofreni tanılı hastaların görme sistemindeki erken duyu işlemleme defisitleri olduğunu düşünmek için yeterli neden vardır. Örneğin, şizofreni hastaları, hareket algılama, hız ayrımı, tutarlı hareket, uzamsal lokalizasyon, geriye doğru maskeleme ve parlaklık kontrast yargıları gibi işlevlerde belirgin defisitler göstermişlerdir(175, 293-296). Bahsedilen tüm bu işlevlerin, dorsal görsel akışta işlemeyle ilişkili olduğu ve bu akışa girişlere mahsus bozulma olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, bozukluğun, temel olarak dorsal görsel akıma uzanan magnoselüler sistemde olduğunu göstermektedir (297, 298). Butler ve arkadaşları görsel uyarılmış potansiyellerin magnoselüler olarak yanlı uyaranlar için bozulmuşken, parvoselüler olarak yanlı uyaranlar için büyük oranda sağlam olduklarını göstermiştir (297). Parvoselüler sistem, ventral görsel akışta ana projeksiyona sahip olduğundan, bu bulgular, parvoselüler işlevin, şizofreni hastalarında dorsal akıma oranla bu akışta kısmen sağlam olabileceğini düşündürmektedir(26).

Tarihsel süreç içerisinde şizofrenide, temelde üst düzey işlevlerde bir bozukluk olduğu kabul edilmiş olup yakın zamanlarda, erken ve düşük seviyedeki işleme bozukluklarının etkisine olan ilgi artış göstermiştir. Bu, duyusal kapılamadaki ve uyumsuzluk negatifliği üretimindeki bozulmaların tutarlı bir şekilde gösterildiği işitsel işleme durumunda en dikkat çekicidir (299-301). Görsel işlev bozuklukları ile ilgili yapılan bir çok çalışma magnoselüler yolla ilişkili işlevleri parvoselüler yoldan daha güçlü bir şekilde etkileyen defisitler olduğunu göstermektedir (302-304). Özellikle, bu tür defisitler, daha yüksek düzeyde açıklara neden olabilecek ve / veya bunların beraberinde ortaya çıkabilecek, bozulmuş uzamsal işlemenin göstergesi olarak

düşünülmüştür(36, 305). Düşük seviyeli görsel işleme anormalliklerinin zaman sürecine odaklanan araştırmalar, şizofreni hastalarında ilk 100 ms (yani P1 bileşeni) süresince görsel uyarılmış potansiyellerin (VEP'ler) bozulmuş olduğunu göstermiştir. Gösterilen P100 eksikliği yalnızca kronik hastalarda değil, birinci derece yakınlarda da saptanmıştır (26, 35, 162). Foxe ve ark. bu P100 defisitinin, VEP'deki topografik modülasyonlar tarafından gösterildiği gibi, altta yatan beyin ağının yapılandırılmasındaki bir değişiklikten kaynaklandığını göstermiştir(35). Ancak halihazırda, bu karmaşık ağın, uyaran özelliklerindeki parametrik değişikliklere cevap olarak bozulmamış fonksiyonel modülasyonlar gösterip göstermediği bilinmemektedir (306). Bir çalışmada sağlıklı kontrollerde ve şizofreni hastalarında P100 amplitüdü görsel ekranda bulunan piksel sayısının bir fonksiyonu olarak incelenmiştir (26). Sağlıklı bireyler, artan sayıda pikselle (ve uzantı uyarıcı enerjiyle) artan modülasyon gösterirken, bu durum şizofreni hastalarında görülmemiştir. Topografik dağılımı, tahmini kaynakları ve parlaklık kontrastına göreceli duyarlılığı bazında, şizofreni hastalarında P100 defisitinin çoğunlukla dorsal görsel akım yapılarındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmüştür (26, 35, 297). Bu sonuç, şizofreni tanılı hastalarda görsel-uzamsal işlevlerdeki bozuklukları saptayan çalışmalarla uyum içindedir(293, 307-309). Bunun yanında, halihazırda VEP çalışmalarında gösterilen P100 defisitinin bozulmuş uzamsal işlemeyi mi yoksa bunun yerine görsel işleme / duyarlılıkta daha genel bir azalmayı mı gösterdiği bilinmemektedir (306).

Yapılan çalışmalar, pozitif ve negatif belirtili şizofreni hastaları arasında EEG, geriye doğru maskeleme, dikkat, yürütme işlevi ve sözel bellek performansındaki farklılıkları göstermiştir(310-317). Şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtilerin birbirleriyle doğrudan korelasyona doğru bir eğilim göstermelerine karşı, farklı bilişsel defisitlerle iilşkili oldukları gösterilmiştir. Negatif semptom punları daha yüksek olan hastaların daha fazla perseveratif cevaplara, perseveratif hatalara sahip oldukları, Wisconsin Kart Eşleme Testinde daha az kategori tamamladıkları; bunun yanında iz sürme testinde ve sözlü akıcılık testlerinde daha fazla zorlandıkları gözlenmiştir. Diğer taraftan pozitif semtom puanları yüksek olan hastaların ise sayı dizisi testinde hata yaptıkları saptanmıştır(310). Bunun yanında, bazı araştırmalar belirtiler ve nörobilişsel işlev arasında bu ölçüde net ilişkiler bildirmemektedir (318, 319). Bu bulgular

şizofreni belirtilerinin ve nöropsikolojik performansın çok boyutlu bir bozukluktan kaynaklanabileceğini göstermektedir(317). Yapılan bir çalışmada pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) beş bağımsız psikopatoloji alanını saptadığı gösterilmiştir (320). Aynı çalışmada şizofrenideki belirtilerin tutarlı olarak pozitif, negatif, bilişsel, heyecan ve emosyonel bozukluk faktörleri olarak ayırt edilebileceği gösterilmiştir(320, 321).

Psikozda psikopatolojinin hangi özelliklerinin artan Elektriksel Potansiyel (EP) değişkenliği ile ilişkili olduğunu saptama çalışmaları, düşünce bozukluğu belirtilerinin en yakın ilişkili klinik belirtiler olabileceğini düşündürmektedir; bu sonuçlar Callaway'in bilişsel değişkenliğin ilgili psikolojik işlem olduğunu önermesine neden olmuştur. (322-324). Diğer araştırmacılar, EP değişkenliğinin algısal değişkenliği gösterdiğini düşünmüştür (324). Elektriksel potansiyellerden VEP ölçümlerinde temel bulgu şizofrenide dalga şekli değişkenliğinin genellikle normalden daha yüksek olmasına karşın, bilhassa sol hemisferin VEP'lerinde yüksek saptanmasıdır (325). Bu asimetri, sol hemisferin şizofrenide ki işlev bozukluğunda etkili olduğu görüşünü desteklemekteir. Psikotik özellikli depresif bozukluk tanılı hastaların VEP stabilite ölçümleri de solda sağ hemisferden daha yüksek olmasına karşın, depresif hastaların sol hemisfer değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna benzediği saptanmıştır. İşitsel uyarılmış potansiyellerin (AEP) dalga morfolojisinde ki değişkenlik ölçümlerinin hemisferik lateralizasyonunu değerlendiren çalışmaların temel sonucu, sol hemisfer AEP'lerinin (erken dönem) açık bir şekilde şizofreni tanılı hastalarda normalden daha değişken olmasıdır.

Butler ve arkadaşları, Doniger ve arkadaşlarının çalışmalarında buldukları sonuçlarla uyumlu olarak P100 amplitüdünün azaldığını saptamışlardır (326). Buna ek olarak Haenschel ve arkadaşları erken başlangıçlı şizofreni hastalarında P100 amplitüdün azalmış olduğunu göstermişlerdir (326). Bu bulguların tersine, van der Stelt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şizofrenide P100 ve N75 de azalma bulamamışlardır (327). Bizim çalışmamızda da benzer olarak şizofreni atak ve remisyon grubunda amplitüd ve latans değerlerinde anlamlı azalma saptanmamıştır.

Oksipital korteks üzerinden ölçülen P100' ün erken dönemde ki görsel bilgi işlemeyi gösterdiği ve otomatik dikkat tahsisini indekslediği düşünülmektedir (328, 329). Görsel uyaranın erken duyusal işlenmesi, arka oksipital elektrotlarca kaydedilir ve uyarının verilmesinden yaklaşık 100 ms sonra pozitif bir dalga olarak gösterilir (P100)(330). Şizofreni hastalarında bozulmuş bir P100 komponenti gösterilmiş olup, bu bulgu da şizofreninin erken dorsal görsel akış işlemedeki bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir(26).

Şizofrenide anormal P100, çeşitli işlev bozuklukları nedeniyle oluşabilir(214, 331). P100 haricindeki diğer VEP bileşenleri, N 1 (≈ 75 ms) ve N145 şizofrenide daha az sistematik olarak incelenmiştir. N75 bileşeni, striate korteks boyunca dağılmış kaynaklar tarafından oluşturulurken, N75 temel olarak ventral alandan kaynaklanmaktadır(26, 212, 267). Yapılan çalışmaların çoğunda, P100 amlitüd ölçümleri ile klinik bulgular arasında arasında korelasyon bulamamıştır (31, 213). Literatürde N75 ve N145 in amplitüd ve latans ölçümlerini klinik bulgularla karşılatıran çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda klinik bulgularla (işitsel, görsel halüsinasyonlar, sanrılar) VEP parametrelerinin (N75, P100, N145 amplütüd ve latans değerleri) korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada halüsinasyonu olan hastaların sağlıklı kontrollere ve remisyon dönemlerine kıyasla daha düşük P300 amplitüdüne sahip oldukları gösterilmiştir (248). Çalışmamızda görsel halüsinasyon ve sanrı varlığına göre diğer VEP parametrelerin dağılımlarında istatistiksel olarak anlamli bir fark görülememekle birlikte atak döneminde işitsel halüsinasyonu olan hastaların Sol N145 latans değerinin işitsel halüsinasyonu olmayan hastalardan kısa olduğu bulunmuştur. (222, 255). Mevcut verinin yorumlanabilmesi için bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatür tarandığında şizofrenide elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda hastaların atak ve remisyon grubu şeklinde ayrılmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların atak ve remisyon dönemindeki P100, N75, N145 latans ve amplitüd değerlerine ayrı ayrı bakılmış ve sağlıklı kontrol gruplarına göre latans ve amplitüd değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda P100 dalgasının uyaranı algılamanın ilk başlangıcı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle çalışma sırasında kişi

hasta atak, remisyon ve kontrol grubunda bile olsa algılama cevabının her zaman yakın genlik ve latans değerlerini göstereceği sonucuna varılabilir. Yukarıda bahsettimiğimiz çalışmaların çoğunda şizofrenide VEP dalgalarının amplitüd değerinde azalma, latans değerinde uzama bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı değişikliklerin gözlenmedi çalışmalardan da bahsedilmiştir. Elde edilen sonuçlar test ortamının spesifikliği, elektrofizyoloji teknisyeninin, kullanılan cihazın, kayıt parametrelerinin, elektrodların ve temizlik ile iletkenlik için kullanılan jellerin farklılığı gibi sebeplerden dolayı başka laboratuvarlarla benzerlik göstermeyebilir.

Yapılan bir çalışmada pozitif belirtilerin şiddeti, subkortikal (talamik) ve kortikal (dorsal) nöral alanlar dahil olmak üzere, duyusal işlemleme (P100) esnasında aktif olan birbiriyle oldukça bağlantılı bölgelerin işlev bozuklukları ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur. Negatif semptom şiddetinin, algısal işleme (N75) esnasında aktive olan ve dorsal görme alanlarını içeren bölgelerdeki defisitlerle daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir(332). Semptomatolojisi açısından şizofreninin heterojenliğini "haritalamanın" yapısında var olan zorluğu gösteren çoğu çalışma, klinik sendromların nöral bağıntılarını açıklamakta başarısız olmuştur(308, 333). Bu bağlamda, görsel temelli yöntemler, klinik bulguları nöral substratlar ve altta yatan duyusal ve algısal işlev bozukluğu ile ilişkilendirmeye katkı sağlayabilir (332).

Bilişsel bozukluğun var olup olmadığı veya boyutunu güvenilir bir biçimde tahmin etmek için tamamlayıcı bir yönteme sahip olmak, özellikle nöropsikolojik testler hemen yapılamıyorsa, klinisyen için önemli bir değer olabilir (334). Psikozu olan hastaları inceleyen birkaç farklı araştırmada, PANSS'ın bilişsel faktörünün eşzamanlı geçerliliği araştırılmıştır. Çok çeşitli nöropsikolojik test parametreleri ile bilişsel faktör arasında orta düzeyde korelasyonlar izlenmiştir (321, 335, 336). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 263 geriatrik hasta değerlendirilmiş ve sözel becerileri, belleği ve yürütücü işlevleri ölçen nöropsikolojik bir bataryada gösterilen performansı, PANSS'nin faktör yapısının üç farklı çalışmasında (modellerinde) elde edilen bilişsel ve negatif belirti faktörleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada PANSS' ta klinik olarak derecelendirilmiş bilişsel bozukluklar ile nöropsikolojik testlerdeki bileşik puan

arasındaki en büyük korelasyon r = 0.60 idi, bu da varyansın% 36'sının ortak olduğunu düşündürtmekteydi (337).

Bilişsel işlev bozukluğunun görünümleri, pozitif belirtiler ve negatif belirtiler olarak belirtilmiştir (338, 339). Andreasen (1979), bilişsel bozuklukları, pozitif semptomlar (örn. enkoherans) ve negatif semptomlar (örn., düşünce yoksulluğu) olarak farklı kategorilere ayırmıştır. Bu sınıflamaya benzer olarak, bazı araştırmacılar çeşitli bilişsel bozukluk şekillerini pozitif belirtiler (bilişsel düzensizlik), negatif belirtiler (soyut düşünmede güçlük) ve genel belirtiler (bozulmuş dikkat ve konsantrasyon) şeklinde ayrı ayrı gruplandırmışlardır (340). Nöropsikolojik açıdan Strauss (1993), pozitif semptomların işitsel işlemleme defisitleriyle ve negatif semptomların ise görsel / motor bozukluklarla alakalı olduğunu düşünmüştür (341). Yapılan bazı çalışmalarda PANSS bilişsel bileşeninin, testlerde ölçüldüğü üzere nöropsikolojik bozuklukla güçlü bir ilişkiye sahip bir hastalık boyutunu gösterdiği, bilişsel bozukluğun şizofreninin pozitif-negatif ikilisinin yanında ve ondan ayrı olan bağımsız bir belirti boyutu olduğu gösterilmiştir(335). Negatif belirtilerin zeka, kavramsal akıl yürütme, dikkat aralığı ve sürekli dikkat ile ters orantılı olduğu ve negatif belirtilerin hafıza ve duyusal motor fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (342-344). Çalışmamızda N 145 amplütüd değerleri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı, PANSS genel psikopatoloji puanı ve PANSS total puanı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde çalışmamızda P100 amplitüd değeri ile PANSS pozitif belirtiler ölçeği puanı, PANSS genel psikopatoloji puanı ve PANSS total puanı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. PANSS alt ölçek puanları arttıkça N145 ve P 100 amplütüd değerleri artmaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmaların çoğunda şizofreni hastalarında amplitüd değerlerinde azalma olduğu gösterilmiş olmakla birlikte tam tersi sonuçlara ulaşılan ya da hiçbir değişiklik saptamayan çalışmalar da vardır. Bu sonuçlar klinik bulgulara yansımayan ancak elektrofizyolojik testlere yansıyan ilaç tedavilerine bağlanabilir.

Şizofrenide bilişsel bozuklukların artık hastalığın temel bir özelliği olduğu kabul edilmektedir (345). Şizofreni tanılı hastalarda özellikle işlem hızındaki eksiklikler olmak üzere, dikkat, çalışma belleği ve üst düzey yürütücü işlevlerle ilgili

bozukluklar belirgindir(346-350). Şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri inceleyen çoğu çalışmada yürütücü işlevler, dikkat, motor yetiler, dikkati sürdürme, sözel öğrenme ve bellek ile sözel akıcılık gibi bir çok bilişsel alanda belirgin bir bozulma olduğu gösterilmiştir(351, 352). Özellikle, ilk atak şizofreni hastalarında gözlemlenen bilişsel bozukluklar, hastalığın süregen özelliğinden, diğer psikopatolojik özelliklerinden ve ilaç yan etkilerinden bağımsız olarak beliren bilişsel bir bozukluğun olduğunu göstermektedir(353, 354).

Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS), dört bilişsel işlev alanını, yani sözel anlama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işlem hızı gibi alt testleri kapsayan genel bir yetenek testidir(18). WAIS, kırk yıldan uzun bir zamandır şizofrenide bilişsel yeteneği gözlemlemek için yaygın olarak kullanılmıştır ve hastalar çoğu görevde karşılaştırma deneklerine göre düşük performans göstermiştir(16, 19-23).

Yapılan çalışmalarda dezorganizasyon belirtilerinin WAIS-R Sözel, Performans ve Tam Ölçek IQ'larında ki performansla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (336) . Daha yüksek dezorganizayon belirti şiddetinin daha düşük WAIS-R Sözel IQ'larla ilişkili olduğu saptanmıştır(343).Zekaya ek olarak, dezorganizayon belirtilerinin dikkat süresi ve hafıza performansı ile ters ilişkili olduğu, artan dezorganizayon belirti şiddetinin, WMS-R'den Dikkat Konsantrasyonu ve Görsel Bellek İndekslerinde daha kötü performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (355-357). Yapılan bir çalışmada negatif ve dezorganizayon belirtilerinin tersine, psikotik belirtilerin nöropsikolojik bozulma ile ilişkili olmadığı, psikotik belirtilerin önemli oranda nöropsikolojik işlevle ilişkili olduğu birkaç örnekte, artan şiddetin daha iyi performansla ilişkili oluğu gösterilmiştir(336). Bu sonuç mantık dışı görünse de, önceki çalışmalarda da psikotik belirtilerin daha iyi nöropsikolojik performans ile ilişkili olduğu saptanmıştır (343). Araştırmalarda negatif belirtiler ile yüksek bilişsel işlevin çoğu ölçümünde düşük performans arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (342, 351). Bir çalışmada genel semptom şiddetinin, toplam bozulmuş performans sayısı dahil olarak geniş bir nöropsikolojik fonksiyon yelpazesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (358).

Çalışmamızda Gruplara göre WAIS parça birleştirme puanının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Atak grubunun ortalaması 18,4, remisyon grubunun ortalaması 25,7 ve kontrol grubunun ortalaması 31,4 olarak elde edilmiştir. VEP parametrelerini, klinik bulgular ve motor-görsel koordinasyonu karşılaştırmayı planladığımız çalışmamızda, görsel-motor algı yeteneğinin yanı sıra parça-bütün ilişkisini kavrama ve görsel organizasyon becerisine de ölçen WAIS-III performans alt testlerinden parça birleştirme testinde en düşük puanı hasta atak grubunun aldığı gözlenmiştir. WAIS sözel ve performans alt testleri uzun bir zamandır şizofrenide bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmıştır ve hastalar çoğu görevde karşılaştırma deneklerine göre düşük performans göstermiştir (16, 19-23). Ancak literatür tarandığında şizofreni de bilişsel performansın değerlendirildiği çalışmalarda spesifik olarak WAIS parça birleştirme testinin kullanıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların atak döneminde WAIS parça birleştirme alt testinden daha düşük puan almalarının nedeninin hastalığın, dikkat, konsantrasyon, işlem hızı gibi bilişsel işlevlerde hastalığın atak döneminde daha fazla bozulma olması ve yine hastaların atak döneminde sıkça kullandıkları benzodiyazepin gibi sedasyon yapıcı ilaçları ya da antipsikotikler gibi antikolinerjik etkili ilaçları kullanmaları ve bu ilaçların bilişsel fonksiyonlar üzerinde ki olumsuz etkileri olabileceği düşünülmüştür.

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) parametreleri olan N75, N 145 ve özellikle P100 değerleri ile yine görsel motor koordinasyonu değerlendiren WAIS parça birleştirme alt testi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda anlamlı herhangi bir ilişkiye rastlamamış olup bu konuda elektrofizyolojik ve kognitif testlerin birlikte kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Lojistik Regresyon analizi sonuçları inecelendiğinde atak döneminde Univariate analiz sonucunda WAIS parça birleştirme puanının artmasının kontrol grubunda olmayı 1,333 kat artırdığı gözlenmiştir. Multivariate analiz sonucuna WAIS parça birleştirme puanı artması kontrol grubunda olmayı 1,471 kat artırmaktadır. Panss Pozitif Belirtiler Ölçeği Puanının artması atak grubunda olmayı 2,476 ve Panss Negatif

Belirtiler Ölçeği Puanının artması atak grubunda olmayı 2,831 kat artırmaktadır. P100 latans değerinin artması hastalık riskini 1,242 kat arttırmaktadır.

Remisyon döneminde Univariate analiz sonucunda WAIS parça birleştirme puanının artması remisyon döneminde kontrol grubunda olmayı 1,174 kat artırmaktadır. Multivariate analiz sonucuna göre WAIS parça birleştirme puanının artması kontrol grubunda olmayı 1,244 kat artırmaktadır. Sol N75 latans değerinin artması kontrol grubunda olmayı 1,095 kat artırmaktadır. P100 latans değerinin artması hastalık riskini 1,163 kat artırmaktadır. Şizofrenide P100 latansında uzama olduğunu gösteren çalışmalar P100 latans değerinin artmasının hastalığı yordayıcı etkisini destekler niteliktedir (26, 35, 297)

Çalışmamızın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

VEP parametrelerinin, klinik bulgularla ve motor koordinasyonla ilişkisini incelediğimiz çalışmamıza benzer çalışmaların literatür geçmişinde çok az olması çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır. Yine hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş ve eğitim durumunun eşleştirilmesi nedeniyle bu veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark olmaması çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Araştırmamızın kısıtlılıkları çalışmamıza alınan hasta grubunun heterojen olması, çalışmanın göreli küçük ölçekli bir çalışma olması, hasta grubunun ilaç kullanıyor olması ve bu ilaçların yan etkilerinin verilerimizi etkileme ihtimalidir. Ayrıca araştırmamız kesitsel olup sonuçların yorumunun uzunlamasına verilerle doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Şizofreni hastalarında atak, remisyon dönemi ve kontrol grubu arasında N75, P100, N145 latans ve amplitüd değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
2. Şizofreni hastalarında WAIS parça birleştirme test puanı ortalamaları hasta, remisyon ve kontrol grubu karşılaştırıldığında en yüksek test puanı kontrol grubunda, en düşük test puanı hasta atak grubunda elde edilmiştir.
3. İşitsel halüsinasyonu olan şizofreni hastalarının Sol N145 latans değerinin ortancaları işitsel halüsinasyonları olmayan hastaların ortancalarından daha kısadır.
4. Şizofreni hastalarında görsel halüsinasyon ve sanrı varlığına göre VEP parametrelerinin dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktur.
5. Şizofreni tanılı hastalarda PANSS tüm alt ölçek puanları ile P100 ve N145 amplitüd değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. PANSS alt ölçek puanları artıkça P100 ve N145 amplitüd değerleri artmaktadır.
6. WAIS parça birleştirme puanı artması kontrol grubunda olmayı yordamaktadır.
7. P100 latans değerinin artması hastalık riskini artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
2. Çetin M. Şizofreni Tedavisi: Geçmişi, Bugünü ve Geleceği. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2015;25(2):95-9.
3. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):e151.
4. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. Lancet. 2004;363(9426):2063-72.
5. ERTUĞRUL A. Şizofreni etiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1(12):6-14.
6. Yarkın Özcan DR, Ünal S, Özcan ME. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. Bull Clin Psychopharmacol. 2000;10:182-8.
7. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007;500.
8. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. Schizophrenia bulletin. 2006;32(2):214-9.
9. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? The American journal of psychiatry. 1996.
10. Çelikbaş Z, Ergün S. Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar ve işlevsellikle ilişkisi. Çağdaş Tıp Dergisi. 2018;8(2):183-7.
11. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology. 1998;12(3):426.
12. Ceylan M, ve İntihar ÇMŞ. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. cilt içinde. Uzun Ö, editör. 4. Baskı. İstanbul: İncekara Kâğıt Mat. San ve Dış Tic Ltd Şti. 2009:1231-40.
13. Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. Schizophrenia bulletin. 1984;10(3):430.
14. Goldstein G, Zubin J, Pogue-Geile MF. Hospitalization and the cognitive deficits of schizophrenia: The influences of age and education. Journal of Nervous and Mental Disease. 1991.

15. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. The American Journal of Psychiatry. 1993.
16. Allen D, Huegel S, Seaton B, Goldstein G, Gurklis Jr J, Van Kammen D. Confirmatory factor analysis of the WAIS-R in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 1998;34(1-2):87-94.
17. Michel NM, Goldberg JO, Heinrichs RW, Miles AA, Ammari N, McDermid Vaz S. WAIS-IV profile of cognition in schizophrenia. Assessment. 2013;20(4):462-73.
18. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV). San Antonio, TX: NCS Pearson. 2008;22(498):1.
19. Dickinson D, Coursey RD. Independence and overlap among neurocognitive correlates of community functioning in schizophrenia. Schizophrenia research. 2002;56(1-2):161-70.
20. Dickinson D, Iannone VN, Gold JM. Factor structure of the Wechsler Adult Intelligence Scale–III in schizophrenia. Assessment. 2002;9(2):171-80.
21. Gold JM, Blaxton TA, Hermann BP, Randolph C, Fedio P, Goldberg TE, et al. Memory and intelligence in lateralized temporal lobe epilepsy and schizophrenia. Schizophrenia Research. 1995;17(1):59-65.
22. Jortner S. Overinclusion responses to WAIS similarities as suggestive of schizophrenia. Journal of Clinical Psychology. 1970;26(3):346-8.
23. Revheim N, Schechter I, Kim D, Silipo G, Allingham B, Butler P, et al. Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. Schizophrenia research. 2006;83(2-3):237-45.
24. Cutting J, Dunne F. The nature of the abnormal perceptual experiences at the onset of schizophrenia. Psychopathology. 1986;19(6):347-52.
25. Phillipson O, Harris J. Perceptual changes in schizophrenia: a questionnaire survey. Psychological Medicine. 1985;15(4):859-66.
26. Foxe JJ, Doniger GM, Javitt DC. Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. Neuroreport. 2001;12(17):3815-20.

27. Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA. Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. Archives of General Psychiatry. 2002;59(8):696-701.
28. Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Greater hemodynamic response to photic stimulation in schizophrenic patients: an echo planar MRI study. The American journal of psychiatry. 1994.
29. Decker L, Becks L. PET study of greater visual activation in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1997;154(9):1296-8.
30. Kothari R, Bokariya P, Singh S, Singh R. A comprehensive review on methodologies employed for visual evoked potentials. Scientifica. 2016;2016.
31. Schechter I, Butler PD, Zemon VM, Revheim N, Saperstein AM, Jalbrzikowski M, et al. Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno-and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. Clinical Neurophysiology. 2005;116(9):2204-15.
32. Yeap S, Kelly SP, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in first-episode patients with schizophrenia. Schizophrenia research. 2008;1(102):340-3.
33. Butler PD, Abeles IY, Silverstein SM, Dias EC, Weiskopf NG, Calderone DC, et al. An event-related potential examination of contour integration deficits in schizophrenia. Frontiers in psychology. 2013;4:132.
34. Verleger R, Talamo S, Simmer J, Śmigasiewicz K, Lencer R. Neurophysiological sensitivity to attentional overload in patients with psychotic disorders. Clinical Neurophysiology. 2013;124(5):881-92.
35. Foxe JJ, Murray MM, Javitt DC. Filling-in in schizophrenia: a high-density electrical mapping and source-analysis investigation of illusory contour processing. Cerebral cortex. 2005;15(12):1914-27.
36. Butler PD, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. Current opinion in psychiatry. 2005;18(2):151.
37. Martínez A, Hillyard SA, Bickel S, Dias EC, Butler PD, Javitt DC. Consequences of magnocellular dysfunction on processing attended information in schizophrenia. Cerebral cortex. 2012;22(6):1282-93.

38. Diagnostic APA. statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. Washington, DC. 1994;886.
39. Ensari H, Gültekin BK, Karaman D, KOÇ A, BEŞKARDEŞ AF. Bolu Toplum Ruh Sağlığı Merkezi hizmetlerinin şizofreni hastalarındaki yaşam kalitesi, yeti yitimi, genel ve sosyal işlevsellik üzerine etkisi: Bir yıllık izleme sonuçları. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2013;14(2).
40. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. Hist Psychiatry. 1992;3(10):167-86.
41. Özakkaş T. Psikiyatrinin kısa tarihi (Azerbaycan Tıp Eğitiminde Psikiyatri). Journal of Human Sciences. 2004;1(1).
42. Armstrong D. Euripides. Orestes and Other Plays. The Children of Heracles, Andromache, the Suppliant Women, the Phoenician Women, Orestes, Iphigenia in Aulis. JSTOR; 1974.
43. Perrin B. Plutarch's Lives: Pericles and Fabius Maximus. Nicias and Crassus: Loeb Classical Library; 1996.
44. HATUNOĞLU A. TÜRK İSLAM HEKİMLERİNİN PSİKOLOJİ BİLİMİNİN GELİŞİMİNE KATKILARI VE PSİKOLOJİK HASTALIKLARA TEDAVİ YÖNTEMLERİ.
45. Kyziridis TC. Notes on the history of schizophrenia. German Journal of Psychiatry. 2005;8(3):42-8.
46. Berrios GE, Luque R, Villagrán JM. Schizophrenia: a conceptual history. International Journal of Psychology and Psychological Therapy. 2003;3(2):111-40.
47. McGlashan TH. Eugen Bleuler: centennial anniversary of his 1911 publication of Dementia Praecox or the group of schizophrenias. Schizophrenia bulletin. 2011;37(6):1101-3.
48. Tueth MJ. Schizophrenia: Emil Kraepelin, Adolph Meyer, and beyond. The Journal of emergency medicine. 1995;13(6):805-9.
49. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. PLoS medicine. 2005;2(5).
50. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. Archives of general psychiatry. 2003;60(6):565-71.

51. Hilty D, Servis M. Psychiatry and primary care, in the American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, Edited by Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Washington, DC, American Psychiatric Press; 1999.
52. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS medicine. 2005;2(5).
53. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2000;250(6):274-85.
54. Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. The British Journal of Psychiatry. 1997;171(6):502-8.
55. Seeman MV. An outcome measure in schizophrenia: mortality. The Canadian Journal of Psychiatry. 2007;52(1):55-60.
56. Piotrowski P, M Gondek T, Królicka-Deręgowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: an updated review of European studies. Psychiatria Danubina. 2017;29(2):108-20.
57. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. The Canadian Journal of Psychiatry. 1991;36(4):239-45.
58. McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. Brain Research Reviews. 2000;31(2-3):130-7.
59. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. Schizophrenia bulletin. 2012;38(3):642-7.
60. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. PLoS medicine. 2005;2(7).
61. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry: Wolters Kluwer; 2015.
62. Tienari P, Wynne LC, Moring J, Lahti I, Naarala M, Sorri A, et al. The Finnish adoptive family study of schizophrenia: Implications for family research. The British Journal of Psychiatry. 1994;164(S23):20-6.
63. Tienari P, Wynne LC, Läksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2003;160(9):1587-94.

64. Riley B, Kendler K. Schizophrenia: genetics. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 2005:1354-71.
65. AKARSU AN, LÜLECİ G. GEN HARİTALAMASI: NE DEMEK, HARİTALAR NASIL OLUŞTURULUYOR, NELER İÇERİYOR, NASIL YORUMLANIYOR? 2002.
66. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. Current opinion in psychiatry. 2006;19(2):158-64.
67. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. Biological psychiatry. 1999;46(7):882-91.
68. Pedersen CB, McGrath J, Mortensen P, Petersen L. The importance of father's age to schizophrenia risk. Molecular psychiatry. 2014;19(5):530-.
69. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. American Journal of Psychiatry. 2002;159(7):1080-92.
70. Hare E. Temporal factors and trends, including birth seasonality and the viral hypothesis. Handbook of schizophrenia. 1988;3:345-77.
71. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophrenia research. 1997;28(1):1-38.
72. Machón RA, Mednick SA, Schulsinger F. The interaction of seasonality, place of birth, genetic risk and subsequent schizophrenia in a high risk sample. The British Journal of Psychiatry. 1983;143(4):383-8.
73. O'Callaghan E, Cotter D, Colgan K, Larkin C, Walsh D, Waddington JL. Confinement of winter birth excess in schizophrenia to the urban-born and its gender specificity. The British Journal of Psychiatry. 1995;166(1):51-4.
74. Takei N, Sham PC, O'Callaghan E, Glover G, Murray RM. Schizophrenia: increased risk associated with winter and city birth--a case-control study in 12 regions within England and Wales. Journal of Epidemiology and Community Health. 1995;49(1):106.
75. Verdoux H, Takei N, de Saint-Mathurin RC, Murray RM, Bourgeois ML. Seasonality of birth in schizophrenia: the effect of regional population density. Schizophrenia research. 1997;23(2):175-80.

76. Brown A, Susser E, Cohen P, Greenwald S. Schizophrenia following prenatal rubella exposure: gestational timing and diagnostic specificity. Schizophrenia Research. 1998;1(29):17-8.
77. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Archives of general psychiatry. 1992;49(12):983-8.
78. Lewis G, David A, Andréassson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. The Lancet. 1992;340(8812):137-40.
79. Faris REL, Dunham HW. Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses. 1939.
80. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. American Journal of Psychiatry. 2005;162(1):12-24.
81. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington P. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. Psychological medicine. 2001;31(2):189-95.
82. Brown GW, Birley JL. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. Journal of health and social behavior. 1968:203-14.
83. Day R, Nielsen J, Korten A, Ernberg G, Dube K, Gebhart J, et al. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. Culture, Medicine and Psychiatry. 1987;11(2):123-205.
84. Malla A, Cortese L, Shaw T, Ginsberg B. Life events and relapse in schizophrenia. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 1990;25(4):221-4.
85. Ventura J, Nuechterlein KH, Lukoff D, Hardesty JP. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. Journal of abnormal psychology. 1989;98(4):407.
86. Güler A. Şizofreni tanılı hastalarda çocukluk çağı travmalarının etkileri: Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2014.
87. Breakey WR, Goodell H, Lorenz PC, McHugh PR. Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. Psychological Medicine. 1974;4(3):255-61.
88. Treffert DA. Marihuana use in schizophrenia: A clear hazard. The American journal of psychiatry. 1978.

89. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ1 opioid receptor mechanism. Science. 1997;276(5321):2048-50.
90. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1992;85(2):127-30.
91. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications. Biological psychiatry. 1999;46(10):1388-95.
92. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: meta-analysis of imaging studies. Archives of general psychiatry. 2012;69(8):776-86.
93. Breier A. Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. Schizophrenia research. 1995;14(3):187-202.
94. HARRISON PJ, LAW AJ, EASTWOOD SL. Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;1003(1):94-101.
95. Poels E, Kegeles L, Kantrowitz J, Slifstein M, Javitt D, Lieberman J, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. Molecular psychiatry. 2014;19(1):20-9.
96. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. Journal of clinical psychopharmacology. 2003;23(6):601-40.
97. Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. Frontiers in psychiatry. 2013;4:128.
98. Reichenberg A, Weiser M, Caspi A, Knobler HY, Lubin G, Harvey PD, et al. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2006;28(2):193-207.
99. Nilsson E, Stålberg G, Lichtenstein P, Cnattingius S, Olausson PO, Hultman CM. Fetal growth restriction and schizophrenia: a Swedish twin study. Twin Research and Human Genetics. 2005;8(4):402-8.

100. Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia—broadening the concepts, pushing back the boundaries. Schizophrenia research. 2005;79(1):5-13.
101. Piper M, Beneyto M, Burne TH, Eyles DW, Lewis DA, McGrath JJ. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. Psychiatric Clinics. 2012;35(3):571-84.
102. Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. Nature. 2010;468(7321):194-202.
103. Lui S, Deng W, Huang X, Jiang L, Ma X, Chen H, et al. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. American Journal of Psychiatry. 2009;166(2):196-205.
104. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. Biological psychiatry. 2008;64(9):774-81.
105. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. Schizophrenia research. 2011;127(1-3):46-57.
106. ÖZDEMİR Hİ, EKER MÇ, Zengin B, YILMAZ DA, HAZNEDAROGLU Dİ, Cinar C, et al. Gray matter changes in patients with deficit schizophrenia and non-deficit schizophrenia. Turk Psikiyatri Dergisi. 2012;23(4).
107. Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. Schizophrenia research. 2002;58(2-3):123-34.
108. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams SC, Bullmore ET, Greenwood KE, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. American Journal of Psychiatry. 2001;158(2):234-43.
109. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a

meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. Current pharmaceutical design. 2012;18(4):486-94.

110. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. Schizophrenia research. 2006;82(1):75-88.
111. Modinos G, Costafreda SG, van Tol M-J, McGuire PK, Aleman A, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Cortex. 2013;49(4):1046-55.
112. Kitiş O, Eker MC, Zengin B, Akyılmaz D, Yalvaç D, Ozdemir HI, et al. The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22:213-21.
113. Kitis O, Ozalay O, Zengin EB, Haznedaroglu D, Eker MC, Yalvac D, et al. Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. Psychiatry and clinical neurosciences. 2012;66(1):34-43.
114. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. Neuroimage. 2010;49(1):199-204.
115. van der Meer L, Swart M, van der Velde J, Pijnenborg G, Wiersma D, Bruggeman R, et al. Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. PloS one. 2014;9(6).
116. Mueller S, Keeser D, Reiser M, Teipel S, Meindl T. Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2: application in schizophrenia and autism. American journal of neuroradiology. 2012;33(11):2033-7.
117. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. Biological psychiatry. 2011;70(1):64-72.
118. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: an update. Journal of Psychosomatic Research. 2006;61(3):289-93.

119. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı (5. basım)(DSM-V)(E. Köroğlu, Çev.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
120. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms. Archives of general psychiatry. 1995;52(5):341-51.
121. Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, Ongür D, Cohen BM. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. Comprehensive psychiatry. 2012;53(8):1118-29.
122. Arango C, Amador X. Lessons learned about poor insight. Schizophrenia Bulletin. 2011;37(1):27-8.
123. Hill SK, Reilly JL, Keefe RS, Gold JM, Bishop JR, Gershon ES, et al. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. American Journal of Psychiatry. 2013;170(11):1275-84.
124. Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, et al. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2013;21(2):108-18.
125. Wechsler D. The measurement and appraisal of adult intelligence. 1958.
126. Lang F, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia–a review. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2013;127(3):173-82.
127. Baxter D, Appleby L. Case register study of suicide risk in mental disorders. The British Journal of Psychiatry. 1999;175(4):322-6.
128. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Archives of general psychiatry. 2005;62(3):247-53.
129. Siris SG. Suicide and schizophrenia. Journal of psychopharmacology. 2001;15(2):127-35.

130. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E, Qin P, Høyer EH, Mortensen PB. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. Bmj. 2004;329(7460):261.
131. Ösby U, Correia N, Brandt L, Ekbom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. Schizophrenia research. 2000;45(1-2):21-8.
132. Çetin Ö, Eker SS. Şizofreni ve özkıyım. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2011;3(4):611-27.
133. AKÇAM FD, BAġARAN S. KARPAL TÜNEL SENDROMUNDA STEROĠD FONOFOREZĠNĠN KLĠNĠK BULGULAR VE SĠNĠR ĠLETĠM HIZLARINA OLAN ETKĠSĠ.
134. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG, Vision ISfCEo. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). Documenta Ophthalmologica. 2017;134(1):1-9.
135. Jörg J, Hielscher H. Evozierte Potentiale (VEP, SEP, AEP) in Klinik und Praxis: Eine Einführung: Springer-Verlag; 2013.
136. Creel DJ. Visually evoked potentials by Donnell J. Creel. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. 2016:1-21.
137. Boden C, Blumenthal EZ, Pascual J, McEwan G, Weinreb RN, Medeiros F, et al. Patterns of glaucomatous visual field progression identified by three progression criteria. American journal of ophthalmology. 2004;138(6):1029-36.
138. Lambert WS, Ruiz L, Crish SD, Wheeler LA, Calkins DJ. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Molecular neurodegeneration. 2011;6(1):4.
139. Seren BB. İşitme engellilerde görsel duyarlılığın uyandırılmış ve olaya bağlı uyandırılmış potansiyeller ile incelenmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
140. Oken B, Chiappa K, Gill E. Normal temporal variability of the P100. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. 1987;68(2):153-6.
141. Haymes SA, Hutchison DM, McCormick TA, Varma DK, Nicolela MT, LeBlanc RP, et al. Glaucomatous visual field progression with frequency-

doubling technology and standard automated perimetry in a longitudinal prospective study. Investigative ophthalmology & visual science. 2005;46(2):547-54.

142. Jonas JB, Zäch F-M, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. American journal of ophthalmology. 1989;107(2):137-44.
143. Uchida H, Ugurlu S, Caprioli J. Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. Ophthalmology. 1998;105(8):1541-5.
144. BOYLU ET. MİGREN HASTALIĞI TANISINDA GÖRSEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER.
145. DeLisa JA, Lee H, Baran E, Lai K, Spielholz N, Mackenzie K. Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology: Raven Press New York; 1994.
146. Chiappa KH, Ropper AH. Evoked potentials in clinical medicine (second of two parts). N Engl J Med. 1982;306(20):1205-11.
147. Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:53-67.
148. Boylu ET. Migren hastalığı tanısında görsel uyandırılmış yanıtlar. 2006.
149. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SŠ. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery. 2008;110(3):233-8.
150. Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement. 1999;52:53.
151. Altenmueller E. GerloffC.: Psychophysiology and the EEG. Niedermayer E, Lopes da S ilva, F(eds): Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, Williams & Wilkins. 1999:635-55.
152. Simon R, Greenberg D, Aminoff M. Clinical neurology 5th edition. 2009.
153. Regan D. Human brain electrophysiology. Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine. 1989.

154. Herrmann CS. Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. Experimental brain research. 2001;137(3-4):346-53.
155. Rager G, Singer W. The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency. European Journal of Neuroscience. 1998;10(5):1856-77.
156. Pastor MA, Artieda J, Arbizu J, Valencia M, Masdeu JC. Human cerebral activation during steady-state visual-evoked responses. Journal of neuroscience. 2003;23(37):11621-7.
157. Müller MM, Teder W, Hillyard SA. Magnetoencephalographic recording of steadystate visual evoked cortical activity. Brain topography. 1997;9(3):163-8.
158. Silberstein R. Steady-state visually evoked potentials, brain resonance, and cognitive processes. Neocortical Dynamics and EEG Rhythms. 1995:272-303.
159. Weinberg H, Johnson B, Cohen P, Crisp D, Robertson A. Functional imaging of brain responses to repetitive sensory stimulation: sources estimated from EEG and SPECT. Brain topography. 1989;2(1-2):171-80.
160. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(8):2755-7.
161. Livingstone MS, Hubel DH. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. Journal of Neuroscience. 1987;7(11):3416-68.
162. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2002;59(11):1011-20.
163. Lalor EC, Yeap S, Reilly RB, Pearlmutter BA, Foxe JJ. Dissecting the cellular contributions to early visual sensory processing deficits in schizophrenia using the VESPA evoked response. Schizophrenia Research. 2008;98(1-3):256-64.
164. Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, Magno E, Garavan H, Thakore JH, et al. Visual sensory processing deficits in Schizophrenia and their relationship to disease state. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2008;258(5):305-16.

165. Morgan S, Hansen J, Hillyard S. Selective attention to stimulus location modulates the steady-state visual evoked potential. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996;93(10):4770-4.
166. Müller MM, Picton TW, Valdes-Sosa P, Riera J, Teder-Sälejärvi WA, Hillyard SA. Effects of spatial selective attention on the steady-state visual evoked potential in the 20–28 Hz range. Cognitive brain research. 1998;6(4):249-61.
167. Rice DM, Potkin SG, Jin Y, Isenhart R, Heh CC, Sramek J, et al. EEG alpha photic driving abnormalities in chronic schizophrenia. Psychiatry research. 1989;30(3):313-24.
168. Jin Y, Sandman C, Wu J, Bernat J, Potkin S. Topographic analysis of EEG photic driving in normal and schizophrenic subjects. Clinical Electroencephalography. 1995;26(2):102-7.
169. Krishnan GP, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A, Bockbrader MA, et al. Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. Clinical Neurophysiology. 2005;116(3):614-24.
170. Brenner CA, Sporns O, Lysaker PH, O'Donnell BF. EEG synchronization to modulated auditory tones in schizophrenia, schizoaffective disorder, and schizotypal personality disorder. American Journal of Psychiatry. 2003;160(12):2238-40.
171. Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG, et al. Gamma frequency–range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 1999;56(11):1001-5.
172. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. Journal of Neuroscience. 2003;23(19):7407-11.
173. Bressler SL. Cortical coordination dynamics and the disorganization syndrome in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2003;28(1):S35-S9.
174. Lee K-H, Williams LM, Breakspear M, Gordon E. Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. Brain Research Reviews. 2003;41(1):57-78.
175. Green MF, Nuechterlein KH, Breitmeyer B, Mintz J. Backward masking in unmedicated schizophrenic patients in psychotic remission: possible reflection

of aberrant cortical oscillation. American Journal of Psychiatry. 1999;156(9):1367-73.

176. O'Donnell BF, Wilt M, Brenner C, Busey T, Kwon JS, editors. EEG synchronization deficits in schizophrenia spectrum disorders. International Congress Series; 2002: Elsevier.
177. Andreasen NC, Paradiso S, O'leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophrenia bulletin. 1998;24(2):203-18.
178. Friston KJ. The disconnection hypothesis. Schizophrenia research. 1998;30(2):115-25.
179. Line P, Silberstein R, Wright J, Copolov D. Steady state visually evoked potential correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. Neuroimage. 1998;8(4):370-6.
180. Spencer K, Perlmutter R, Klump M, Niznikiewicz M, Nestor P, Frumin M, et al., editors. Gamma-band EEG synchrony and hallucinations in schizophrenia. BIOLOGICAL PSYCHIATRY; 2004: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
181. Murray MM, Foxe JJ, Higgins BA, Javitt DC, Schroeder CE. Visuo-spatial neural response interactions in early cortical processing during a simple reaction time task: a high-density electrical mapping study. Neuropsychologia. 2001;39(8):828-44.
182. Doniger GM, Foxe JJ, Schroeder CE, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC. Visual perceptual learning in human object recognition areas: a repetition priming study using high-density electrical mapping. Neuroimage. 2001;13(2):305-13.
183. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi. 1999;14(44):23-32.
184. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. American Journal of Psychiatry. 2005;162(3):441-9.

185. Özkürkçügil A, Aydemir O, Yildiz M, Esen-Danaci A, Koroglu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması.[Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinical version (SCID-CV) in Turkish: study of reliability]. 1999.
186. First MB. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders SCID-I: Clinician version, scoresheet: American Psychiatric Press; 1997.
187. Leckliter IN, Matarazzo JD. The influence of age, education, IQ, gender, and alcohol abuse on Halstead-Reitan neuropsychological test battery performance. Journal of Clinical Psychology. 1989;45(4):484-512.
188. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. Schizophrenia research. 2000;46(2-3):209-15.
189. SEZGİN N, BAŞTUĞ G, KARAAĞAÇ SY, YILMAZ B. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: Ön çalışma. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi. 2017;54(1).
190. Corporation P. WAIS-III and WMS-III Technical Manual: Psychological Corporation; 1997.
191. Davidshofer K, Murphy CO. Psychological testing: principles and applications. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall; 2005.
192. Nuallain MN, O'hare A, Walsh D. Incidence of schizophrenia in Ireland. Psychological Medicine. 1987;17(4):943-8.
193. Iacono WG, Beiser M. Are males more likely than females to develop schizophrenia? The American journal of psychiatry. 1992.
194. Soygür H, Aybaş M, Hınçal G, Aydemir Ç. Şizofreni hastaları için yaşam niteliği ölçeği: Güvenirlik ve yapısal geçerlik çalışması. Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci. 2000;13:204-10.
195. Esen G, Devrim C, ŞAHİN E, ŞAHİN Ş, ŞİMŞEK E. Kırıkkale toplum ruh sağlığı merkezi'nde takip edilen şizofreni hastalarının değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2014;16(2):15-9.

196. Agnew-Blais J, Seidman LJ. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review. Cognitive neuropsychiatry. 2013;18(1-2):44-82.
197. Riecher-Rössler A, Häfner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000;102:58-62.
198. Usall J, Araya S, Ochoa S, Busquets E, Gost A, Marquez M. Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. Comprehensive psychiatry. 2001.
199. Isik E. Guncel Sizofreni. Ankara: Format Matbaacilik. 2006.
200. Yildiz M, Kiras F, İncedere A, Esen D, Gürcan MB, Abut B, et al. Şizofreni Hastaları için Toplumsal İşlevselliği Değerlendirme Ölçeğinin geliştirilmesi: Geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2018;19:29-38.
201. Işık I, Savaş G, Kılıç N. Şizofreni Hastalığına Sahip Bireylerin Çalışma Hayatı Konusunda Yaşadıkları Güçlükler.
202. Polat S. Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
203. Gümüs AB. Sizofreni hastalarinin ve yakinlarinin saglik egitimi gereksinimleri*/Health educational needs of the patients and their relatives with schizophrenia. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2006;7(1):33.
204. Pazvantoglu O, Sarisoy G, Boke O, Aker AA, Ozturan DD, Unverdi E. The dimensions of caregiver burden in schizophrenia: the role of patient functionality. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2014;27(1):53.
205. Yazici E, Karabulut Ü, Yildiz M, TEKEŞ SB, Inan E, ÇAKIR U, et al. Burden on caregivers of patients with schizophrenia and related factors. Nöro Psikiyatri Arşivi. 2016;53(2):96.
206. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsif terapi (EKT): Bir genel değerlendirme. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2003;12(4).
207. Açar M, Erol A. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde EKT uygulamaları. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2017;20(4):294-300.

208. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophrenia research. 2005;76(2-3):135-57.
209. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. Jama. 1990;264(19):2511-8.
210. Campanella S, Montedoro C, Streel E, Verbanck P, Rosier V. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 2006;36(2):71-8.
211. Paulsen JS, Romero R, Chan A, Davis AV, Heaton RK, Jeste DV. Impairment of the semantic network in schizophrenia. Psychiatry research. 1996;63(2-3):109-21.
212. Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, Magno E, Javitt DC, Garavan H, et al. Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. Archives of general psychiatry. 2006;63(11):1180-8.
213. Butler PD, Zemon V, Schechter I, Saperstein AM, Hoptman MJ, Lim KO, et al. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2005;62(5):495-504.
214. Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. Visual perception and its impairment in schizophrenia. Biological psychiatry. 2008;64(1):40-7.
215. Lalor EC, De Sanctis P, Krakowski MI, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in schizophrenia: is there anything to the magnocellular account? Schizophrenia research. 2012;139(1-3):246-52.
216. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry. 2005;76(suppl 2):ii16-ii22.
217. Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. Psychophysiology. 1999;36(6):667-82.
218. O'donnell BF, McCARLEY RW, Potts GF, Salisbury DF, Nestor PG, Hirayasu Y, et al. Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. Psychophysiology. 1999;36(3):388-98.

219. Pritchard WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. Psychological bulletin. 1986;100(1):43.
220. Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. Archives of general psychiatry. 1989;46(11):1035-44.
221. Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, et al. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. Biological Psychiatry. 1999;46(1):94-101.
222. McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, et al. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 1993;50(3):190-7.
223. Wang Y-f, Bai P-s, Wang H-x. Relationship between event-related potential P~ 3~ 0~ 0 components and PANSS in schizophrenia. JOURNAL-SHANXI MEDICAL UNIVERSITY. 2004;35(1):35-9.
224. Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. Biological psychiatry. 2000;47(5):434-49.
225. Rao KJ, Ananthnarayanan C, Gangadhar B, Janakiramaiah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. Neuropsychobiology. 1995;32(3):171-4.
226. Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigmudsson T, Takei N, Binnie C, et al. The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. Schizophrenia research. 1997;23(1):45-53.
227. Blackwood D, Whalley L, Christie J, Blackburn I, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. The British Journal of Psychiatry. 1987;150(2):154-60.
228. Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AF, Berger PA, Kopell BS. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiatry Research. 1981;4(2):199-212.

229. Yanai I, Fujikawa T, Osada M, Yamawaki S, Touhouda Y. Changes in auditory P300 in patients with major depression and silent cerebral infarction. Journal of Affective Disorders. 1997;46(3):263-71.
230. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. Biological psychiatry. 1999;45(1):98-106.
231. Ford J, Roth W, Isaacks B, Tinklenberg J, Yesavage J, Pfefferbaum A. Automatic and effortful processing in aging and dementia: event-related brain potentials. Neurobiology of aging. 1997;18(2):169-80.
232. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. 1990;77(3):179-89.
233. Ramachandran G, Porjesz B, Begleiter H, Litke A. A simple auditory oddball task in young adult males at high risk for alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 1996;20(1):9-15.
234. Steinhauer SR, Hill SY. Auditory event-related potentials in children at high risk for alcoholism. Journal of studies on alcohol. 1993;54(4):408-21.
235. Duncan CC. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1988;14(2):199-203.
236. Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. Biological psychiatry. 1994;36(3):153-70.
237. Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. Biological Psychiatry. 2000;47(5):413-27.
238. Olichney JM, Iragui VJ, Kutas M, Nowacki R, Morris S, Jeste DV. Relationship between auditory P300 amplitude and age of onset of schizophrenia in older patients. Psychiatry Research. 1998;79(3):241-54.
239. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biological psychiatry. 1999;46(6):729-39.
240. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia research. 2001;49(1-2):1-52.

241. Behrendt R-P. Underconstrained perception: A theoretical approach to the nature and function of verbal hallucinations. Comprehensive Psychiatry. 1998;39(4):236-48.
242. David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1999;99:95-104.
243. Boutros N, Nasrallah H, Leighty R, Torello M, Tueting P, Olson S. Auditory evoked potentials, clinical vs. research applications. Psychiatry Research. 1997;69(2-3):183-95.
244. Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. 2007.
245. Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. Progress in neurobiology. 1998;55(4):343-61.
246. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. Psychophysiology. 2001;38(3):557-77.
247. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. Journal of Clinical Neurophysiology. 1998;15(1):14-33.
248. Papageorgiou C, Oulis P, Vasios C, Kontopantelis E, Uzunoglu N, Rabavilas A, et al. P300 alterations in schizophrenic patients experiencing auditory hallucinations. European neuropsychopharmacology. 2004;14(3):227-36.
249. Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, et al. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. Biological psychiatry. 1998;44(8):716-25.
250. Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V, et al. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. Psychiatric Services. 1996.
251. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, et al. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. Neuropsychopharmacology. 1996;15(4):361-9.

252. Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. Schizophrenia research. 1999;37(1):1-11.
253. Martín-Loeches M, Molina V, Muñoz F, Hinojosa JA, Reig S, Desco M, et al. P300 amplitude as a possible correlate of frontal degeneration in schizophrenia. Schizophrenia research. 2001;49(1-2):121-8.
254. O'Donnell B, Shenton M, McCarley RW, Faux S, Smith R, Salisbury D, et al. The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. Biological psychiatry. 1993;34(1-2):26-40.
255. Shajahan P, O'CARROLL R, Glabus M, Ebmeier K, Blackwood D. Correlation of auditory 'oddball'P300 with verbal memory deficits in schizophrenia. Psychological medicine. 1997;27(3):579-86.
256. O'Donnell BF, Faux SF, McCarley RW, Kimble MO, Salisbury DF, Nestor PG, et al. Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia: Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. Archives of General Psychiatry. 1995;52(7):544-9.
257. Brandeis D, Lehmann D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. Neuropsychologia. 1986;24(1):151-68.
258. Donchin E. Surprise!… surprise? Psychophysiology. 1981;18(5):493-513.
259. Pritchard WS. Psychophysiology of P300. Psychological bulletin. 1981;89(3):506.
260. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. Science. 1984;225(4669):1493-6.
261. Friedman D, Putnam L, Sutton S. Cognitive brain potentials in children, young adults, and senior citizens: Homologous components and changes in scalp distribution. Developmental Neuropsychology. 1989;5(1):33-60.
262. Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: longitudinal stability and relationship to symptom change. Biological Psychiatry. 1998;43(1):31-9.
263. Souza VB, Muir WJ, Walker MT, Glabus MF, Roxborough HM, Sharp CW, et al. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance

in schizophrenia and bipolar affective disorder. Biological Psychiatry. 1995;37(5):300-10.

264. Klein C, Berg P, Rockstroh B, Andresen B. Topography of the auditory P300 in schizotypal personality. Biological Psychiatry. 1999;45(12):1612-21.
265. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. Schizophrenia bulletin. 2007;33(1):69-94.
266. Van Der Stelt O, Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2007;33(4):955-70.
267. Foxe JJ, Simpson GV. Flow of activation from V1 to frontal cortex in humans. Experimental brain research. 2002;142(1):139-50.
268. Mangun GR, Buonocore MH, Girelli M, Jha AP. ERP and fMRI measures of visual spatial selective attention. Human brain mapping. 1998;6(5-6):383-9.
269. Simpson G, Foxe J, Vaughan H, Mehta A, Schroeder C. Integration of electrophysiological source analyses, MRI and animal models in the study of visual processing and attention. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement. 1995;44:76-92.
270. Woldorff MG, Fox P, Matzke M, Lancaster J, Veeraswamy S, Zamarripa F, et al. Retinotopic organization of early visual spatial attention effects as revealed by PET and ERPs. Human brain mapping. 1997;5(4):280-6.
271. Di Russo F, Martínez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. Human brain mapping. 2002;15(2):95-111.
272. Lalor EC, Pearlmutter BA, Reilly RB, McDarby G, Foxe JJ. The VESPA: a method for the rapid estimation of a visual evoked potential. Neuroimage. 2006;32(4):1549-61.
273. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsh L, Pfefferbaum A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. Biological psychiatry. 2001;49(10):848-60.

274. Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, et al. Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Neuroimage. 2001;13(4):589-600.
275. Potts GF, O'Donnell BF, Hirayasu Y, McCarley RW. Disruption of neural systems of visual attention in schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 2002;59(5):418-24.
276. Winterer G, Egan MF, Rädler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. Biological Psychiatry. 2001;50(6):407-17.
277. Blumenfeld LD, Clementz BA. Response to the first stimulus determines reduced auditory evoked response suppression in schizophrenia: single trials analysis using MEG. Clinical Neurophysiology. 2001;112(9):1650-9.
278. Roth WT, Pfefferbaum A, Horvath TB, Berger PA, Kopell BS. P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1980;49(5-6):497-505.
279. Shelley A-M, Silipo G, Javitt DC. Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction. Schizophrenia research. 1999;37(1):65-79.
280. Makeig S, Westerfield M, Jung T-P, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, et al. Dynamic brain sources of visual evoked responses. Science. 2002;295(5555):690-4.
281. Penny WD, Kiebel SJ, Kilner JM, Rugg MD. Event-related brain dynamics. Trends in neurosciences. 2002;25(8):387-9.
282. Hashimoto I. High-frequency oscillations from the human somatosensory cortex: the interneuron hypothesis. Magnetic Source Imaging of the Human Brain, Lawrence Erlbaum Assoc, New Jersey. 2003:281-318.
283. Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM, Tononi G. Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. Journal of Neuroscience. 1999;19(13):5435-48.

284. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. Neuropsychopharmacology. 2001;25(1):1-27.
285. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2001;158(9):1367-77.
286. Başar E, Rahn E, Demiralp T, Schürmann M. Spontaneous EEG theta activity controls frontal visual evoked potential amplitudes. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. 1998;108(2):101-9.
287. Clementz BA, Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives. Psychophysiology. 1994;31(5):486-94.
288. Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, et al. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. Clinical Neurophysiology. 2000;111(5):837-49.
289. Clementz BA, Keil A, Kissler J. Aberrant brain dynamics in schizophrenia: delayed buildup and prolonged decay of the visual steady-state response. Cognitive brain research. 2004;18(2):121-9.
290. Goldman-Rakic PS. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. Biological psychiatry. 1999;46(5):650-61.
291. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2001;158(7):1105-13.
292. Javitt DC, Shelley A-M, Silipo G, Lieberman JA. Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. Archives of general psychiatry. 2000;57(12):1131-7.
293. Schwartz BD, Maron BA, Evans WJ, Winstead DK. High velocity transient visual processing deficits diminish ability of patients with schizophrenia to recognize objects. Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology. 1999.

294. Schwartz BD, Maron BA, Evans WJ, Winstead DK. Smooth pursuit tracking deficits of patients with schizophrenia at specific within-sine wave bins. Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology. 1999;12(4):221-9.
295. Chen Y, Levy DL, Nakayama K, Matthysse S, Palafox G, Holzman PS. Dependence of impaired eye tracking on deficient velocity discrimination in schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 1999;56(2):155-61.
296. Chen Y, Nakayama K, Levy DL, Matthysse S, Holzman PS. Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(8):4724-9.
297. Butler PD, Schechter I, Zemon V, Schwartz SG, Greenstein VC, Gordon J, et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2001;158(7):1126-33.
298. Merigan WH, Maunsell JH. How parallel are the primate visual pathways? Annual review of neuroscience. 1993;16(1):369-402.
299. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2000;57(12):1139-47.
300. Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA, Kane JM, Javitt DC. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. Biological psychiatry. 2006;59(8):762-72.
301. Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. Neuropsychopharmacology. 2008;33(9):2187-99.
302. Martínez A, Hillyard SA, Dias EC, Hagler DJ, Butler PD, Guilfoyle DN, et al. Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. Journal of Neuroscience. 2008;28(30):7492-500.
303. Coleman MJ, Cestnick L, Krastoshevsky O, Krause V, Huang Z, Mendell NR, et al. Schizophrenia patients show deficits in shifts of attention to different levels

of global-local stimuli: evidence for magnocellular dysfunction. Schizophrenia Bulletin. 2009;35(6):1108-16.

304. Kiss I, Fábián Á, Benedek G, Kéri S. When doors of perception open: Visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. Journal of Abnormal Psychology. 2010;119(3):586.
305. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. Annual review of clinical psychology. 2009;5:249-75.
306. Knebel J-F, Javitt DC, Murray MM. Impaired early visual response modulations to spatial information in chronic schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2011;193(3):168-76.
307. Cadenhead KS, Serper Y, Braff DL. Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficits of schizophrenia patients. Biological Psychiatry. 1998;43(2):132-8.
308. Brenner CA, Lysaker PH, Wilt MA, O'Donnell BF. Visual processing and neuropsychological function in schizophrenia and schizoaffective disorder. Psychiatry research. 2002;111(2-3):125-36.
309. Butler PD, DeSanti LA, Maddox J, Harkavy-Friedman JM, Amador XF, Goetz RR, et al. Visual backward-masking deficits in schizophrenia: relationship to visual pathway function and symptomatology. Schizophrenia research. 2003;59(2-3):199-209.
310. Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. Schizophrenia research. 1997;25(1):1-10.
311. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. Schizophrenia Research. 1997;27(1):37-44.
312. Gruzelier JH, Jutai JW, Connolly JF, Hirsch SR. Cerebral asymmetries and stimulus intensity relationships in EEG spectra of VEPs in unmedicated schizophrenic patients: relationships with active and withdrawn syndromes. International journal of psychophysiology. 1993;15(3):239-46.

313. Liu SK, Hwu H-G, Chen WJ. Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. Schizophrenia Research. 1997;25(3):211-9.
314. Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. Schizophrenia research. 1996;19(2-3):151-61.
315. Schuepbach D, Keshavan MS, Kmiec JA, Sweeney JA. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. Schizophrenia Research. 2002;53(3):249-61.
316. Slaghuis WL, Curran CE. Spatial frequency masking in positive-and negative-symptom schizophrenia. Journal of abnormal Psychology. 1999;108(1):42.
317. Zakzanis KK. Neuropsychological correlates of positive vs. negative schizophrenic symptomatology. Schizophrenia Research. 1998;29(3):227-33.
318. Barbarotto R, Castignoli G, Pasetti C, Laiaconat M. Global cognitive decline in schizophrenia with remission of symptoms? Brain and Cognition. 2001;46(1-2):29-34.
319. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Journal of psychiatric research. 2001;35(2):119-25.
320. Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer J-P. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale. Psychiatry research. 1994;52(3):295-303.
321. Bryson G, Bell M, Greig T, Kaplan E. Internal consistency, temporal stability and neuropsychological correlates of three cognitive components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Schizophrenia Research. 1999;38(1):27-35.
322. JONES RT, Blacker K, CALLAWAY III E. Perceptual dysfunction in schizophrenia: Clinical and auditory evoked response findings. American Journal of Psychiatry. 1966;123(6):639-45.
323. Saletu B, Itil TM, Saletu M. Auditory evoked response, EEG, and thought process in schizophrenics. American Journal of Psychiatry. 1971;128(3):336-44.
324. Callaway E. Brain electrical potentials and individual psychological differences: Grune & Stratton; 1975.

325. Roemer RA, Shagass C, Straumanis JJ, Amadeo M. Pattern evoked potential measurements suggesting lateralized hemispheric dysfunction in chronic schizophrenics. Biological Psychiatry. 1978.
326. Butler P, Kim D, Foxe J, Piesco J, Hoptman M, Lim K, et al., editors. Decreased signal amplification in schizophrenia: evidence from visual studies. Society for Neuroscience Abstracts; 2004.
327. van der Stelt O, Frye J, Lieberman JA, Belger A. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitivedysfunction in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2004;61(3):237-48.
328. Luck SJ, Hillyard SA, Mouloua M, Woldorff MG, Clark VP, Hawkins HL. Effects of spatial cuing on luminance detectability: psychophysical and electrophysiological evidence for early selection. Journal of experimental psychology: human perception and performance. 1994;20(4):887.
329. Santesso DL, Meuret AE, Hofmann SG, Mueller EM, Ratner KG, Roesch EB, et al. Electrophysiological correlates of spatial orienting towards angry faces: a source localization study. Neuropsychologia. 2008;46(5):1338-48.
330. Tsoi DT, Lee K-H, Khokhar WA, Mir NU, Swalli JS, Gee KA, et al. Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. Schizophrenia research. 2008;99(1-3):263-9.
331. Haenschel C, Bittner RA, Haertling F, Rotarska-Jagiela A, Maurer K, Singer W, et al. Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. Archives of general psychiatry. 2007;64(11):1229-40.
332. González-Hernández J, Pita-Alcorta C, Padrón A, Finalé A, Galán L, Martínez E, et al. Basic visual dysfunction allows classification of patients with schizophrenia with exceptional accuracy. Schizophrenia research. 2014;159(1):226-33.
333. Kegeles LS, Slifstein M, Xu X, Urban N, Thompson JL, Moadel T, et al. Striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in schizophrenia evaluated with

[18F] fallypride positron emission tomography. Biological psychiatry. 2010;68(7):634-41.

334. Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, Harvey PD, DeSmedt G, Kopala LC. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naıve, first-episode psychosis patients. Schizophrenia research. 2004;68(1):11-9.
335. Bell MD, Lysaker PH, Milstein RM, Beam-Goulet JL. Concurrent validity of the cognitive component of schizophrenia: relationship of PANSS scores to neuropsychological assessments. Psychiatry Research. 1994;54(1):51-8.
336. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. Schizophrenia research. 1998;31(2-3):99-111.
337. Harvey PD, Serper MR, White L, Parrella MJ, McGurk SR, Moriarty PJ, et al. The convergence of neuropsychological testing and clinical ratings of cognitive impairment in patients with schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. 2001;42(4):306-13.
338. Gibbons RD, Lewine RR, Davis JM, Schooler NR, Cole JO. An empirical test of a Kraepelinian vs. a Bleulerian view of negative symptoms. Schizophrenia Bulletin. 1985;11(3):390-6.
339. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs: III. Schizophrenia Bulletin. 1974;1(11):61.
340. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 1987;13(2):261-76.
341. Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1993;19(2):215-32.
342. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. Schizophrenia research. 1991;5(2):123-34.
343. Cuesta MJ, Peralta V. Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. Psychiatry research. 1995;58(3):227-35.

344. Walker E, Harvey P. Positive and negative symptoms in schizophrenia: attentional performance correlates. Psychopathology. 1986;19(6):294-302.
345. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. American Psychologist. 2005;60(3):229.
346. Forbes N, Carrick L, McIntosh A, Lawrie S. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. Psychological medicine. 2009;39(6):889.
347. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. Schizophrenia bulletin. 2001;27(2):305-16.
348. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. Journal of abnormal psychology. 2005;114(4):599.
349. Reichenberg A, Harvey PD. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. Psychological bulletin. 2007;133(5):833.
350. Knowles EE, David AS, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. American Journal of Psychiatry. 2010;167(7):828-35.
351. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, et al. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. Archives of general psychiatry. 1991;48(10):891-8.
352. Kenny J, Meltzer HY. Attention and higher cortical functions in schizophrenia. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1991.
353. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. Archives of general psychiatry. 1994;51(2):124-31.
354. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. Archives of general psychiatry. 1999;56(8):749-54.
355. Harvey PD, Pedley M. Auditory and visual distractibility in schizophrenia: Clinical and medication status correlations. Schizophrenia Research. 1989;2(3):295-300.

356. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. Psychological medicine. 1987;17(1):49-57.
357. Pandurangi AK, Sax KW, Pelonero AL, Goldberg SC. Sustained attention and positive formal thought disorder in schizophrenia. Schizophrenia research. 1994;13(2):109-16.
358. Goldberg TE, Weinberger DR. A case against subtyping in schizophrenia. Schizophrenia Research. 1995;17(2):147-52.

EKLER

EK 1.Sosyodemografik Veri Formu

1.Şizofreni Grubu Veri Formu

Katılımcı Dosya No: Ad-Soyad :

Yaş :

Cinsiyet:

Kaç kardeşler (toplam): Kaçıncı çocuk (hastamız):

Medenî Durum:

1. Evli / Beraber Yaşıyor

2. Bekâr

3. Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor)

4.çocuk sayısı

Yaşadığı yer:

1. Köy 2. Kasaba 3. İlçe 4. İl merkezi

Toplam Öğrenim Süresi (yıl olarak):

Öğrenim Durumu:

1. İlköğretim Mezunu (8 yıla kadar öğrenim)

2. Lise Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)

3. Yükseköğrenim Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)

4. Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim (16 yıldan fazla süreli öğrenim)

Çalışma Durumu:

1. Düzenli gelir getiren bir işte çalışıyor (Tam zamanlı çalışma)

2. Düzensiz gelir getiren bir işi var (Yarı zamanlı çalışma, çiftçi, mevsimlik işçi)

3. Ev hanımı

4. Öğrenci

5. Emekli

6. Çalışmıyor / İşsiz / Malulen emekli

Sosyoekonomik Düzey:

1. Düşük düzey gelir (<1500 TL/ay net gelir)

2. Orta düzey gelir (1500-2500 TL/ay net gelir)

3. Yüksek düzey gelir (>2500 TL/ay net gelir)

Ek Tıbbî Hastalık:

1. Var

(Belirtiniz:……)

2. Yok

Ek tıbbî ilaç kullanımı:
1. Var
(Belirtiniz:……..)
2. Yok
Psikiyatrik Ek Hastalık (Değerlendirme anında):
1. Var
(Belirtiniz:……)
2. Yok
Ailede Psikiyatrik Hastalık (1. derece akrabalarda):
1. Var
(Belirtiniz:……)
2. Yok
Özgeçmişte Başka Psikiyatrik Tanı:
1. Var
(Belirtiniz:…….)
2. Yok
Özkıyım Öyküsü:
1. Var (……. defa, en son girişim: ……..ay/yıl önce)
2. Yok
Hastalık başlangıç yaşı :
Tedaviye başlama yaşı:
Hastanede yatış sayısı: (En son yatış: ……..ay önce)

Hastanede yatış süresi:
EKT tedavisi görmüş mü? 1. Evet (……kez,……seans) 2. Hayır

Madde Kullanımı: 1. Var (Belirtiniz: a. Sigara
(paket/gün):……
b. Alkol (standart
içki/gün):……..
c. Madde (Türünü
belirtiniz……)
2. Yok

Özgeçmişte Psikotrop İlaç Kullanımı:
1. Var (Günlük toplam dozu
belirtiniz:……..)
2. Yok

2.Kontrol Grubu Veri Formu

Katılımcı Dosya No: Ad-Soyad :

Yaş :

Cinsiyet:

Kaç kardeşler (toplam): Kaçıncı çocuk (hastamız):

Medenî Durum:

1. Evli / Beraber Yaşıyor

2. Bekâr

3. Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor)

4.çocuk sayısı

Yaşadığı yer:

1. Köy 2. Kasaba 3. İlçe 4. İl merkezi

Toplam Öğrenim Süresi (yıl olarak):

Öğrenim Durumu:

1. İlköğretim Mezunu (8 yıla kadar öğrenim)

2. Lise Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)

3. Yükseköğrenim Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)

4. Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim (16 yıldan fazla süreli öğrenim)

Çalışma Durumu:

1. Düzenli gelir getiren bir işte çalışıyor (Tam zamanlı çalışma)

2. Düzensiz gelir getiren bir işi var (Yarı zamanlı çalışma, çiftçi, mevsimlik işçi)

3. Ev hanımı

4. Öğrenci

5. Emekli

6. Çalışmıyor / İşsiz / Malulen emekli

Sosyoekonomik Düzey:

1. Düşük düzey gelir (<1500 TL/ay net gelir)

2. Orta düzey gelir (1500-2500 TL/ay net gelir)

3. Yüksek düzey gelir (>2500 TL/ay net gelir)

Ek Tıbbî Hastalık:

1. Var

(Belirtiniz:……)

2. Yok

Ek tıbbî ilaç kullanımı:
1. Var
(Belirtiniz:……..)
2. Yok
Ailede Psikiyatrik Hastalık (1. derece akrabalarda):
1. Var
(Belirtiniz:……)

2. Yok
Özgeçmişte Psikiyatrik Tanı:
1. Var
(Belirtiniz:…….)
2. Yok
Özkıyım Öyküsü:
1. Var (……. defa, en son girişim: ……..ay/yıl önce)
2. Yok

Madde Kullanımı: 1. Var (Belirtiniz: a. Sigara (paket/gün):……
b. Alkol (standart içki/gün):……..
c. Madde (Türünü belirtiniz……)
2. Yok

EK 2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

	T.C. Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkez Müdürlüğü (PANSS) POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ FORMU	Doküman Kodu	PS. FR.22
		Yayın Tarihi	12.03.2019
		Revizyon Tarihi/No	0-/0
		Sayfa No	1 / 1

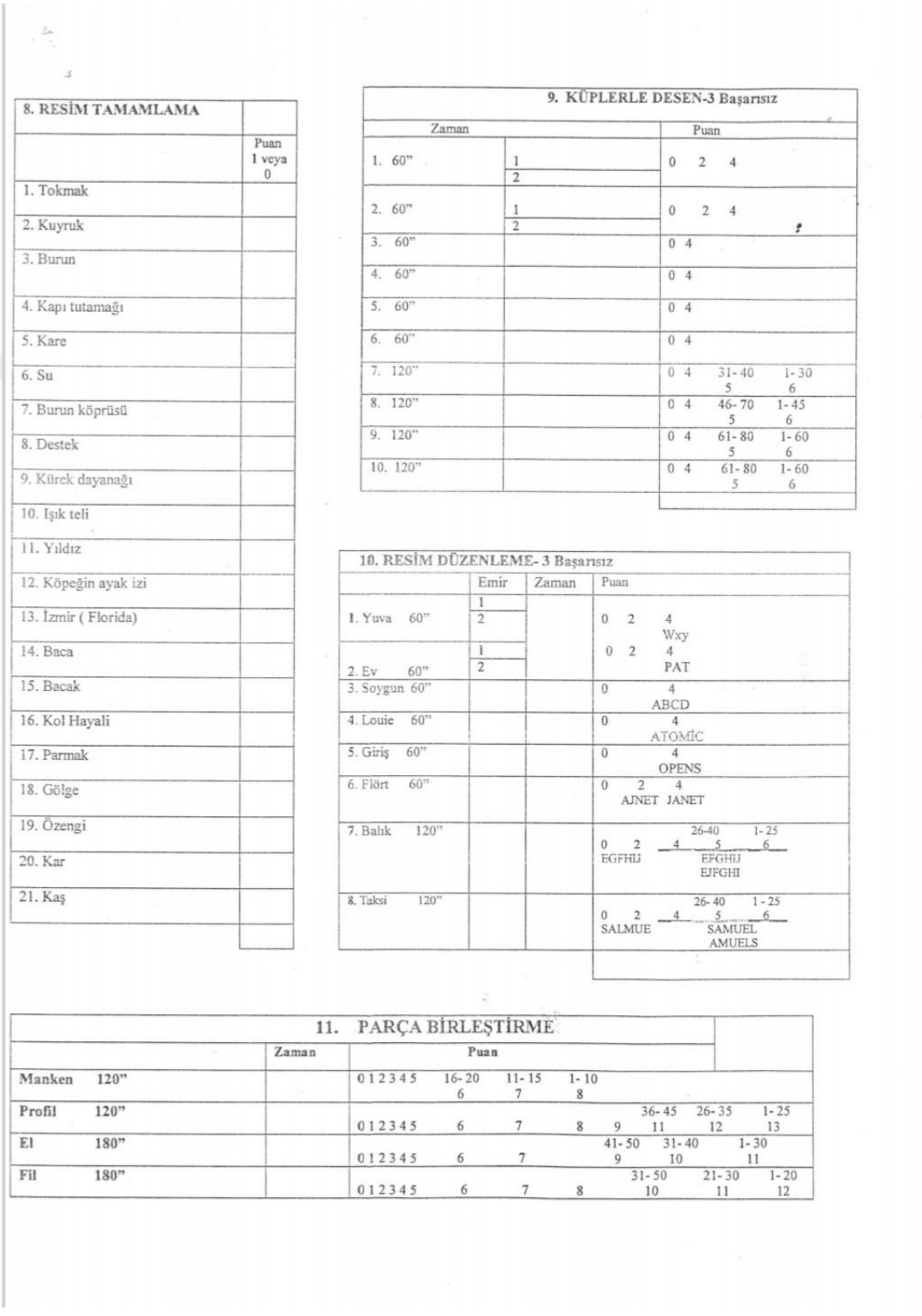
1= Yok | 2=Çok | 3=Hafif | 4=Orta | 5=Orta/Ağır | 6=Ağır | 7=Çok Ağır

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P)							
P1. SANRILAR	1	2	3	4	5	6	7
P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI	1	2	3	4	5	6	7
P3. VARSANILAR	1	2	3	4	5	6	7
P4. TAŞKINLIK	1	2	3	4	5	6	7
P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME	1	2	3	4	5	6	7
P7. DÜŞMANCA TUTUM	1	2	3	4	5	6	7
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N)							
N1.DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME	1	2	3	4	5	6	7
N2.DUYGUSAL İÇEÇEKİLME	1	2	3	4	5	6	7
N3.İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK	1	2	3	4	5	6	7
N4.PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME	1	2	3	4	5	6	7
N5.SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
N6.KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI	1	2	3	4	5	6	7
N7.STEREOTİPİK DÜŞÜNME	1	2	3	4	5	6	7

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

PUANLAMA: Pozitif belirtiler:☐☐ Negatif belirtiler:☐☐ Genel Psikopatoloji:☐☐ Toplam☐☐

EK 3. WAIS-III (Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Testi) Parça Birleştirme Alt Testi



8. RESİM TAMAMLAMA	
	Puan 1 veya 0
1. Tokmak	
2. Kuyruk	
3. Burun	
4. Kapı tutamağı	
5. Kare	
6. Su	
7. Burun köprüsü	
8. Destek	
9. Kürek dayanağı	
10. Işık teli	
11. Yıldız	
12. Köpeğin ayak izi	
13. İzmir (Florida)	
14. Baca	
15. Bacak	
16. Kol Hayali	
17. Parmak	
18. Gölge	
19. Özengi	
20. Kar	
21. Kaş	

9. KÜPLERLE DESEN-3 Başarısız		
Zaman		Puan
1. 60"	1 2	0 2 4
2. 60"	1 2	0 2 4
3. 60"		0 4
4. 60"		0 4
5. 60"		0 4
6. 60"		0 4
7. 120"		0 4 31-40 5 1-30 6
8. 120"		0 4 46-70 5 1-45 6
9. 120"		0 4 61-80 5 1-60 6
10. 120"		0 4 61-80 5 1-60 6

10. RESİM DÜZENLEME- 3 Başarısız			
	Emir	Zaman	Puan
1. Yuva 60"	1 2		0 2 4 Wxy
2. Ev 60"	1 2		0 2 4 PAT
3. Soygun 60"			0 4 ABCD
4. Louie 60"			0 4 ATOMİC
5. Giriş 60"			0 4 OPENS
6. Flört 60"			0 2 4 AJNET JANET
7. Balık 120"			0 2 4 26-40 5 1-25 6 EGFHIJ EFGHIJ EJFGHI
8. Taksi 120"			0 2 4 26-40 5 1-25 6 SALMUE SAMUEL AMUELS

11. PARÇA BİRLEŞTİRME			
	Zaman	Puan	
Manken 120"		0 1 2 3 4 5 16-20 6 11-15 7 1-10 8	
Profil 120"		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 36-45 11 26-35 12 1-25 13	
El 180"		0 1 2 3 4 5 6 7 41-50 9 31-40 10 1-30 11	
Fil 180"		0 1 2 3 4 5 6 7 8 31-50 10 21-30 11 1-20 12	