



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**BAKIM VERİCİNİN  
DUYGU İFADESİNİN VE BAĞLANMA STİLİNİN  
PSİKOZ HASTALARININ  
OKSİDATİF STRES DÜZEYİNE ETKİSİ**

**Dr. MEMDUHA AYDIN  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2009**



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**BAKIM VERİCİNİN  
DUYGU İFADESİNİN VE BAĞLANMA STİLİNİN  
PSİKOZ HASTALARININ  
OKSİDATİF STRES DÜZEYİNE ETKİSİ**

**Dr. MEMDUHA AYDIN  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. M. KEMAL KUŞCU**

**İSTANBUL 2009**

## ÖNSÖZ

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Öncelikle Psikiyatrist olma yoluna onunla başladığım için kendimi hep şanslı bulduğum ama çabuk kaybettiğim değerli hocam Prof. Dr. Esat GÖKTEPE'yi rahmetle anıyorum.

Tezimin oluşmasından sonlanmasına kadar her aşamasında yol göstericiliği, bilgi paylaşımı, destekleri için Doç. Dr. Kemal KUŞCU'ya,

Eğitimim boyunca bilgisine ve tecrübesine hayranlık duyduğum, mesleğimde olgunlaşmam konusunda destekleri için ve ayrıca Bilişsel Davranışçı Terapilerle tanışmam, eğitim almamda öncülüğü için Prof. Dr. Mehmet SUNGUR'a,

Klinik eğitimimde pratiğiyle yetiştiğim ve psikiyatriye başladığım ilk günden itibaren abla olarak gördüğüm, tecrübelerinden sürekli yararlandığım uzmanımız Aylan GIMZAL GÖNENTÜR'e

Bu araştırmaya katkılarıyla, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımızda olan Prof. Dr. Süha YALÇIN'a

Tez hazırlama ve yazım aşamasındaki yardımlarından dolayı Psikolog Uzay DURAL'a

Genel psikiyatri alanında eğitimime katkılarından ötürü değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan YÖNEY, Doç. Dr. Kaan KORA, Doç. Dr. Volkan TOPÇUOĞLU, Doç. Dr. Çağrı YAZGAN'a; değerli Çocuk ve Ergen Psikiyatristi hocalarım Prof. Dr. Meral BERKEM, Prof. Dr. Yankı YAZGAN, Doç. Dr. Ayşe RODOPMAN ARMAN, Doç. Dr. Osman SABUNCUOĞLU, Uzm. Dr. Neşe FİŞ'e,

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, Çalışmama katılarak tezime destek veren hastalarıma ve ailelerine, Nazımımızı çeken bölüm sekreterimiz Ayla KARAGÖZOĞLU'na Tez çalışmamı destekleyen Marmara Üniversitesi bünyesinde Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na (BAPKO)

Hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan anneme, babama ve aileme, Bu yoğun ve zor dönemlerimde özveriyle yanımda olan kendi güçlüklerini bir tarafa bırakarak güçlüklerimi aşmama yardımcı olan kayınvalidem Mahmure AYDIN'a Her zaman ve her durumda sevgi ve özenini hissettirdiği için eşim Kerem AYDIN'a Varlığı ile hayatımıza hayat katan kızımız Ayşe'ye,

Teşekkür Ederim

Ekim, 2009

Memduha AYDIN

## ÖZET

Şizofreni hastalığının seyrine bakım vericiliğin etkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Ancak bakım verici duygu ifadesinin ve bağlanma stiline şizofreni hastalarının stres düzeylerine olumsuz etkisini nesnel ölçütlerle araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının bakım vericileriyle olan bağlanma örüntülerinin ve bakım verici duygu ifadesinin hastaların yaşadıkları stresin biyolojik yansımalarından biri olan oksidatif stresle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 20 şizofreni hastası ve annesi ile 21 sağlıklı kontrol ve annesi alınmıştır. Hastalara, Yetişkin Bağlanma Ölçeği (YBÖ), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ); bakım vericilere Duygu İfadesi Ölçeği (DİÖ), YBÖ ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) uygulanmıştır. Kontrol grubuna YBÖ ve BDE; bakım vericilerine DİÖ ve YBÖ uygulanmıştır. Oksidatif stres parametreleri (antioksidan ve lipid peroksidasyonu) hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan ve idrar örnekleri ile incelenmiştir.

Bulgular şizofreni hastalarının oksidatif stres ile ilgili parametrelerden yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), plazma lipid peroksidasyonu ve idrar malondialdehid (MDA) düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Şizofreni hastalarının annelerinin kontrol grubuna göre daha düşük ilgili/müdahaleci duygu ifadesinde buldukları ve daha güvensiz (kaygılı-çelişkili) bağlanma ilişkisi içinde oldukları bulunmuştur. Regresyon analizine göre şizofreni hastalarının GSSG oksidatif stres düzeyini annelerinin ilgi/müdahaleci duygu ifadesi ve annelerin kaygılı-çelişkili bağlanma stilleri yordamaktadır.

Şizofrenide oksidatif stres parametreleri ile bakım verici bağlanma ve duygu ifadesi ilişkilerine ilk defa bu çalışmada bakılmıştır. Bu bulgular ileriki çalışmalarla daha fazla sayıda katılımcı ile desteklendiği takdirde gelecekteki psikoterapotik ve psikofarmakolojik tedaviler için güçlü bir yönlendirme olacaktır.

**Anahtar Kelimeler: Şizofreni, bakım verici, bağlanma stili, duygu ifadesi, oksidatif stres**

## **ABSTRACT**

The impact of care giving on the schizophrenia prognosis has been investigated for long time. However, there is not any study that investigates the possible adverse effect of caregiver's attachment style and expressed emotion on the schizophrenic patient's objective measure of stress. One objective measure of stress is oxidative stress parameters. This study aims to examine the relation between the oxidative stress level of schizophrenics and caregiver's attachment patterns and expressed emotion.

Participants are 20 schizophrenic patients (who consulted to Marmara University Medical School Hospital outpatient clinic) and their mothers, 21 healthy control and their mothers. Patients were provided Adult attachment scale (AAS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Expressed Emotion Scale (EES), AAS, and Beck Depression Inventory (BDE) were given to caregivers of schizophrenics. AAS and DBE were given to control group; EES and AAS were given to control group caregivers. Blood and urine sample of patient group and control group were examined in terms of oxidative stress parameters (i.e., antioxidant and lipid peroxides).

Results indicate that GSSG, plasma LP and urine MDA level of patients are higher than those of control group. Mothers of the patient group have higher levels of insecure attachment (anxious-ambivalent) and lower levels of expressed emotion (emotional over-involvement) compared to control group mothers. Regression analysis show that the main significant predictors of patient's GSSG oxidative stress level are their mothers' emotional over-involvement and mothers' anxious-ambivalent attachment style.

Present paper presents the first study on the relation between oxidative stress parameters and mothers' attachment and expressed emotion levels in schizophrenia. The study should be replicated with higher sample size. Findings will contribute to the future psychotherapeutic and psychopharmacologic interventions of schizophrenia.

**Key Words: Schizophrenia, care giver, attachment style, expressed emotion, oxidative stress**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Önsöz</b> .....	<b>i</b>
<b>Özet</b> .....	<b>ii</b>
<b>İngilizce Özet (Abstract)</b> .....	<b>iii</b>
<b>Kısaltmalar Dizini</b> .....	<b>vii</b>
<b>Tablolar ve Şekiller Dizini</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	<b>4</b>
2.1. Şizofreni Kavramı .....	4
2.2. Şizofreni Tarihçesi .....	4
2.3. Şizofreni Epidemiyolojisi .....	6
2.3.1. Yaygınlık ve sıklık .....	6
2.3.2. Yaş ve cinsiyet .....	7
2.3.3. Sosyoekonomik durum .....	8
2.3.4. Medeni durum .....	8
2.3.5. Göç .....	8
2.4. Şizofreni İçin Risk Etkenleri .....	8
2.4.1. Prenatal enfeksiyonlar .....	9
2.4.2. Obstetrik komplikasyonlar .....	9
2.4.3. Çevresel faktörler .....	10
2.4.4. Kişilik özellikleri .....	11
2.4.5. Genetik etkenler .....	11
2.4.6. Stresli yaşam olayları ve duygu ifadesinde aşırılık .....	12
2.5. Şizofreni ve Klasik Psikanalitik Model .....	12
2.6. Şizofreni ve Biyolojik Yaklaşım .....	14
2.6.1. Dopamin hipotezi .....	14
2.6.2. Serotonin hipotezi .....	14
2.6.3. Glutamat hipotezi .....	15
2.6.4. GABA hipotezi .....	15
2.7. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez .....	16
2.7.1. Doğum komplikasyonları .....	16
2.7.2. Postmortem çalışmalar .....	16
2.7.3. Sinaptik belirleyicilerde anomaliler .....	17
2.7.4. Gliosis yokluğu .....	17
2.7.5. Konjenital anomaliler .....	17
2.7.6. Gelişimsel, nörolojik ve psikososyal disfonksiyon .....	17
2.8. Şizofrenide Klinik Tablo .....	18
2.8.1. Şizofrenide prodromal dönem .....	18
2.8.2. Şizofrenide klinik dönem .....	19
2.8.3. Şizofrenide prognoz .....	22
2.9. Şizofrenide Tanı Ölçütleri .....	23
2.9.1. Şizofreni DSM-IV TR tanı ölçütleri .....	23
2.9.2. Şizofreni ICD-10 tanı ölçütleri .....	25
2.9.3. Şizofrenide DSM-IV ve ICD-10 karşılaştırması .....	26
2.10. Şizofreni ve Bağlanma Kuramı .....	29
2.10.1. Bağlanma kuramı .....	29

2.10.2. Bağlanma stilleri .....	30
2.10.3. Risk faktörü olarak güvensiz bağlanma .....	31
2.10.4. Bağlanma stilleri ile ilgili araştırmalar.....	31
2.11. Şizofreni ve Duygu İfadesi .....	33
2.11.1. Duygu ifadesi tarihçesi.....	33
2.11.2. Duygu ifadesi kavramı .....	33
2.11.3. Duygu ifadesi ile ilgili araştırmalar.....	35
2.12. Şizofrenide Oksidatif Stres Hipotezi.....	36
2.12.1. Serbest radikaller.....	37
2.12.2. Antioksidan savunma sistemi.....	38
2.12.3. Oksidatif stres .....	40
2.12.4. Serbest radikallerin hedefleri .....	40
2.12.5. Beyinde ROS oluşum mekanizmaları .....	41
2.12.6. Beynin serbest radikal hasarına karşı hassasiyeti.....	41
2.12.7. Etyopatogenezinde ROS'un rolü olduğu iddia edilen bazı nöropsikiyatrik hastalıklar.....	42
2.12.8. Şizofreni etyopatogenezinde serbest radikal ve oksidatif stres mekanizmaları .....	43
2.12.9. Şizofrenide antioksidan sistem çalışmaları .....	44
2.12.10. Antioksidan ve oksidan dengesi üzerine etkili olan faktörler .....	47
2.12.10.1. Antipsikotik ilaç kullanımı.....	47
2.12.10.2. Diet alışkanlıkları .....	50
2.12.10.3. Yaş .....	51
2.12.10.4. Cinsiyet .....	51
2.12.10.5. Sigara .....	52
<b>3. Gereç ve Yöntem .....</b>	<b>54</b>
3.1. Örneklem .....	54
3.2. Prosedür .....	55
3.3. Veri Toplama ve Ölçüm Araçları.....	57
3.3.1. Sosyodemografik bilgi formu .....	57
3.3.2. Klinik özellikler formu.....	57
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği .....	58
3.3.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği .....	58
3.3.5. Beck Depresyon Envanteri.....	58
3.3.6. Yetişkin Bağlanma Ölçeği .....	59
3.3.7. Duygu İfadesi Ölçeği .....	59
3.3.8. Oksidatif Stres parametreleri .....	60
3.3.8.1. Glutasyon (GSH) ölçümü .....	60
3.3.8.2. Yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) ölçümü .....	60
3.3.8.3. Eritrosit katalaz aktivitesi ölçümü .....	61
3.3.8.4. Eritrosit hemolizati hazırlanması .....	61
3.3.8.5. MDA analizi.....	62
3.3.8.6. Glutasyon transferaz.....	62
3.3.8.7. Serum lipit peroksit düzeyi .....	62
3.4. Verilerin değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz.....	63

<b>4. Bulgular</b> .....	<b>64</b>
4.1. Tek değişkeli analizler .....	65
4.1.1. Araştırma grubu ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin Karşılaştırılması .....	65
4.1.2. Oksidatif stres göstergeleri ile hasta demografik bilgileri ve hastalık gösterge ilişkileri .....	65
4.1.3. Araştırma grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres göstergelerinin Karşılaştırılması .....	66
4.1.4. Araştırma grubu ve kontrol grubu bağlanma stili ve duygu ifadelerinin karşılaştırılması .....	67
4.1.5. Araştırma grubu ve kontrol grubu bakım vericilerinin bağlanma stili ve duygu ifadelerinin karşılaştırılması .....	68
4.1.6. Oksidatif stres göstergeleri ile bağlanma stili ve duygu ifadesi arasındaki ilişki .....	68
4.2. Çoklu Değişken Analizi: Regresyon Analizi .....	68
<b>5. Tartışma</b> .....	<b>70</b>
5.1. Oksidatif stresin sosyodemografik ve klinik özellikler ile ilişkisi .....	71
5.2. Şizofrenide oksidatif stres .....	72
5.3. Şizofrenide bağlanma stilleri .....	73
5.4. Şizofrenide duygu ifadesi .....	74
5.5. Oksidatif stres, bağlanma stili, duygu ifadesi ilişkileri .....	75
5.6. Çalışmanın kısıtlılıkları .....	76
<b>6. Sonuçlar</b> .....	<b>78</b>
<b>7. Kaynaklar</b> .....	<b>79</b>
<b>8. Ekler</b> .....	<b>89</b>
8.1. Araştırma Etik Kurul Onayı .....	89
8.2. Hasta Bilgilendirme Formu .....	90
8.3. Hasta Onay Formu .....	91
8.4. Sosyodemografik Bilgi Formu-Hasta .....	92
8.5. Sosyodemografik Bilgi Formu-bakım verici (H) .....	93
8.6. Sosyodemografik Bilgi Formu-Kontrol .....	94
8.7. Sosyodemografik Bilgi Formu-bakım verici (K) .....	95
8.8. Klinik Özellikler Formu .....	96
8.9. Duygu İfadesi Ölçeği .....	97
8.10. Yetişkin Bağlanma Ölçeği .....	98



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı)
<b>CFI</b>	Camberwell Family Interview (Camberwell Aile Görüşmesi)
<b>PNSÖ</b>	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
<b>PANSS</b>	The Positive and Negative Syndrome Scale
<b>ÇŞDÖ</b>	Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
<b>CDSS</b>	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
<b>YBÖ</b>	Yetişkin Bağlanma Ölçeği
<b>AAS</b>	Adult Attachment Scale
<b>BDE</b>	Beck Depresyon Envanteri
<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory
<b>DIÖ</b>	Duygu İfadesi Ölçeği
<b>LEE</b>	Level of Expressed Emotion Scale
<b>GABA</b>	Gama amino bütirik asit
<b>NMDA</b>	N-Metil D-Aspartat
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat)
<b>GSH</b>	Glutasyon
<b>GSSG</b>	Yükseltgenmiş glutasyon
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>GSH- Rd</b>	Glutasyon redüktaz
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>PUFA</b>	Poly Unsaturated Fatty Acid (çoklu doymamış yağ asitleri)
<b>EPUFA</b>	Esansiyel poliansature yağ asitleri
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>TBARS</b>	Tiobütirik asit reaktif substratı
<b>MAO</b>	Monoamine oxidase

## **TABLolar ve ŐEKİLER DİZİNİ**

### **Tablolar**

**Tablo 1.** Araştırma grubu ve kontrol grubu sosyodemografik bilgileri

**Tablo 2.** Şizofreni hastalarının hastalık öyküsü bilgileri

**Tablo 3.** Şizofreni hastalarının Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puanları

**Tablo 4.** Şizofreni hastalarının ve kontrol grubunun VKİ ve Oksidatif Stres düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 5.** Regresyon analizi

### **Sekiller**

**Şekil 1.** Oksidatif stres ve etkileri

**Şekil 2.** Enzimatik antioksidanlar

## 1. GİRİŞ ve AMAC

Şizofreni, kişinin alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği bir ruhsal bozukluktur (1). “Psikoz” şeklinde tanımlanan klinik tablo ise şizofreninin en önde gelen ve ana semptomudur. Hastalık çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlar ve yaşam boyu devam eder. İşlevselliğin önemli düzeyde bozulduğu bu hastalığın genetik yatkınlık, nörotransmitter sistemlerindeki işlev değişiklikleri, çevresel stresörler ve aile içi etkileşimler gibi heterojen bir etiyolojisi vardır. Günümüze kadar klinik tabloyu belirleyebilmek ve bu durumu başka bozukluklardan ayırt edebilmek için bir dizi farklı bulgu ve belirti tanımlanmıştır. Son yıllarda klinikte yararlı olabilecek laboratuvar testleri ya da biyolojik belirteçler ortaya koymak üzere birçok araştırma yapılmasına rağmen kesin tanı hala klinik ölçütlere dayanmaktadır.

Şizofreni hastalığının seyrine bakım vericiliğin etkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Özellikle bakım vericilerin duygu ifadesi düzeylerinin şizofreninin klinik seyrine etkileri ayrıntılı olarak incelenmektedir (2). Şizofreninin ortaya çıkmasında ya da tekrarlamasında önemli bir etken olarak değerlendirilen aile özelliklerinden biri duygusal ifadedeki aşırılıktır (high expressed emotion). Duygusal ifadenin aşırılığı anne babaların hasta olan bireylerine karşı eleştirel, düşmanca ya da aşırı ilgili tutum ve davranışlarını tanımlamaktadır. Duygusal ifadesi aşırı olan ailelerde yaşayan şizofrenili bireylerin alevlenme oranının duygusal ifadesi düşük olan ailelerde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Giderek artan kanıta rağmen bu konuda ruh sağlığı ve şizofreni özelinde yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır (3).

Özgül olmayan bir stres etkeni olarak bilinen bakım vericinin duygusal ifadesindeki aşırılık ve olumsuz duygulanım biçimi şizofreninin klinik gidişini etkilediği bilinen diğer değişkenlerle etkileşim halinde olabilir.

Tanım olarak bağlanma stili, yaşamın erken döneminde belirlendiği ve süreklilik gösterdiği düşünülen, bireyin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsüdür. Bağlanma kuramcılarının göre bağlanma stili süt çocukluğu döneminde güvenli ya da güvensiz olarak bir kez belirlendikten sonra yaşam boyunca süreklilik gösterir. Süt çocuklarında saptanan bağlanma özelliklerinin ergenlik döneminde de devam ettiğine ilişkin

kanıtlar vardır. Bowlby (1973)'nin çalışmalarından başlamak üzere güvensiz bağlanma stili daha sonraki yaşam dönemlerinde psikopatolojinin belirleyicisi olarak düşünülmüşken güvenli bağlanma sağlıklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir (4).

Oksidatif stres çok genel bir ifade olarak; pro-oksidan süreçler ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik durumudur. Genellikle artan serbest radikal üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bunun dışında antioksidan savunma sisteminin zayıflaması veya her iki durumun ortaklaşa etkisiyle oluşabilir. Oksidatif stres durumu, spesifik sebep bakılmaksızın hücrel toksisiteye yol açan bir dizi patofizyolojik sürecin başlamasına neden olur (5,6).

Serbest radikaller çok kısa ömürlü ve reaktif moleküllerdir. Bu bileşikler normal metabolik yolların işleyişi sırasında ve/veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşurlar. Serbest radikallerin oluşumlarının artması halinde katıldıkları reaksiyonlar kontrolsüz bir nitelik kazanır ve bu moleküller reaktif yapıları nedeniyle hücrelerde ve dokularda pek çok zarara yol açarlar (7).

Serbest radikallerin organizma için fagositoz gibi yararlı işlevleri olmakla birlikte, aşırı miktarda bulunmaları başta lipidler ve glikoproteinler olmak üzere hücrel yapılar üzerine toksik etki yapmaktadır. Beyin; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerden dolayı serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca katekolamin metabolizması, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir (8). Bu, şizofreni etyolojisinden sorumlu tutulan en önemli hipotezlerden olan "dopamin varsayımı" ile beraber düşünüldüğünde daha da anlam kazanan bir patofizyolojidir.

Bu projenin amacı şizofreni hastalarının bakım vericilerinde duygu ifadesi düzeyleri ve bağlanma stili ile bu hastaların yaşadıkları stresin ilişkisinin biyolojik yansımalarını oksidatif stres üzerinden araştırmaktır.

Bu çalışmada;

1. Şizofreni hastalarının oksidatif stres düzeyini yordayan bakım verici bağlanma stili ve duygu ifadesi değişkenlerinin ortaya konması

2. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun plazma total antioksidan potansiyeli, total peroksit düzeyi ve bunların oranlanmasıyla hesaplanan oksidatif stres indeksi açısından karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Çalışmanın hipotezleri;

1. Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oksidatif stres parametreleri olması beklenmektedir.
2. Şizofreni hastalarının bakım vericilerinin sağlıklı kontrol grubu bakım vericilerine göre daha yüksek güvensiz (çelişkili ve kaçınmacı) bağlanma ve daha düşük güvenli bağlanma puanı alması beklenmektedir.
3. Şizofreni hastalarının bakım vericilerinin sağlıklı kontrol grubu bakım vericilerine göre daha yüksek ilgi/koruyucu/müdahaleci duygu ifadesi ve eleştirel/düşmancıl duygu ifadesi puanı alması beklenmektedir.
4. Bakım vericilerin yüksek duygu ifadesi puanının yüksek güvensiz bağlanma puanının ve düşük güvenli bağlanma puanının, yüksek oksidatif stres parametrelerini yordaması beklenmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Şizofreni Kavramı**

Şizofreni; kronik, yaygın, yeti yitimine yol açan, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen ve derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan ruhsal bir bozukluktur (3,9). Davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, klinik görünümü değişkenlik gösteren bir sendromdur. Görünümü hastadan hastaya ve zaman içerisinde izlemde değişkenlik gösterir. Hastalığın etkisi ağırdır ve uzun sürelidir (9). Kişi alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşır, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekilir. Kişiyi gençlik yıllarından itibaren üretim dışına itebildiğinden ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatımsalar yaşamasına yol açabildiğinden dolayı topluma maliyeti oldukça yüksektir (1).

### **2.2. Şizofreni Tarihçesi**

Şizofrenik durumların çok eski tarihlerde de tanındığına ilişkin bir çok yazılı belge vardır. M.Ö. 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, bugün şizofreni olarak nitelendirilebilecek birtakım olgular ayrıntılı olarak anlatılmıştır (10). M.Ö.1 ve 2. yy. 'da eski Yunan hekimleri şizofrenide görülen bozulmaları tarif etmişlerdir.

Ortaçağdan 18.yüzyıla kadar psikotik bireyler her zaman toplum dışına itilmişler, hatta bir kısmı ölüm cezasına bile çarptırılmıştır. Ancak 19. yüzyılda önyargılardan uzaklaşmaya başlanmıştır. Yaklaşık olarak bir asırdır şizofreni hakkındaki bilgilerimiz giderek artmış ve bugün belli bir noktaya ulaşmıştır (11).

18. yüzyıl başında İngiltere'de John Haslam ve George Mann'in, gençlik çağında başlayan içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile belirli olarak tanımladıkları ve bir ad veremedikleri bozukluğun şizofreni olduğu düşünülmektedir.

Şizofreniyle ilgili ilk tanımlamalardan en çok bilineni, 19.yüzyılın ilk yıllarında Philippe Pinel tarafından yapılmış olandır. Ruhsal hastalıklara dair beş kategori tanımlamış, bu hastaların çoğunu "düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması (demans)" diye adlandırdığı bir grubun içine sokmuştur. 1810 yılında İngiltere'de John Halsam "Deliliğe Dair İllüstrasyonlar" isimli kitabında bir hastadaki psikozun renkli bir görünümünü sunmuştur. Gençlik çağında başlayıp, içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile seyrettiğini belirttiği ve adlandıramadığı bozukluğun şizofreni

olduğu düşünülebilir. Günümüzde bazı İngiliz psikiyatristler şizofreniyi "Pinel-Haslam hastalığı" olarak nitelendirmektedir (12).

İlk olarak 1860 yılında, Morel tarafından "Dementia praecox" terimi kullanılmıştır. 1863'de Karl Kahlbaum "Paraphrenia Hebetica" terimini kullanmış; 1871'de Ewald Hecker, "Hebephrenia" terimini ileri sürmüştür. Stransky 1909'da dementia precoxun entellektüel ve iradesel fonksiyonlarda koordinasyon kaybı ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür.

Emil Kraepelin, "Dementia praecox" olarak tanımladığı hastalığın; kişide bilinç, affekt ve irade alanlarında tam bir yıkıma neden olduğunu bildirmiştir. Ona göre hastalık her alanda yıkıma neden olacak şekilde kronik bir gidiş göstermektedir. Kraepelin yaklaşık 100 yıl önce dementia praecox'u katatonik, hebefrenik ve paranoid hastalar olarak üçe ayırmıştır. Bu ayırım benzer şekilde bugün de geçerlidir. Yine Kraepelin' e göre bu hastalık, organik etmenlere bağılı olarak ortaya çıkmakta ve psikolojik belirtiler organik değişikliklere sekonder olarak bulunmaktadır. 1919 yılında yazdığı "Dementia Praecox ve Parafreni" isimli kitabında iki temel patolojiyi tanımlamıştır. Bu patolojiler emosyonel aktivitelerde zayıflama, intrapsişik dengenin ve koordinasyonun bozulmasıdır. Ayrıca yazdığı Klasik Psikiyatri Temel Kitabı'nda bu hastalığın "tüm delilikler içinde en yaygın" olduğunu söylemiştir. Bu hastaların defalarca hastaneye yatmak zorunda kaldıklarını ve hastalığın bilinmezlerle dolu olduğunu ifade etmiştir.

Klinik görünümünün ötesine geçerek, söz konusu bozukluğa eşlik eden zihinsel süreçleri tanımlayan ilk araştırmacı ise Eugen Bleuler'dir. Bleuler 1911'de yayımladığı "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" isimli kitabında bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanması gerekmediğine dikkat çekerek, dementia praecox yerine zihin yarılmaması anlamına gelen "schizo-phrenia" teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin temel belirtilerini 4 ana başlık altında toplayıp bunlara "4A Belirtisi" adını vermiştir. Bunlar; Assosiasyon (çağırışım) bozukluğu, Autizm (otizm), Ambivalans, Affekt (duygulanım) bozukluğudur. Bleuler şizofreni kavramı içinde çağırışım dağınlığına özel bir yer vermiş, bunun patognomik bir bir belirti olduğunu, tüm hastalarda ve hastalığın her döneminde bulunduğunu ileri sürmüştür.

Kurt Schneider, 1930'larda şizofreni için patognomik olduğunu ileri sürdüğü birinci sıra belirtilerini (kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, aralarında tartışan sesler işitme, emir veren sesler işitme, hezeyansal algılama, somatik edilgenlik, duygulanımda edilgenlik, dürtülerde edilgenlik, istekte edilgenlik, düşünce çalınması, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması) tanımlamıştır. 1960'ların sonunda Schneider'in birinci sıra belirtileri Avrupa'da yaygın bir kullanım alanı bulurken, Amerikalılar Bleuler'in tanımına göre şizofreni tanısı koymuşlardır (12).

1980' li yıllarla birlikte iki önemli değişim olmuştur. Bunlardan ilki; "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-III"ün yayınlanması ve Amerika Psikiyatri Birliği'nin şizofreni tanısının koyulması konusunda Andraesen'in makalelerindeki yeni yaklaşımı benimsemesidir. Amerikan Psikiyatrisi'nde egemenliğe sahip olan Bleulerci yaklaşım yerini Kraepelinci yaklaşıma bırakmıştır. Bir başka deyişle, şizofreniye eşlik eden zihinsel süreçler konusundaki tartışmalı çıkarımlar ve düşünce bozukluğu, otizm, ambivalans gibi tanımlamalar tanı ölçütleri dışında bırakılırken, tanımlayıcı düzeyde sınırlı bir şizofreni kavramı yeniden ön plana çıkmıştır.

İkinci önemli gelişme Timothy Crow'un pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi tanımlamasıdır. Aslında Kraepelin'den beri bilinen bu tanımlama öncüllerinin görmediği büyük bir ilgiyle karşılanmıştır.

Sonuç olarak, DSM-III'te tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri dönmüşlerdir. 1994 yılında yayınlanan DSM-IV, tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirmiştir (1).

### **2.3. Şizofreni Epidemiyolojisi**

Şizofreni her toplum ve her coğrafi bölgede görülen bir bozukluktur (1). Bütün psikiyatrik hastalıklar gibi şizofreni de sosyal, ekonomik ve hatta coğrafi farklılıklardan etkilenmektedir.

#### **2.3.1. Yaygınlık ve sıklık**

Karşılaştırmalı verilerin toplanmasındaki güçlüklerle karşın, şizofreni sıklığının ve yaşam boyu yaygınlığının tüm dünyada eşit olduğu söylenebilir.



Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda şizofreninin nokta yaygınlığı (prevalans) binde 0.6 ile 7.1 arasında, bir yıllık yaygınlığı binde 2.7-7.0 arasında, yaşam boyu yaygınlığı ise binde 5-15 (ortalama binde 10) arasında değişmektedir. Bir yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise binde 0.11-0.7 arasında olduğu kabul edilmektedir.

Son yıllarda şizofreni sıklığında düşme olduğuna ilişkin araştırma sonuçları bulunmakla birlikte bunun yöntem ile ilgili nedenlerden kaynaklanabileceği düşünölmektedir. Son 20 yıl içinde ortaya çıkan yeni sınıflandırma yöntemleri şizofreni tanısını az koyulur hale sokmaktadır. Dolayısıyla şizofrenide gerçek bir azalma değil, sınıflandırmada görölen farklılıklar nedeniyle azalmış gibi bir görönum vardır, denilmektedir (1,11,12)

### **2.3.2. Yaş ve cinsiyet**

Başlangıç yaşı, erkeklerde 20-25 yaşları arası en yüksek tepe değerlerine ulaşırken, ikinci olarak da 30-35 yaşlarında daha düşük bir tepe değeri izlenmektedir. Kadınlarda hastalık başlangıcı erkeklerinkinden ortalama 5 yıl daha geç olarak ortaya çıkmaktadır. Otuzlu yaşların ortalarına kadar erkek/kadın oranı erkekler lehine fazla iken, 40 yasından sonra bu oran kadınlar lehine iki kat olarak yükselmektedir (12).

Cinsiyet farklılığı aşınsından bakıldığında ise erkeklerde %1.02, kadınlarda %1.05 oranında izlendiği bildirilmektedir (13).

Kadınlarda hastalığı erkeklerden daha hafif formlarda geçirmektedirler. şizofren kadınlarda erkekler göre premorbid işlevselliğinin daha iyi olduğunu, beyin görüntöleme taramalarında daha az anomali olduğunu, hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğunu, psikoz ataklarını takiben daha fazla tam düzelme olduğunu ve antipsikotiklere daha iyi cevap verdiklerini gösteren çalışmaları bildirilmiştir. Kadınlarda daha geç başlangıç yaşı ve daha iyi klinik seyirde östrojenin rol oynadığı düşünölmektedir (14).

### **2.3.3. Sosyoekonomik durum**

Sosyoekonomik durum başlığında aylık gelir, eğitim düzeyi, meslek, yaşanan yer ve toplumsal çevre gibi özellikler yer alır. şizofrenik bozukluklar her sosyoekonomik

durumda görülmekle birlikte prevalanslar karşılaştırıldığında; sosyoekonomik durumu düşük olanlarda beş kat fazla görüldüğü bildirilmektedir.

Bu durum iki şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır. Birinci yaklaşıma göre alt sınıflar, enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği ve strese karşı toplumsal desteğin azlığı gibi olumsuz koşullar nedeniyle şizofreniye yatkın hale gelmektedirler. İkinci yaklaşım ise, genetik yapılarında şizofreniye yatkınlık taşıyan ailelerde, kuşaklar boyunca alt sınıflara doğru bir kayma olduğunu ileri sürmektedir (1).

#### **2.3.4. Medeni durum**

Şizofreni tanısı almış kişiler arasında evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır (1). Şizofreni hastalarının hiç evlenmemiş olma durumunun sık olduğu, boşanmış ve ayrı yaşama oranının ise artmış olduğu bildirilmektedir. Yapılan izlem çalışmaları bekar olmanın şizofreni gelişimiyle erkeklerde 12-50 kat, kadınlarda ise 3-15 kat daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Evlenmemiş şizofreni hastalarının premorbid işlevinin daha bozuk olduğu, psikozun daha erken yaşta başladığı ve hastalığın daha kötü bir gidiş gösterdiği izlenmektedir (12).

#### **2.3.5. Göç**

Şizofreninin göçmen kişiler arasında sık olduğuna ilişkin yayınlar vardır. Göçmenlerin hem göçtükten sonra yaşadıkları ülke, hem de göçmeden önce yaşadıkları ülke insanlarına göre daha yüksek oranda şizofreni insidansı gösterdikleri saptanmıştır (15). Olası açıklamalar; yüksek yatkınlığı olan kişilerin seçici olarak göç etmesi; göçü takiben nedensel streslerin artması, gelişmesi ve kültürel ve dil farklılıkları nedeni ile yanlış tanı konmasını içermektedir (11).

#### **2.4. Şizofreni İçin Risk Etkenleri ve Etyoloji**

Giderek artan bilgi birikimi, şizofreninin sinir sisteminin gelişimi sırasında oluşan bir anormallikten kaynaklandığı savını güçlendirmektedir. Postmortem incelemelerde, şizofreni hastalarında piramidal hücre yoğunluğunda normalden farklılıklar olduğu gösterilmiş ve bu durumun hücre göçü sırasında meydana geldiği öne sürülmüştür. Bir

başka varsayım, hücrelerin sinapsların daha ileri bir zihinsel bütünlüğe doğru değişimleri sırasında bazı anormalliklerin ortaya çıkmasıdır. Bu varsayıma göre, yıllar içinde bazı sinir hücreleri ve sinapsları devre dışı bırakacak bir budanma süreci işlemektedir. Bu süreç sırasında meydana gelen sapmalar daha sonra şizofreniye yol açabilecek olan yatkınlığın nedenleri arasında görülmektedir. Söz konusu gelişimsel bozukluğun olası nedenleri araştırılmış ve bunlardan üçü ön plana çıkmıştır. Genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar ve immünite, gebelik ve doğum komplikasyonları. Ancak bu biyolojik nedenlerin yanı sıra, erken çocukluk dönemindeki yaşantıların ve aile ortamının da şizofreniye yatkın bir yapıyı oluşturabileceği tümüyle reddedilmiş değildir. Genellikle kabul edilen görüş, birçok durumda, şizofreninin oluşumunda birden çok etkinin aynı anda rol oynayabileceği şeklindedir (1).

#### **2.4.1. Prenatal enfeksiyonlar**

Gerek merkezi sinir sistemini tutan enfeksiyonlarda psikotik belirtilerin izlenebilmesi, gerekse şizofreni hastalarının annelerinde hamilelik döneminde izlenen enfeksiyonların sıklığı, şizofreni etyolojisinde viral enfeksiyonlar başta olmak üzere intrauterin enfeksiyonların rolünü gündeme getirmiştir (16).

Bu konuda herpes simpleks virüsleri (herpes simpleks virüsleri tip 1 ve tip 6, sitomegalovirüs, varisella-zoster virüs, epstein barr virüs gibi), influenza A ve B, kabakulak ve retro virüs enfeksiyonları ile difteri, zona, pnömoni, polio, nadiren rubella gibi enfeksiyonların etkilerinden söz edilmektedir (11,16). Bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğarlarda % 5-8 oranında daha fazla şizofreni hastalığı bildirilmiştir (12,17).

Virütik enfeksiyonlar hem enflamatuvar hem de immunolojik süreçleri etkilemektedir. Enflamatuvar süreçlerden kaynaklanan damarsal hasarlar ise kan-beyin bariyerinde bozulmayla sonuçlanabilmektedir (16). Merkezi sinir sisteminde harabiyet yapabilen virüslerin hücre içine girip, genetik yapıları da etkileyebildikleri ileri sürülmektedir (18).

#### **2.4.2. Obstetrik komplikasyonlar**

Şizofreni etyolojisini araştıran çalışmalar, obstetrik komplikasyonlarla artmış şizofreni riski arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Obstetrik risk etkenleri

anneyle ilgili ve doğum ve bebekle ilgili nedenler olarak sınıflandırılabilir. Anneyle ilgili nedenler arasında çok sayıda doğum, gebelikte alkol alımı, sigara kullanımı, gebelikte açlık, preeklampsi, RH uyumsuzluğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Anne karnındaki bebekte oksijen yetersizliği ya da travmaya neden olan hipoksi, asfiksi, toksemi gibi perinatal anomalilerin şizofreni için risk faktörü olabileceği ve bu komplikasyon ve anomalilerin şizofreninin ortaya çıkma riskini 1.3 ila 2 kat arttırdığı öne sürülmektedir.

Bu konuyla ilgili olarak tüm bu etkenler içinde en çok üzerinde durulanı preeklampsi ve hipoksidir. Hipoksi sonucu ortaya çıkabilecek iskemi nedeniyle gelişebilecek ventriküler kanamaların şizofrenideki ventriküler genişlemelere neden olabileceği düşünülmüştür. Hipoksiye eşlik eden sitotoksik hasarın şizofreni oluşumunda rolü olduğu düşünülen glutamaterjik işlevleri olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Şizofreninin beyin gelişiminin çok erken dönemlerinde oluşan ve korteksde bulunan sinapslardaki azalmayla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (1,12,17).

Obstetrik komplikasyonların şizofreni oluşumundaki etkileri ya da şizofreni riskini artırıcı etkileri konusundaki bilgiler kesin değildir.

### **2.4.3. Çevresel faktörler**

Sosyal yönden yoksunluk gösteren ailede doğmanın şizofrenide bir risk etkeni olabileceği öne sürülmektedir. Kırsal kesimlerde doğan, büyüyen ya da çocukluk döneminin çoğunu kırsal kesimlerde geçiren kişilerdeki şizofreni riskinin de, şehirde doğup büyüyenlerden daha fazla olduğu öne sürülmektedir. Bu konuda hamilelik ile ilgili risklerin, beslenme yetersizliklerinin, enfeksiyonların ya da toksik etkenlerin rolü olabileceği düşünülmekte ancak halen kesin veriler elde edilememektedir.

Düşük ekonomik koşullar ya da sosyal ortamlarda yaşayanlarda şizofreni riskinin daha fazla olduğu yönünde yapılan çalışmalarda bunu doğrulayan veriler elde edilmiştir.

Ayrıca stres düzeyi yüksek ve çocuklarından aşırı beklentileri olan üst sosyal sınıftan ebeveynlerin, çocuğu etkileyip hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19).

#### **2.4.5. Kişilik özellikleri**

Şizofreni için risk etkenleri arasında erken çocukluk özellikleri ve kişilik yapısı da incelenmiştir. Çocukluk dönemindeki şizoid ve şizotipal kişilik özellikleri üzerinde durulmuştur. Erken gelişim özellikleri olarak konuşma ve eğitim sorunları, tek başına oynama eğilimi, yakın arkadaşı olmayışı, küçük grupları tercih etme, sosyal ortamlarda tedirginlik duyma, ergenlikte zayıf sosyal uyum, karşı cinsten sürekli bir arkadaşının olmayışı gibi özelliklerin varlığından söz edilmiştir (12).

#### **2.4.6. Genetik etkenler**

Birçok toplumsal ve biyolojik etkenin şizofreni riski ile ilişkileri araştırılmış ve bunların bir kısmı etyoloji konusundaki kuramlar için çıkış noktası olmuştur. Baslıca risk etkenlerinin başında genetik etkenler gelmektedir. Hastalığın ailevi yüklülüğü konusundaki çalışmalarda; hasta bir akraba ile paylaşılan gen oranında şizofreni riskinin de artış gösterdiği ortaya koyulmaktadır.

Genetik çalışmalar şizofreni gelişim riskinin en sık monozigot ikizlerde, bunu takiben anne ve babanın her ikisinin de şizofreni hastası olduğu çocuklarda, daha sonra dizigot ikizlerde ve birinci derecede akrabalarında bulunanlarda artış gösterdiğini bildirmektedir (3). Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 oranında değişirken, dizigot ikizlerde oran % 8-28 arasında değişir. Şizofrenlerin birinci derecede akrabalarında şizofreni gelişme oranı normal kişilerin akrabalarına göre 5 kat daha yüksektir. Hem anne hem babanın şizofren olduğu durumda, çocuklarda şizofreni gelişme oranı % 40'dır. Genetik etkenler hastalığın etyolojisinde önemli bir role sahip olmakla birlikte şizofreninin belirti ve sonlanış biçimlerindeki çeşitlilikten dolayı, tek bir oluş nedeninin şizofreniyi ortaya çıkardığını söyleyebilmek olası değildir. Kanıtlanmış biyokimyasal bir bozukluk yoktur ve şizofreniyi ortaya çıkaracak özgün bir stres kaynağı gösterilememiştir.

Ailede hastalığın sık görülmesi aynı çevresel faktörlerden etkilenmeye bağlı olabileceğinden, aile çalışmaları genetik yatkınlık açısından kesin kanıt olarak kabul edilmemektedir. Şizofrenideki olası genetik geçişin, geleneksel otozomal dominant ya da resesif özelliklerle bilinen mendel tipi kalıtıma uymadığı bilinmektedir. Bununla birlikte belli kromozom bölgelerinde orta düzeyde etkisi olan genlerin varlığına ilişkin yineleyen bulgular elde edilmiştir.

Bu bulgular şizofrenide genetik yatkınlığı düşündürmekle birlikte, tek ve çift yumurta ikizi çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın %100 olmaması genetik olmayan faktörlerin de şizofreni patogeneğinde önemli rolleri olacağını ortaya koymaktadır. Şu ana dek şizofreni ile kesin nedensel ilişkisi olan bir gen tanımlanamamıştır (3).

#### **2.4.6. Stresli yaşam olayları ve duygusal ifadede aşırılık**

Gerek akut şizofreni belirtilerinin başlamasından önce, gerekse hastalığın nükslerinden önceki sürelerde, kişinin ağır stresli yaşam olayları yaşaması sık rastlanılan durumdur. Bu nedenle hastaların aşırı stresli durumlarda daha yoğun bir ilaç ve psikoterapötik tedavi programı ile sosyal destek almaları önerilmektedir (12).

Ailedeki duygusal ifadedeki aşırılık şizofreni için bir sebep değil, ancak hastalardaki olası nüksler için bir risk etkeni olabileceği ileri sürülmektedir. Bu durumlarda uygulanacak aile terapilerinin, nükslerin önlenmesi konusunda etkili olabileceği bildirilmektedir (20).

#### **2.5. Şizofreni ve Klasik Psikoanalitik Model**

Freud, şizofreninin, egonun ilk kez ortaya çıktığı döneme kadar uzanan bir gerilemeden (regresyon) kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu erken dönemde çocuğun mental sistemleri henüz ayrılaşmamıştır. Cinsel enerjinin dinamik belirtisi olan libido, tümüyle bedene ve benliğe yatırılmış durumdadır. Çocuğun zihninde nesne temsilleri yoktur. Bu durum “birincil narsizm” olarak adlandırılır.

Çocuk büyüdükçe ve çevreye ilgisi arttıkça ruhsal enerji çevredeki nesnelere yatırılır. Bu da “nesne libidosu” diye isimlendirilir. Böylece gerçek nesne ilişkileri gelişir. Ruhsal ya da organik nedenlerle söz konusu erken döneme saplanan ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde örseleyici olaylarla karşılaştığında yeniden buraya gerileyen kişi nesnelere ve ego bütünlüğünü yitirir. Nesnelere yatırılmış libidonun yeniden bedene ve benliğe geri çekilmesi “ikincil narsizm” olarak adlandırılır (1). Şizofrenlerin kendi bedenleri-benlikleri ile aşırı uğraşmaları, içe kapanmaları, kişiler arası ilişkilerinin bozuk olması ikincil narsizmin yansımalarıdır. Genellikle psikanalistler, şizofrenide doğuştan bir ego zayıflığının ve birincil narsistik duruma kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu kabul ederler. Böyle bir zeminde çevre

ilişkilerinde küçük incinmeler bu gerileme eğilimini kamçırlar. Buna göre, içe kapanma ve başka belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir.

Silvano Arieti şizofreninin başlangıç dönemindeki dayanılmaz bunaltı ve anksiyetenin hastalığın sonraki evrelerinde ortaya çıkan belirtilerin temelini oluşturduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca şizofrenlerin başkalarıyla uyum sağlama güçlüklerine dikkati çekmiş ve şizofrenlerin dünyasını “düz ve ölü bir dünya” olarak nitelendirmiştir. Psikanalitik görüşler, özellikle Sullivan’ ın görüşleri bir çok araştırmacıyı şizofreniklerde aile içi iletişimi ve anne-baba özelliklerini araştırmaya itmiştir. Lidz şizofrenik ailelerde önemli “yarılma ve bozulma” olduğunu, şizofrenik çocuklara annelerince özel bir önem verildiğini ileri sürmüştür. Lidz’ e göre ana-babadan biri çok aşırı baskın ve saldırgan, öbürü de ileri derecede bağımlı ve edilgendir. Aile yarılmasında ana-babadan biri öbüründen doyum ve destek bulamamakta, bu yüzden doyum ve destek için çocuğa yönelmektedir.

Bateson, Jackson ve Haley şizofreni etyolojisinde çifte çıkmaz (double bind) varsayımını ortaya atmışlardır. Buna göre çocuk ailesi içinde uzun yıllar birbiriyle çelişkili uyarılar ile karşılaşmakta, bunlardan hangisine göre davranacağını bilememekte ve çıkmaza girmektedir. Giderek bu iletilere aldırılmayı öğrenerek kendine özgü acayip bir anlayış ve iletişim biçimi oluşturmaktadır (21).

Dikkat edilirse gerek psikanalitik, gerekse aile üzerinde yapılan araştırmalar etyolojiyi aydınlatmaktan uzaktır. Aile içinde çelişkili uyarılar ya da aile bireylerinin çocuğa olumsuz tutumları, onların şizofrenojenetik türden etki yapmalarından mı, yoksa çocuğun doğuştan getirdiği özelliklerden midir?, bunlar aydınlatılamamıştır. Ayrıca özgül bir psikojenetik etken, özgül bir patojenik anne ya da patolojik aile kuramlarının yalnız başlarına geçerli olmadığı anlaşılmıştır. Ancak bütün bu kuramların şizofrenik bireyin ve ailesinin yapısını, iç dinamiklerini, uyum biçimlerini anlamamızda büyük katkıları olmuştur. Şimdi belki ailede özgül psikososyal etkenlerin varlığı kabul edilmemektedir. Fakat ailedeki ağır bozukluğun, süregen stresin hastalığın iyileşmemesinde, uzun sürmesinde, alevlenmelerin ortaya çıkmasında rolü olabileceğini bilmekteyiz. Bu açıdan bakıldığında şizofreni tedavisinde ailenin de ele alınması zorunluluğu kabul edilmektedir (4).

## **2.6. Şizofreni ve Biyolojik Yaklaşım**

### **2.6.1. Dopamin hipotezi**

Şizofreni konusunda en fazla adı geçen nörotransmitter dopamindir (DA). Tirozinden dopamin hidroksilaz enzimiyle sentez edilir.

İnsan beyninde dopaminerjik reseptör dağılımı çok geniş alanları kapsar. Şizofrenide; mezolimbik, prefrontal ve striatal dopaminerjik sistemler söz konusudur. Şizofrenide dopamin hipotezi, bugüne kadar şizofreniyle ilgili olarak biyolojik alanda ortaya atılan en tutarlı hipotezdir. Hipotez temel olarak, şizofrenide DA'erjik hiperaktivasyon bulunduğunu, bunun ortadan kaldırılması için de postsinaptik DA reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörür (9,22). Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini arttıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması dopamin hipotezini desteklemektedir (23)

Nöroleptiklerin pozitif belirtileri yatıştırırken, negatif belirtileri aynı düzeyde etkilememesi, hatta kimi zaman negatif belirtilerin şiddetlenmesine yol açması bu hipotezi yetersiz kılmakta ve şizofrenide dopaminerjik aktivite artışından başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (1,11,24).

### **2.6.2. Serotonin hipotezi**

Frontal korteksteki serotonin reseptör sayısında değişiklik olduğunun bulunması ve hem serotonin, hem de dopamin reseptör antagonisti etkiye sahip atipik antipsikotik ilaçların sadece D2 reseptör antagonisti olan ilaçlara üstünlüklerinin olması şizofrenide serotonin üzerinde ilgi artışına neden olmuştur (1).

Serotonin (5-HT) nöronları orta beyinde dorsal ve medyan rafe çekirdeklerinden köken alarak korteks, striatum, hipokampus ve diğer limbik alanlara uzanırlar. En az 15 tip 5-HT reseptörü vardır. Şizofrenide öne sürülen serotonin (5-HT) hipotezi, kaynağını liserjik asid dietil amidin (LSD) hallüsinojen özelliklerinden ve periferik olarak serotoninini antagonize ettiği gözleminde almıştır. Bu gözlemler sonucunda şizofreninin serotonin eksikliği sonucu ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. Çalışmalar, son yıllarda hızla kullanıma giren 5-HT2 reseptör antagonistlerinin negatif belirtiler başta olmak üzere antipsikotik bir etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir



(25,26). Bunun yanı sıra beyin omurilik sıvısı (BOS) 5 hidroksi indol asetik asit (5HIAA) düzeylerinin düşüklüğü ile şizofreni hastalarının kortikal atrofi ve ventrikül genişlemesi arasında bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarında trombosit ve plazma serotonin düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenlerden ötürü negatif belirtili şizofrenide serotonin işlev bozukluğunun olabileceği, bu bozulmanın postsinaptik 5-HT reseptör duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir (11,24).

### **2.6.3. Glutamat hipotezi**

Glutamat beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Şizofrenide glutamata karşı ilgi daha yakın zamanlarda gelişmiştir. Klinik ve deneysel bulgular şizofreni etyolojisinde glutamatın karmaşık rolünü desteklemektedir. Kanıtlar, şizofrenideki azalmış glutamaterjik aktivitenin, N-Metil D-Aspartat (NMDA) alt tipindeki glutamat reseptörlerinin düzeyinin düşmesine bağlı olduğunu göstermektedir (1,23). NMDA reseptörlerinin antagonistleri (fensiklidin, ketamin vb.) normal bireylerde ve şizofreni hastalarında değişen ölçülerde pozitif ve negatif belirtiler ve bilişsel disfonksiyon oluşturabilirler. Glutamat reseptörlerini uyaran glisin tipik nöroleptiklerle uygulandığında negatif belirtileri azaltmaktadır. Bir çalışma normal NMDA düzeylerinin %5' ine sahip olan farelerin, erişkinlik dönemine ulaştıklarında şizofreni benzeri davranış anormallikleri gösterdiklerine işaret etmiştir. Bu şizofrenideki hipoglutamaterjik hipotezi destekleyen bir bulgudur (11,27).

### **2.6.4. GABA hipotezi**

Benzodiyazepinlerin antipsikotik sağaltıma eklenmesinin etkinliği arttırdığını gösteren çalışmalar, gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerinin de şizofreni belirtilerinin oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, şizofreni tanılı kişilerde prefrontal ve singulat kortekste GABA-erjik nöron yitimi saptanmıştır. Bir başka çalışmada, nöron yitimi saptanmamış, ancak prefrontal bölgede, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaza ait mRNA düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (1,28).

## **2.7. Şizofreni ve Nörogelişimsel Hipotez**

Nörogelişimsel hipoteze göre, beynin gerek doğum öncesi gerek doğum sonrası nörogelişimsel sürecindeki anormallik ve defektler, belli bir latent dönem geçtikten sonra ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında ve de çoğunlukla aşırı bir stres gibi tetikleyici olay sonrasında, patolojik nöronal olayları harekete geçirerek şizofrenik bir sendroma neden olabilirler. Şizofrenide hatalı kortikal gelişime ait kanıtların ortaya çıkması ve yeni doğan döneminde gerçekleşen lezyonların ergen ve erişkin hayvanlarda davranışsal anormalliklere veya dopamine karşı değişmiş duyarlılığa neden olduğunu gösteren hayvan modellerinin geliştirilmesi, şizofreni ile hatalı gelişim arasındaki bağlantıları güçlendirmiştir ( 9,12)

### **2.7.1. Doğum komplikasyonları**

Doğum komplikasyonları ile şizofreni gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. Gözlenen komplikasyonlar arasında periventriküler kanamalar, hipoksi ve iskemik lezyonlar sayılabilir. Buna karşın doğumdaki komplikasyonların mı şizofreniye yol açtığı, yoksa fetusa ilişkin şizofreni ile ilgili olabilecek anormalliklerin mi doğum komplikasyonlarına zemin hazırladığı açık değildir. Bu tür komplikasyonların sıklığı kontrol grubuna göre en fazla iki kat düzeyindedir ve bunlar çeşitli risk etmenlerinden biri olarak düşünülebilir (29).

### **2.7.2. Postmortem çalışmalar**

Şizofren hastalarda yapılan postmortem çalışmalar çeşitli olası anormallikleri ortaya çıkarmıştır. Amigdala, hipokampus, parahipokampal girus, entorinal korteks ve internal pallidum gibi limbik ve temporal yapıların hacimlerindeki azalma bunlar arasında sayılabilir. Yaş ve cinsiyet açısından kontrol grubu ile eşleştirilen şizofren hastaların beyinlerinde yaklaşık % 5'lik bir hacim kaybı vardır. Bazı araştırmacılar şizofreni hastalarının piramidal hipokampal hücrelerinde dizilim karmaşası saptamışlardır. Entorinal korteksin yüzeysel tabakalarındaki hücrelerin karmaşık dizilimi, sayıca azalması ve hatalı yer değişimi, nöronlar arasında azalmış bağlantıya neden olabilecek aşırı sinaptik budanmayı düşündürmektedir (30).

### **2.7.3. Sinaptik belirleyicilerde anomaliler**

Şizofrenide olası nörogelişimsel lezyonlar ile uyumlu biyolojik belirleyiciler; nöronların erken dönemdeki göçü, hücre çoğalması, aşırı aksonal gelişme ve sinaptogenezle ilgili proteinlerin normal ekspresyonundaki değişimleri içerir. Şizofreni hastalarının beyinlerinde Reelin, m RNA ve protein düzeylerinde % 40-50 oranında düşme saptanmıştır. Reelin erken gelişim sürecinde beynin normal tabakalaşma göstermesinden sorumlu önemli bir salgısal proteindir. Şizofreni için potansiyel bir risk faktörü olan doğum öncesi viral influenza enfeksiyonu da Reelin'in azalmış ekspresyonuna yol açabilir (31).

### **2.7.4. Gliosis yokluğu**

Gliosis, hücresel kaybı, dejenerasyonu veya gelişmiş beyindeki inflamasyonu simgeleyen, beyne ait nedbe dokusudur. Şizofreni hastalarında postmortem beyin örneklerinde gliosis yokluğu, nöron kaybının erken gestasyonel dönemde, glial hücrelerin oluşumundan önce gerçekleştiğini düşündürür. Bir diğer açıklama ise nöron kaybının doğumdan sonra, gliosisin izlenemeyeceği programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile gerçekleşebileceği yönündedir (32).

### **2.7.5. Konjenital anomaliler**

Şizofren hastalarda nörogelişimsel sapmalara işaret eden rastlantısal anomaliler de izlenebilmektedir. Bunlar arasında korpus kallosum agenezisi, aquaduktal stenoz, serebral hamartomlar ve kavum septum pellicudum sayılabilir. Şizofreni hastalarının küçük bir bölümünde görülen düşük kulaklar, epikantal göz kapakları gibi minör fiziksel anomaliler birinci trimester anomalilerini düşündürür (11).

### **2.7.6. Gelişimsel, nörolojik ve psikososyal disfonksiyon**

Çeşitli çalışmalar, sonradan şizofreni geliştiren çocuklarda hastalık öncesi dönemde silik nörolojik belirtilerin varlığına dikkat çekmiştir. Fish ve arkadaşları pre-şizofrenik çocuklarda izlenen iskelet gelişimi, tonus, motilite, derin duyu, vestibüler ve vazovejetatif işleve ilişkin bir dizi bozukluğu "pandismaturasyon sendromu" terimi altında toplamışlardır (33). Ek olarak şizofrenik ebeveyni olan ve hastalık için yüksek risk

taşıyan çocuklarda dikkat ve nöroperformans testlerinde düşük başarı, affektif ve sosyal bozulma, anksiyete daha yüksek oranlarda bildirilmiştir.

## **2.8. Şizofrenide Klinik Tablo**

### **2.8.1. Şizofrenide prodromal dönem**

Şizofreni için “prodromal dönem” kişinin farkına varılabilen ilk hastalık belirtilerinden, hastalığa ait ilk psikotik belirtilerin görülmesine kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Bu süre ortalama 2.3 yıl kadardır. Bu dönemin iki temel özelliği; kişinin bu dönemde hastalığın tipik klasik belirtilerini taşımaması ve bu dönemin arkasından hastalığın yerleşmesidir.

Prodromal dönem kişinin ya da çevresindekilerin farkına vardığı değişikliklerle başlar. Ancak bunlar non-spesifik olup, hastadan hastaya farklılıklar göstermekte ve çok değişik belirtilerle ortaya çıkmaktadır. İlk ve en sık rastlananlar depresif ve negatif belirtilerdir.

Prodromal dönemde izlenen başlıca belirtiler şöyle özetlenebilir.

Depresif belirtiler, anksiyete ve iritabilite; Hem erken hem de yaygın olarak izlenen belirtilerdir. Depresif duygu durumu, kendine güven duygusunda kayıp, suçluluk duyguları, intihar düşünce ve girişimleri en erken ortaya çıkan belirtiler olup, bunların ilk başvurudan 3-5 yıl öncesinden de mevcut olabilecekleri ve sağlıklı kontrollere oranla 3-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ayrıca anksiyete, iritabilite, öfke, huzursuzluk ve uykusuzluk da izlenmektedir.

Negatif belirtiler; Sosyal ilişkilerde yetersizlikler, motivasyon eksikliği nedeniyle sosyal yaşam ve aktivitelere katılmak istememe, yalnızlığa eğilim, günlük iş ve aktivitelerde istek kaybı, daha önceki işlevsellikte azalma, konsantrasyon düşüklüğü, ders başarısında düşme gibi belirtiler izlenmekte olup, negatif belirtilerin ilk başvurudan 2-4 yıl öncesinde ortaya çıkabildikleri ileri sürülmektedir.

Dalgalanmalı ya da alt sınır pozitif belirtiler; şüphencilik, düşmanca olan davranışlar, konuşulanlara aşırı anlamlar yükleme, aşırı bedensel uğraşlar, obsesyonel

uğraşlar gibi belirtiler sıklıkla görülmekte olup, bu belirtilerin ilk başvurudan 2-4 yıl önce ortaya çıkabildikleri ileri sürülmektedir.

Prodromal dönemin değerlendirilmesindeki temel amaç, hem ileride gelişebilecek olası bir psikoza erken teşhis edip, erken tedaviye başlayabilmek, hem de şizofreni riski taşımayan bazı kişilerin gereksiz yere şizofreni olarak damgalanıp tedirginlik yaşamalarını, boş yere tedavi edilip gereksiz ilaç alımlarını önleyebilmektir (12).

### **2.8.2. Şizofrenide klinik dönem**

**Genel Görünüm ve Davranış;** Şizofreniye özgü tipik bir görünüm tanımlanmamakla birlikte bu kişilerde tuhaf görünüm ve davranışlar sık rastlanan bir belirti olarak açıklanmaktadır. Hastaların çoğunluğunda belirgin bir ilgisizlik, donukluk ve çekingen bir görünüm vardır. Ayrıca enerji ve dürtü kaybı söz konusudur. Hareketi başlatma ve sürdürmede yetersizlik vardır. Bu nedenle kendine bakım ve temizlikle ilgili işlevler yerine getirilememekte, sosyal ilişkiler bozulmakta ve düzenli bir iş ya da okul yaşamını sürdürmekte güçlük yaşanmaktadır. En sık görülen ve en önemli olan belirti ağır ilgisizlik, eylem azlığı ve toplumdan geri çekilmedir. Hastalarda garip yüz, göz hareketleri (manyerizm), kalıplaşmış yineleyici el, kol, beden hareketleri (sterotipi), hareket yankılanması (ekopraksi), belli bir durumda donmuş gibi kalma (katatoni), saldırgan ve ajite davranışlar, işbirliği yapmama (negativizm) görülmektedir. Şizofrenili bireylerde dürtü denetimi son derece zordur. Birden ortaya çıkan öz kırım girişimleri olabilmektedir.

**Bilinç ve Yönelim;** Bilinç açık, genellikle kişi, yer ve zaman yönelimi tamdır. Ancak bazı hastalarda düşünce bozukluğu ve dikkat dağınıklığına bağlı olarak yanlış yanıtlar alınabilmektedir.

**Dikkat ve Bellek;** Dikkati odaklandırmada ve sürdürmede, dikkat odağını değiştirmede güçlük yaşanmaktadır. Hastalarda genellikle bellek bozukluğu saptanmamaktadır.

**Konuşma ve İlişki Kurma;** Konuşmada düzensizlik, dağınıklık, hızlanma, yavaşlama, bloklar, yoksullaşma, kalıplaşmış yinelemeler (stereotipi), konuşma

yankılanması (ekolali), hiç konuşmama (mutizm), yeni sözcükler uydurma (neolojizm), anlamsız konuşmalar (sözcük salatası), sözcük, fikir ya da konuların ısrarla yinelenmesi (perseverasyon) gibi çok değişik belirtiler görülebilmektedir. Ses tonu genellikle tek düzedir ve duygulanımı belli etmez. Kişi kısa, somut ve ayrıntısız yanıtlar vermeye yatkındır.

**Düşünce;** Hastaların genellikle kendilerine özel, anlaşılması güç bir düşünce biçimleri bulunmaktadır. Düşüncelerinde birbiriyle çelişen kavramlar bir arada bulunabilmektedir.

**Düşüncenin yapısı ve akışıyla ilgili bozukluklar;**

Birincil düşünce süreci (şizofreni hastaların düşünce zincirleri arasında mantık bağları kopmuş ya da bozulmuş olduğundan, kendilerine özgü ve mantıksal tutarlılıktan uzak bir düşünce yapısı izlenir), düşüncede amaca ulaşmama ve sapma, enkoherans, teğetsel düşünce, düşüncede bloklar, yoğunlaştırma(kondansasyon), kelime icat etme(neolojizm), steriotopi, perseverasyon, verbijerasyon, kafiyeli konuşma, ekolali, yandan yanıt, kelime salatası, somut düşünce, ambivalan düşünce bu başlık altında ele alınan bulgulardır.

**Düşünce içeriği ile ilgili bozukluklar;**

Hezeyan (delüzyon, sanrı) en belirgin belirtidir. Sanrılar dış gerçeklik hakkında doğru olmayan bir kaniya dayanan, dış gerçeklerden yanlış çıkarsamalardan oluşan, diğer kişilerin inancına ve belirli bir kanıtın aksine rağmen değiştirilemeyen yanlış kişisel inanışlardır. Genellikle kötülük görme, kıskançlık, büyüklük, referans, suçluluk sanrılarına, dinsel sanrılara, erotomanik sanrılara, somatik sanrılara, düşünce okunması, çalınması, düşünce sokulması, yayılması sanrılarına rastlanmaktadır.

**Algılama;** Şizofrenide görülen algı bozuklukları varsanılar (halüsinasyon), yanılsamalar (illüzyon) ve gerçeğin bozulması/çarpıtılması olarak sınıflandırılabilir.

**Varsanı** dış dünyada gerçek bir objesi ya da kaynağı olmayan ancak gerçek bir uyarının inandırıcılığını taşıyan algılamadır. En sık işitme varsanıları görülmektedir. Kişi konuşmalar, sesler ya da gürültülerden söz etmektedir. En sık rastlanan işitsel varsanı kişiyle konuşan ya da ismini söyleyen seslerin işitilmesidir. Sesler sıklıkla

korkutucu, açık, suçlayıcı ve aşağılayıcıdır. Somatik, dokunma, koku, tat ve görsel varsanılar daha az sıklıkla görülmektedir.

İlüzyon gerçek olan bir nesnenin gerçekten tamamen farklı olarak algılanmasıdır. Şizofrenide ender olarak görülmektedir.

Gerçeğin bozulması/çarpıtılması ile ilgili belirtilerin şizofrenide görülme sıklığı % 50 civarındadır. Bu çarpıtmalarda nesnelere olduğundan daha farklı olarak algılanır.

**Duygudurum ve Duygulanım;** Şizofreni hastalarının %25'inde herhangi bir dönemde depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler akut alevlenme ve psikozdan çıkış dönemlerinde daha sık görülmektedir. Şizofreni hastalarında izlenen anksiyete duygularının bir kısmı kişinin psikozundan kaynaklanırken (psikotik anksiyete) bir kısmı da hastanın o an için içinde bulunduğu durumlardan (reaktif) kaynaklanmaktadır. Duyguların dışavurumunda ve duygusal tepki vermede yetersizlik söz konusudur. Duygulanım düz, künt, uygunsuz, sığ/oynak ve ambivalenttir.

**Somatik Belirtiler;** Şizofreniye özgü somatik bir belirti bulunmamaktadır. Hastalığın başlangıcında polimorf ağrı, halsizlik ve hazımsızlık gibi yakınmalar görülebilmektedir. Akut alevlenme dönemlerinde uyku bozuklukları, pupillalarda genişleme, terleme, taşikardi ve kan basıncında yükselme gibi belirtiler görülebilmektedir.

Şizofrenide belirtiler hastalık boyunca alevlenme ve iyileşmelerle devam etmektedir. Bu nedenle hasta ve ailelerin hastalığın erken uyarıcı belirtilerini tanımasını önemlidir. En sık rastlanan erken uyarıcı belirtileri anksiyete ve ajitasyon, depresyon ve içe kapanma, saldırganlık, huzursuzluk, halüsinasyonlar, şüphecilik, tuhaf davranışlar olup bu konularda hasta ve aileye eğitimsel müdahaleler planlanmalıdır.

**Bilişsel Belirtiler;** Şizofrenide bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar başta olmak üzere %70 oranında bilişsel işlevlerde bozulma izlenmektedir. Bilişsel bozuklukların hastalığın başından beri var olması, hastanın yaşı, ilaçlar ve pozitif belirtilerden bağımsız olarak süre gitmesi bu hastalıktaki temel bozukluğun bilişsel

belirtiler olabileceği ve bunların Şizofrenide izlenen diğer belirtileri doğurabileceği Şeklinde g6r6Őlerinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Bilişsel işlevlerde bozulma Şizofreninin temel bir belirti k6mesi olup, hastaların iŐlevselliđinde bozulmaya yol açmaktadır (9,11,12).

### **2.8.3. Şizofrenide prognoz**

Şizofreni çok değişik prognoz g6steren, genellikle s6reğen ve ciddi yeti kayıplarına neden olan bir hastalıktır. Şizofrenide prognozla ilgili olarak yapılan çoğu çalışmada hastalığın gidişinin değişken olabileceği, bazı kişilerin alevlenmeler (Şizofrenik epizodlar) ve yatıŐmalar (remisyon) g6sterirken diğer bazılarının kronik hasta olarak kaldıkları açıklanmaktadır. D6zelme oranları literat6rde %10-60 arasında bildirilmektedir. alıŐmalar Şizofreni nedeniyle ilk hastaneye yatıŐtan 5-10 yıl sonra hastaların sadece %10-20'sinin iyi seyirli olarak tanımlanabileceğini g6stermektedir. Hastaların %50'sinden fazlası yineleyici hastaneye yatıŐları, semptomlarda alevlenme, maj6r duygudurum bozukluğu atakları, intihar girişimleri ile k6t6 seyirli olarak açıklanmaktadır (9,11,12).



## 2.9. Şizofrenide Tanı Ölçütleri

Şizofreni tanısı için çoğunluk tarafından kabul edilmiş olan DSM-IV'deki (34) tanı kriterleri kullanılmaktadır. DSM-IV şizofreninin tanısasal temelini üç ana belirti grubu üzerine kurmuştur. Bunlardan birincisi sanrılar, varsanılar, çağrışım ve duygulanımda bozukluklar ile dezorganizasyon belirtilerinin varlığıdır. İkincisi bu olgularda okul iş, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakımda yıkım olmasıdır. Üçüncü koşul ise en az 6 aylık bir sürenin olmasıdır. Diğer ölçütler ise diğer tanı grupları ile ilişkileri belirtir.

### 2.9.1. Şizofreni DSM-IV-TR tanı ölçütleri

A-Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa olabilir) bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerin ikisinin ya da daha fazlasının olması

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma (örneğin çağrışımlarda dağınıklık, sık sık konu dışına sapmalar gösterme ya da enkoherans)
4. İleri derece dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar yani affektif donukluk (tek düzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B-Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde iş, kişiler arası ilişkiler, ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da daha fazlası bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. (başlangıç çocukluk çağı ya da ergenlik

dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitiminde ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.)

**C-Süre:** Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle mevcuttur. Bu altı aylık süre en az 1 aylık süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal, ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodrom ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilirler.

**D.-Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması:** Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü;

1. Aktif evre belirtileriyle birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst ataklar ortaya çıkmamıştır.
2. Aktif evre belirtileri sırasında duygudurum atakları 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 (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkisine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

**F-Yaygın gelişimsel bir bozuklukla ilişkisi:** Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin bir sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

## **2.9.2. Şizofreni ICD-10 tanı ölçütleri**

ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems/ Uluslararası hastalık sınıflaması (UHS)), bir grup araştırmacının Dünya Sağlık Örgütü işbirliği ile hazırladığı tanı kitapçığıdır (35). Mental bozukluklar 1948'de yayınlanan ICD' nin 6. baskısında yer almamaktaydı. ICD-10'da Amerikan Psikiyatri Birliği ile birlikte çalışma sonucunda DSM-IV'le bir yakınlaşma söz konusu olmuştur.

### **ICD 10'a göre tanı kriterleri**

**G1:** Aşağıda (1) numara altında sıralanmış semptom ve belirtilerden en az birisinin ya da (2) numara altına sıralanmış belirtilerden en az ikisinin, en az bir ay boyunca devam etmiş olan psikoz atağında zamanın çoğunda görülmüş olması

#### **1. Aşağıdakilerden en az birisi**

- a) Düşüncenin yankılanması, sokulması ya da çekilmesi ya da düşüncenin yayınlanması
- b) Kontrol edilme, etkilenme veya edilgenlik hezeyanları ki bunlar ekstremitte hareketlerine veya özel düşünce ve eylemlere, duyuumlara ait olabilir-ayrıca hezeyanlı algılama
- c) Hastanın davranışlarına kumanda eden veya hasta hakkında kendi aralarında tartışan işitsel varsanımlar veya vücudun bazı kısımlarından gelen başka türde varsanımsal sesler
- d) Olması mümkün olmayan tipte ve kültüre uygunsuz nitelikte devamlı sanrılar

#### **2. Veya aşağıdakilerden en az ikisi**

- e) Herhangi bir affektif içeriği olmayan sanrılarla veya sürekli aşırı değerlilik fikirleriyle birlikte giden, en az bir ay süreyle her gün görülen herhangi bir modalitedeki (işitsel, görsel, dokunsal vb.) devamlı varsanımlar
- f) Neolojizm, ilgisiz ya da enkoheran konuşmaya neden olan düşüncenin devamlılığında kopuşlar
- g) Balmumu yumuşaklığı, negativizm, postur alma, stupor, eksitasyon, ile giden katatonik davranış
- h) Apati, konuşma fakirliği, emosyonel cevaplarda uygunsuzluk, veya körelme (nöroleptik tedavisi veya depresyona bağlı değildir) gibi negatif belirtiler.

**G2:** En sık kullanılan dışlama kriteri:

1. Eğer hasta manik epizod veya depresif epizod kriterlerini karşılıyorsa yukarıdaki kriterlerin mizaç bozukluğu gelişmeden önce bulunması gerekir.
2. Bozukluk organik beyin hastalığı, alkol veya ilaç entoksikasyon, bağımlılık ya da yoksunluğuna bağlı değildir.

### **2.9.3. Şizofrenide DSM-IV ve ICD-10 karşılaştırması**

DSM-IV beş pozitif ve negatif belirtiden en az ikisini gerekli bulur. Sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize veya katatonik davranışın oluşturduğu belirtiler pozitif psikotik belirti olarak değerlendirilirler. Belirtilerin beşinci grubu içe çekilme, anhedoni, anjerji ve duygulanımda sığlaşmadan oluşur. Bunlar normal işlevlerdeki bir eksikliği simgelediklerinden ve tek başlarına psikotik olmadıklarından negatif belirtiler olarak tanımlanırlar. Ne pozitif ne de negatif belirtiler şizofreniye özgül değildir.

Psikososyal işlevsellikte bozulma, etkin tedavinin ve spontan remisyonun olmadığı koşullarda şizofreninin temel görünümülerindendir. Tüm şizofren hastalarda görülen ortak bir belirti yoktur, ancak bazı hastalar tüm bu belirtileri hastalıklarının herhangi bir döneminde sergilerler. Aynı hasta için klinik görünüm zaman içinde değişim gösterebilir. Şizofreni tanısını kesinleştirmeden önce, etkin bir tedavinin olmadığı koşullarda bir veya daha fazla pozitif belirti en azından bir aylık süre için mevcut olmalıdır. Rahatsızlığın süregen işaretleri ise 6 ayı aşan bir süreçte var olmalıdır.

Faktör analizine dayanan geniş kapsamlı çalışmalar şizofrenide üç bağımsız sendrom veya tip saptamıştır. Bunlar pozitif, negatif ve dezorganize tiplerdir. Pozitif belirtiler sanrılar, varsanılar ve yapısal düşünce bozukluğunu içerir. Şizofrenideki sanrılar çoğunluğunun içeriği paranoiddir ve bizar yapıdadır. Ancak bazı hastalar grandiyöz, depresif içerikli veya taktıl sanrılarda sergilerler. Varsanılar genellikle işitsel niteliktedir. Tarihçede hebefreni olarak adlandırılan dezorganizasyon; enkoherans, çağrışımlarda çözülme, uygunsuz duygulanım ve düşünce içeriğindeki fakirleşmeyi içerir.

DSM-IV ve ICD-10'da şizofreni tiplerinin büyük ölçüde benzeştiği görülmektedir. Paranoid tipte sanrı gibi düşünce içeriği bozuklukları ile varsanılar

tabloya hakimdir. Dezorganize tipte ise dağılmış konuşma ve davranış, donuk ya da uygunsuz duygulanım gibi düşünce ve hareket bozuklukları ön plandadır. Katatonik tipte baskın olan hareket bozukluklarıdır. Katalepsi, aşırı motor etkinlik, aşırı negativizm, postür alma, ekolali ya da ekopraksi bunlar arasında sayılabilir. Ayrışmamış (indiferensiye) tipte şizofreni tanısı alıracak belirtiler bulunur; fakat bu belirtiler paranoid, dezorganize, katatonik tiplerden birisini tanısını koydurabilecek nitelikte değildir. Rezidüel tip ise daha çok negatif belirtilerin hakim olduğu kronik şizofrenik bozukluk tipidir. Sanrı ve halüsinasyon gibi semptomlar nadirdir. Basit şizofreni, sinsi ve yavaş başlayan, ilerleyici olan ve daha çok negatif belirtilerin olduğu bir şizofreni türüdür ve ICD-10' da yer alırken DSM-IV' te ileri çalışmalar için önerilmiştir.

ICD ölçütleri DSM' ye göre daha geniş bir şizofreni kavramına dayanır. DSM-IV' e göre şizofreninin paranoid, dezorganize, katatonik, ayrışmamış ve rezidüel alt tipleri varken, ICD-10' a göre paranoid, hebefrenik, katatonik, ayırdedilmemiş, rezidüel, basit, postşizofrenik depresyon, diğer, belirtilmemiş ve şizotipal alt tipleri vardır (36,37)

Şizofreni çok çeşitli belirtilerin değişik şekil ve düzeylerde bir arada bulunduğu bir sendromdur. Şizofrenide pozitif ve negatif semptom ayrımı, bu şekilde isimlendirilmemiş olsa da oldukça eskiye dayanmaktadır. Sonraları Jackson bu terimleri ilk kez kullanan araştırmacı olmuştur. Bleuler'de şizofrenideki ana ve ek belirtileri bildirirken benzer şekilde pozitif ve negatif dikotomiden yola çıkmıştır. Ona göre; işlev yitimini gösteren negatif bulgular her zaman bulunurken, pozitif bulgular işlev anormalliklerini içermekte ve sadece şiddetli alevlenmelerde ortaya çıkmaktadır. Bu ayrım 20. yüzyıla kadar taşınmış ve Crow şizofrenide iki sendrom ve psikopatolojik süreç tanımlamıştır (38). Crow negatif tipe getirdiği organik sendrom açıklamasıyla, öteden beri tartışılmalı şizofrenideki organik etyoloji açıklamalarına yeni boyutlar getirmiş ve iki tip şizofreniden söz etmiştir. Tip I şizofrenide pozitif belirtiler (hezeyan ve halüsinasyonlar), hastalık öncesi iyi düzeyde işlevsellik, akut başlangıç, antipsikotiğe iyi cevap, entellektüel yıkımın olmaması ve iyi prognoz göze çarparken, Tip II şizofrenide negatif belirtiler (düzleşmiş affekt, konuşma azlığı, emosyonel apati, sosyal geri çekilme), hastalık öncesi işlevsellikte azlık, antipsikotiğe kötü cevap, sinsi başlangıç ve kötü prognoz belirgindir. Crow'un bu güçlü hipotezi

araştırmalar zincirine yol açmış ve pozitif-negatif fenomolojiler hakkındaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ancak ne pozitif ne de negatif gruba girmeyen miks tip şizofreni kavramı, hastaların çoğunun bu grupta yer almaları ve bu tip şizofreni sıklığının hastalığın gidişi ile artması bu ayırımın tanı sistemlerine net olarak girmemesine neden olmuştur.

## 2.10. Şizofreni ve Bağlanma Kuramı

### 2.10.1. Bağlanma kuramı

Bağlanma kuramı John Bowlby ve Mary Ainsworth'un çalışmaları sonucu geliştirilmiş, Freud ve diğer psikanalitik düşünürlerden etkilenmiştir (39). Bağlanma kuramının gelişimsel öyküsü 1930'larda, Bowlby'nin anne kaybı ya da yoksunluğu ile daha sonraki kişilik gelişimi arasındaki ilişkiyle ilgilenmesi ve Ainsworth'un güvenlik kuramıyla ilgilenmesi sonucu başlamıştır. Ainsworth, Bowlby'nin kuramına davranışsal boyut kazandırarak, kuramın istatistiksel olarak ölçülebilir hale gelmesi ve dolayısıyla bilimsel geçerlilik kazanmasını sağlamıştır. Ainsworth'un bağlanmanın zaman içindeki gelişimine olan merakı sayesinde bağlanma özelliklerinin yıllar içerisinde korunduğu gösterilmiştir (40).

Bowlby, bağlanmayı bireyin farklı veya tercih edilen diğer bir kişi ile kurduğu anlamlı, özel ve uzun süreli duygusal bağ olarak ifade eder (41). Bowlby, bağlanma kuramını değişik zaman dilimleri içerisinde bebeklerin ve çocukların onlara bakım veren kişiden (özellikle annesinden) ayrıldığında sergilediği davranışları gözlemleyerek geliştirmiştir. Bowlby gerek laboratuvar ortamında, gerekse normal koşullar altında yaptığı gözlemler neticesinde, anneden/bakım veren kişiden ayrılma sonucunda bebeklerin bazı duygusal reaksiyonlar sergilediği üzerinde durmuştur. Bebeklerin gösterdikleri duygusal reaksiyonlardan ilki; "ayrılık protestosu"dur. Bebekler bakıcıdan ayrılığı, ağlayarak, etkin bir şekilde bakıcı arama faaliyetlerine girerek ve başkalarının onu yatıştırma faaliyetlerini direnç göstererek protesto ederler. İkinci reaksiyon ise "umutsuzluk"tur. Bu kavram pasif oluşu ve çok net bir acıyı ve hüznü tanımlar. Üçüncü kavram ise, sadece insanların başvurduğu bir sistem olan "bağlanmanın çözülmesi "(detachment)'dir. Bu durum bebeğe ya da çocuğa gereği gibi yaklaşmayan uzak duran anneden kopma veya geri çekilmedir (42,43). Bağlanma davranışını güdüleyen sistemin temel hedefi güvenlik ve korunmanın sağlanmasıdır. Bu nedenle de kişinin güvenliğine ilişkin potansiyel ya da gerçek bir tehdit durumunda, sistem otomatik olarak aktive olur ve tüm yaşam boyunca aktif olarak kalır (44).

### **2.10.2. Bağlanma Stilleri**

Tanım olarak bağlanma stili, yaşamın erken döneminde belirlendiği ve süreklilik gösterdiği düşünülen, bireyin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsüdür. Bağlanma kuramcılarına göre bağlanma stili süt çocukluğu döneminde güvenli ya da güvensiz olarak bir kez belirlendikten sonra yaşam boyunca süreklilik gösterir. Süt çocuklarında saptanan bağlanma özelliklerinin ergenlik döneminde de devam ettiğine ilişkin kanıtlar vardır. Bowlby'nin çalışmalarından başlamak üzere güvensiz bağlanma stili daha sonraki yaşam dönemlerinde psikopatolojinin belirleyicisi olarak düşünülmüşken güvenli bağlanma sağlıklı süreçlerle ilişkilendirilmiştir (4).

Ainsworth ve arkadaşları, 12-18 aylık küçük çocuklarla yaptıkları “Yabancı Durum” olarak bilinen deneysel bir çalışmayla Bowlby'nin kuramının temel sayıltılarını sınımışlardır. Bu çalışmada çocuklar sistemli olarak kısa aralıklarla önce annelerinden ayrılır, sonra bir yabancı ile yalnız bırakılır ve son olarak tekrar anneleri ile bir araya getirilir. Bu yolla çocukların bağlanma sistemlerinin aktive edilmesi amaçlanmaktadır. Ainsworth ve arkadaşları çocukların bu durumlarındaki tepkilerini göz önüne alarak bağlanmada üç ana örüntü betimlemişlerdir.

***Güvenli Bağlanma (Secure Attachment):*** Güvenli bağlanma stili içinde sınıflandırılan çocuklar, anneleri tarafından yalnız bırakıldıklarında doğal olarak kısmen huzursuzluk yaşamakta, yabancı kişinin varlığından rahatsız olmamakta, anne ile tekrar bir araya geldiğinde ise çok kolay bir şekilde sakinleşme, onunla olmaktan hoşnutluk duyma, onunla tekrar yakınlık kurmaya çalışma gibi davranışlar sergilemektedirler ve çevreyi keşfetmeye de devam etmektedirler.

***Kaygılı-Çelişkili Bağlanma (Anxious/Ambivalent Attachment):*** Bu çocuklar anneleri ayrıldığında yoğun bir kaygı, gerilim ve huzursuzluk yaşamakta, yabancı ile iletişimi reddetmekte, anneye tekrar bir araya geldiklerinde ise çift taraflı/çelişik (ambivalans) davranışlar sergilemektedirler. Bir taraftan çevreyi keşfetmek yerine annelerine sıkıca yapışıp birlikte olmak istemekte diğer taraftan da anneye öfke ve hırçınlık göstermektedirler.



***Kaçınmacı Bağlanma (Avoidant Attachment):*** Kaçınmacı bağ kuran çocuklar ise ayrılma anından çok fazla etkilenmemekte, yeniden birleşmeden sonrada anne ile gerek fiziki gerekse duygusal yakınlık kurmaktan kaçınmakta ve dikkatlerini daha çok oyuncaklara verir görünmektedirler.

Ainsworth ve arkadaşları yaptıkları bu deneysel çalışmayla anne-bebek bağına daha iyi anlayabilmek için anneleri de gözlemlemiştir. Bu bulgularla tutarlı olarak güvenli bağlanma gösteren çocukların annelerinin duyarlı olduklarını ve çocuklarından gelen isteklere olumlu tepkiler veren kişiler oldukları ve çocuk ile aralarında yakın bir ilişki kurmaya çalıştıklarını; buna karşın; kaygılı/kararsız çocukların annelerinin tutarsız/çelişik tepkiler gösterdikleri ve çocuklarının etkinliklerini sıklıkla kesintiye uğrattıkları, gereksiz müdahalelerde buldukları gözlenmiştir. Kaçınan çocukların anneleri ise çocuklarına karşı genelde reddedici, eleştirici ve soğuk davranışlar sergileyen ve fiziksel temas kurmakta zorlanan kişiler olarak tanımlanmışlardır.

### **2.10.3. Risk faktörü olarak güvensiz bağlanma**

Bağlanma stillerinin yaşam boyu devam ettiği ve yetişkinlik döneminde de bir öneme sahip olduğu bilgisi yetişkinlik döneminde görülen psikopatolojiler üzerinde güvensiz bağlanma stillerinden kaynaklanan sorunların etkili olabileceği fikrini desteklemektedir (39). Kendilik ve diğeri hakkındaki erken dönem örüntüler sonucu gelişen zihinsel temsiller yetişkinlikteki bağlanmayı ve ilişkileri etkilemektedir (45).

### **2.10.4. Bağlanma stilleriyle ilgili araştırmalar**

Bağlanma kuramı çerçevesinde psikopatolojiyi anlama çabası birçok çalışmanın çıkış noktası olmuştur. Kuramın kavramsal ve metodolojik kısıtlılıkları, örneklem sayılarının azlığı, bağlanma stilini değerlendirebilen, hastalıklara özgü (örneğin psikozda bağlanma stilleri) ölçümsel yöntemlerin yetersizliği bu çalışmalarla ilgili zorluklardır (46).

Collins ve arkadaşlarının, bağlanma stili ve sosyal destek algısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, güvensiz bağlanma stili olan bireylerin sosyal

destek mesajlarını özellikle mesajlar muğlak olduğunda yetersiz algıladıkları bildirilmiştir (47).

Kuşcu ve arkadaşlarının yaptığı, kanser hastalarının bakım vericilerinin psikolojik iyilik hallerine etki eden bireysel ve çevresel faktörleri araştıran çalışmada, güvensiz bağlanma stilinin, bakım vericiliğin stresli yükü altında depresyon ve anksiyete problemleri yaşamalarına yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (48).

Ebeveynlerin kendi aralarında olan ilişkilene biçiminin çocuğun bağlanma stilini nasıl etkilediğini araştıran bir çalışmada problem çözme konusunda birbirlerine psikolojik şiddet uygulayan çiftlerin çocuklarının özellikle babaya güvensiz bağlandığı bildirilmektedir (49).

Yetişkin bağlanma stilleri ve şizotipal kişilik özellikleri arası ilişkiyi inceleyen bir çalışmada çelişkili bağlanma stilinin bireyin kendine ait 'içsel işleyen model'leri, diğer öncül faktörleri ve etkileşimleri de aracılığıyla şizotipal kişilik özellikleri gelişimine yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir (50).

Bağlanma stili ve psikopatoloji arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bir yandan hastalıkların ortaya çıkış ve gelişimindeki yatkınlıkları, tetik çeken ve sürdüren faktörleri, mekanizmaları daha iyi anlamamıza yardımcı olurken bir yandan da tanı, önleme yöntemleri ve tedavi konusunda bizlere yeni ufuklar açacaktır.

## **2.11. Şizofreni ve Duygu İfadesi**

### **2.11.1. Duygu ifadesi tarihçesi**

1950'lerde, George Brown ve arkadaşları, Londra'da Tıbbi Araştırma Merkezi'nin (Medical Research Center, MRC) Sosyal Psikiyatri Ünitesi'nde bir grup epidemiyolojik çalışma başlatmışlardır. 12 yıllık bir süreye yayılan bu epidemiyolojik çalışmalarda amaç kabaca şizofreni hastalarına taburcu olduktan sonra neler olduğunu anlamak, daha spesifik olarak da şizofreni hastalığında relapsların bazı açıklamalarını araştırmaktır.

Brown, Carstairs ve Topping'in birlikte 1958'de yapmış oldukları araştırma bu konudaki ilk araştırmadır. Brown ve arkadaşları, 3 ayrı projeden oluşan çalışmalarının sonucunda ev ortamının yinelenmelerden sorumlu olabileceği düşüncesinden hareketle, hasta yakınlarının hastalara yönelik duygularını değerlendirmek ve ölçmek için yarı yapılandırılmış Camberwell Aile Görüşmesi'ni (Camberwell Family Interview, CFI) geliştirmişlerdir. Camberwell Aile Görüşmesi emosyonları değerlendirmek için güvenilir bir yöntemdir. Fakat bu görüşmenin üç saat gibi uzun bir sürede yapılıyor olması klinik kullanımını güçleştirmektedir. Daha sonraları Vaughn ve Leff bu alanda çalışmalarını sürdürmüşler, ölçeği sadeleştirip kolay uygulanabilir bir biçime getirmişlerdir. Ölçek, eleştirel tutum, düşmanca tutum ve duygusal yönden aşırı koruyucu ve kollayıcılık olmak üzere üç ayrı boyutta değerlendirme yapmaktadır (51).

1958 yılından 1980'li yıllara gelinceye kadar duygu ifadesi konusunda çok yol alınmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda aile ve hasta birey arasındaki etkileşimlerin duygusal komponentinin önemi açığa çıkmıştır. Bu duygusal komponentte ölçülebilen bazı özelliklerin, psikiyatrik rahatsızlıkların, özellikle şizofreninin gidişini yordayabildiği anlaşılmıştır.

### **2.11.2. Duygu ifadesi kavramı**

Şizofreninin ortaya çıkmasında ya da tekrarlamasında önemli etken olarak değerlendirilen aile özelliklerinden biri olan duygusal ifadedeki aşırılık (high expressed emotion) anne babaların hasta olan bireylerine karşı eleştirel, düşmanca ya da aşırı ilgili tutum ve davranışlarını tanımlamaktadır. Duygusal ifadesi aşırı olan

ailelerde yaşayan şizofreni hastalarının hastalıklarının tekrarlama oranının duygusal ifadesi düşük olan ailelerde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21).

Ailedeki duygusal ifadedeki aşırılık ile şizofreni hastalığının gidişinin kötüleştiği ve gelişmekte olan ülkelerde hastalık gidişinin daha olumlu bulunduğu bilinmektedir. Toplumda, ailede ve hastanın kendisinde beklenti düzeyi yüksek olduğu oranda hastalığın gidişi ve sonlanması kötüleşmektedir. Yüksek duygu ifadesi gösteren ailelerde; gelişmiş toplum kesimlerindeki aile ve hastalarda beklenti düzeylerinin yüksek olduğu kabul edilebilir. Örneğin üst sosyo-kültürel ailelerde yetişmiş, yüksek eğitim görmüş olan hastalarda, toplumun ve ailenin hastadan ve hastanın kendisinden uyum ve başarı beklentisi yüksek olmaktadır. Buna karşılık hastalık doğal gidişiyle derin uyum bozukluğuna yol açacak niteliktedir. Beklenti düzeyi düşürülmedikçe hasta ve ailesi büyük stres altında kalmaya devam edecektir. Bu da hastalığın gidişini ve sonlanışını olumsuz etkileyebilecektir (3).

Duygu ifadesi beş alt ölçek altında incelenir. Hostility (Düşmanca Tavır/Red), Criticism (Eleştirel İfade), Emotional Overinvolvement (Aşırı Duygusal Düşkünlük), Warmth Remarks (Sıcaklık İfadesi), Positive Remarks (Olumlu İfadeler) bu alt skalaları oluşturmaktadır. Kullanılan skalalar Duygu İfadesi İndeksi olarak isimlendirilmektedir. Yordayıcılık söz konusu olduğunda en geçerli indeks Aşırı Duygusal Düşkünlük, Sıcaklık İfadesi ve Olumlu İfade indeksidir.

**Eleştirel İfade**'nin tanımı Duygu İfadesi kavramı içerisinde 'bakım vericinin anlatımı içinde olan kişiye karşı ve onun davranış veya kişiliğine yönelik olumsuz düşüncelerini ortaya koyduğu söylem' olarak tanımlanmıştır. İki temel eksenle ele alınır: *Eleştirel İçerik* ve *Eleştirel Ses Tonu*.

**Olumlu ifade** hastanın tutum ve kişiliğini övücü ifadelerdir. Olumlu ifade yalnızca sözün içeriğine göre değerlendirilmektedir. Sıcak ve sempatik ses tonu değerlendirmeye alınmaz.

*Aşırı duygusal düşkünlük* bakım vericinin hasta ile olan ilişkisindeki simbiyotik, çocuklaştırıcı tanımlarını ve duruma yönelik duygu yükünü içerir. Üç temel eksenle ele alınır: *Aşırı Duygusal Tepki, Kontrol ve Müdahale, Aşırı Fedakarlık*

*Düşmanca tavır/Red* bakım vericinin reddedici tanımlamalarını ve hasta ile ilgili olumsuz genellemelerini içerir.

*Sıcaklık* bakım vericinin hasta ile ilgili samimi sempatik ifadelerini içerir.

### **2.11.3. Duygu ifadesi ile ilgili yapılan çalışmalar**

1958'den bu yana duygu ifadesi üzerine yapılan araştırmalar birinci kuşak ve ikinci kuşak araştırmalar olarak ikiye ayrılmaktadır. Birinci kuşak araştırmalar duygu ifadesini sağlıklı bir biçimde ölçebilmeyi ve hastalığın gidişi ile duygu ifadesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedeflemiştir. İkinci kuşak araştırmalar ise duygu ifadesi düzeylerinin aileye yapılan müdahalelerle değiştirilmesinin sonuca etkisini görmeyi amaçlamıştır.

1976 yılında Vaugh ve Leff'in yapmış oldukları çalışmada taburculuktan sonra yüksek duygu ifadeli ortamlara dönen hastalarda relaps oranı %51, düşük duygu ifadeli ortamlara dönen hastalarda relaps oranı %13 bulunmuştur (52).

Leff ve arkadaşlarının 1981'de yayınlamış oldukları bir çalışmada şizofreni hastaların, yaşam olaylarının yarattığı gibi akut tipteki streslere ve duygu ifadesi gibi kronik tipteki streslere duyarlı oldukları, idame ilaç tedavisi kullanmayan hastalarda bu iki stres kaynağından birinin hastalığın tekrarlamasına neden olabildiği ifade edilmiştir (53).

Ülkemizde de şizofreni tanısı konan hastaların ailelerinde duygu ifadesiyle ilgili olarak çalışmış Berksun (1992), Cansever (1994), Özden (1995), Kuşçu (1998) gibi araştırmacılar vardır (51, 54, 55, 56).

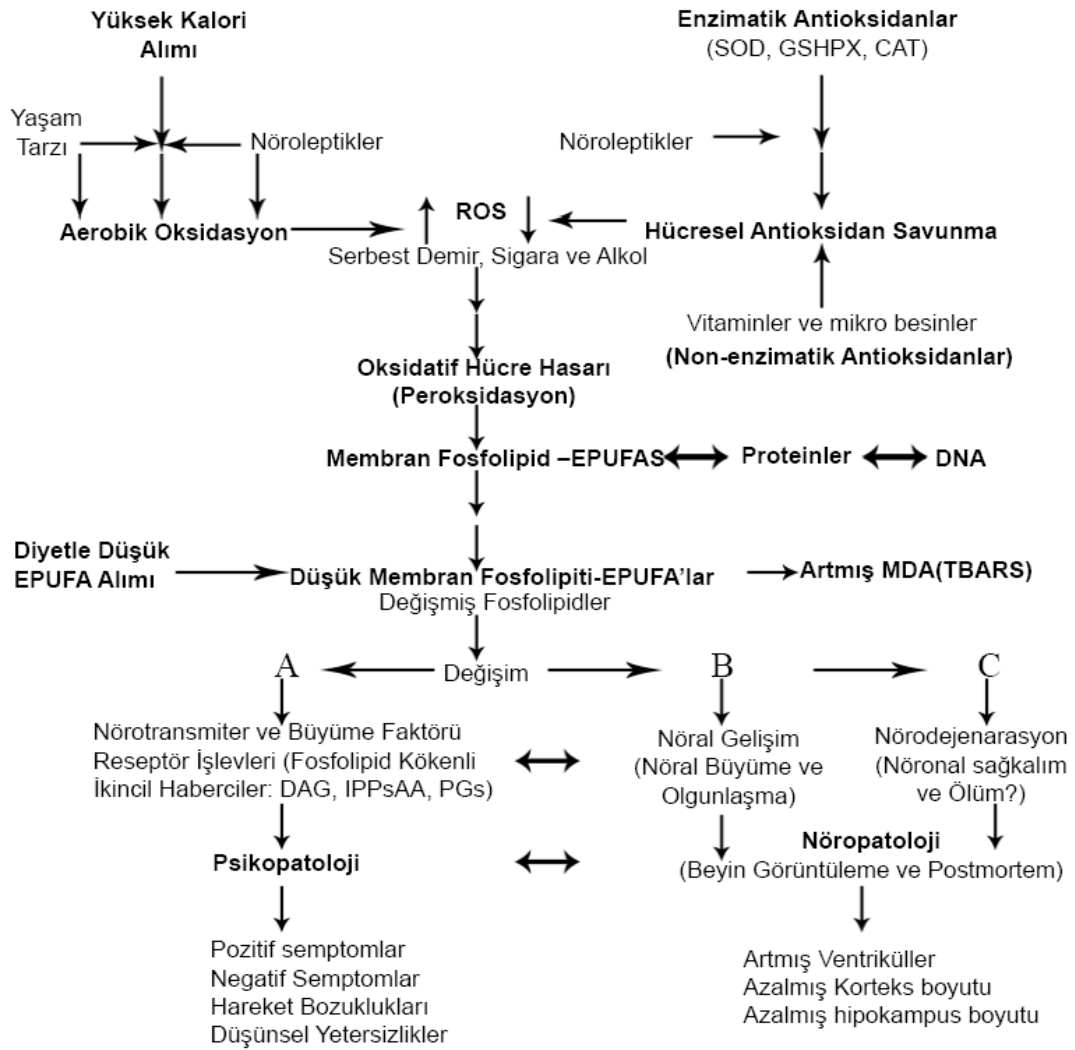
Yapılan çalışmaların neredeyse tümüne yakını duygu ifadesinin relapsları yordayıcılığını doğrular niteliktedir. Ancak farklı görüşler öne süren çalışmalara da rastlanmaktadır. 1984'de Kottgen ve arkadaşlarının, 1986'da MacMillan ve arkadaşlarının, 1988'de Parker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda duygu ifadesinin relapsları yordamadığı belirtilmektedir (57, 58, 59).

Giderek artan kanıta rağmen Duygu İfadesi çalışmalarının önemli eksikliklerinden biri olası biyolojik parametrelerin bu çalışmalarda kullanılmamış olmasıdır. Ruh sağlığı ve şizofreni özelinde yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır.

## 2.12. Şizofrenide Oksidatif Stres Hipotezi

Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple oksidatif stres hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yüzden şizofrenide oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir.

Nöropsikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanan serbest radikal metabolizması ve oksidan-antioksidan sistem arasındaki dengesizliklerin (şekil 1) şizofrenide de etkili olduğuna dair kanıtlar son yıllarda giderek artmaktadır (60, 61, 62).



Şekil 1. Oksidatif stres ve etkileri

### **2.12.1. Serbest radikaller**

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan ve diğer biyolojik materyellerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan molekül ya da molekül gruplarına “serbest radikal” adı verilmektedir. İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O<sub>2</sub>) yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal dendiğinde aslında “serbest oksijen radikalleri” daha genel bir tabirle “reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species-ROS)” akla gelmektedir (63)

Fizyolojik koşullarda serbest radikallerin oluşturulduğu birçok mekanizma ve metabolik yol vardır. Bunlar;

**1) Mitokondrial elektron transport zinciri:** Hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır.

Normal elektron akışı esnasında en son oluşan ürün sudur. Elektronların elektron transport zincirinden kaçıp moleküler oksijenle direkt olarak reaksiyona girmesi süperoksit radikalini oluşturur.

**2) Mikrozomal elektron transport zinciri:** Endoplazmik retikulumda özellikle ksenobiyotiklerin ve diğer endojen maddelerin metabolizmaları esnasında yan ürün olarak serbest radikaller üretilir. Burada elektronların kaçak yaptığı en önemli yapı Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate - NADPH) sitokrom P450 redüktaz enzimidir.

**3) Mikst fonksiyonlu oksidazlar:** Amino asit oksidaz, sitokrom oksidaz, monoamin oksidazlar, ksantin oksidaz en önemlileridir. Özellikle ksantin oksidaz, pürin katabolizmasının en son iki reaksiyonunu katalizleyen enzim olarak bazı özel durumlarda fazla miktarda O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretir.

**4) Solunum patlaması:** Nötrofiller fagositoz esnasında, membran ve sitoplazmalarında bulundurdukları NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hem de aşırı okside edici Hipoklorik Asit (Hypochlorous Acid – HOCl) gibi ajanları üreterek, karşılaştıkları virus, bakteri, mantar gibi patojenleri yok ederler. Bu işlemler esnasında hem ana hem de ara ürün olarak çok fazla miktarda ROS oluşur.

**5) Prostaglandinlerin sentezi:** Prostaglandinlerin sentez edildiği lipooksijenaz ve siklooksijenaz ana metabolik yollarında farklı basamaklarda ROS üretilir.



Bunların dışında bazı küçük moleküllerin (tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, antibiyotikler vb.) oto-oksidasyonu ROS oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Son olarak maruz kalınan bazı ajanlar (stres, radyasyon, antineoplastik ajanlar, allerjenler, pestisitler, aromatik hidrokarbonlar, anestezi maddeleri, sigara dumanı vb.) ise serbest radikallerin eksojen kaynakları olarak sıralanabilir (64).

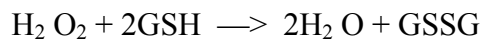
### **2.12.2. Antioksidan savunma sistemi**

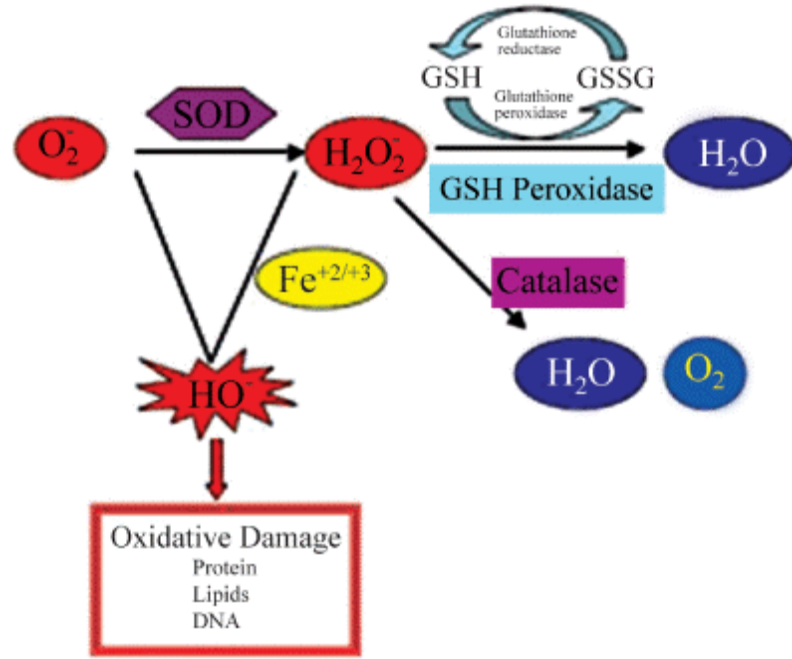
İnsan vücudunda, fizyolojik olarak üretilen ya da maruz kalınan anormal koşullara bağlı patolojik bir şekilde oluşan bu serbest radikalleri her seviyede engelleyebilecek antioksidan sistemler bulunmaktadır. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur.

Enzimatik olmayan antioksidanlar, aktive edilen oksijen türleri ile reaksiyona girerek serbest radikal zincir reaksiyonlarının yayılmasını önlerler. Bunların başlıcaları; glutatyon, A, C ve E vitaminleri, bilirubin, ürik asit, seruloplazmin, albumin, hemoglobin, bazı aminoasitler, taurin, piruvat, glukoz, melatonin, karoten, selenyumdur. Plazmadaki antioksidan kapasitenin yaklaşık olarak %85'ini albumin, ürik asit, askorbik asit (C vitamini) oluşturur. Bunlara göre daha az miktarlarda bulunan bilirubin çok daha etkili antioksidan özelliğe sahiptir. Serbest oksijen radikallerini nötralize eden en güçlü antioksidan olan E vitamini membran fosfolipidleri ve doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna engel olur. Lipid membranlarının stabilitesini artırır. E vitamininin hücre zarında özellikle serbest radikal oluşturan enzimlere yakın bölgelerde bulunduğu düşünülmektedir.

Enzimatik antioksidanlar (şekil 2) ise; bu sistem için oldukça kritik moleküllerdir ve serbest radikal metabolizmasının farklı aşamalarında işbirliği içinde çalışırlar (65). Bunlar;

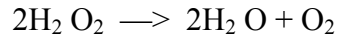
***Glutatyon peroksidaz (GSH-Px):*** Vücudun tüm doku ve organlarında farklı miktarlarda bulunur. Beyindeki aktivitesi diğer bölgelere göre daha azdır. Hücre içinde sitoplazmada ve mitokondride daha yoğundur. Hidrojen peroksidin ve lipid hidroperoksidlerin detoksifikasyonunda görev alır. Koenzim olarak glutatyonu (GSH) kullanır.





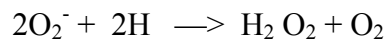
Şekil 2. Enzimatik antioksidanlar

**Katalaz (CAT):** Dört adet alt ünitenden oluşmuş glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Beyindeki aktivitesi diğer bir çok dokuya göre azdır. Hücrenin özellikle peroksizom ve mitokondrisinde, daha az yoğunlukta ise sitoplazma ve endoplazmik retikulumunda bulunur. Özellikle  $H_2O_2$  miktarının aşırı arttığı durumlarda devreye girerek bu molekülü suya çevirir.



**Glutasyon redüktaz (GSH- Rd):** Glutasyon peroksidazın reaksiyonu sırasında oluşan okside glutasyonu (GSSG) redükte glutatyona (GSH) dönüştürerek dolaylı yoldan antioksidan etki gösteren bir enzimdir. Koenzim olarak NADPH'ı kullanır.

**Süperoksit dismutaz (SOD):** Mitokondrideki elektron taşıma sisteminin bir hatası sonucu ortaya çıkan süperoksit radikallerini direkt olarak hidrojen peroksite ve moleküler oksijene çevirmektedir.



### **2.12.3. Oksidatif stres**

Oksidatif stres çok genel bir ifade olarak; pro-oksidan süreçler ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik durumudur. Genellikle artan serbest radikal üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bunun dışında antioksidan savunma sisteminin zayıflaması ve ya her iki durumun ortaklaşa etkisiyle oluşabilir. Oksidatif stres durumu, spesifik sebep bakılmaksızın hücrel toksisiteye yol açan bir dizi patofizyolojik sürecin başlamasına neden olur (5,6).

### **2.12.4. Serbest radikallerin hedefleri**

Serbest radikaller ayırım yapmaksızın tüm hücrel bileşenleri hedefler.

Proteinlerde serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu hasarlar üç şekilde olabilir. Bunlar; 1) Aminoasitlerin modifikasyonu 2) Proteinin parçalanışı 3) Proteinlerin agresyonu ya da çapraz bağı. Aromatik aminoasitler (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar içerdiklerinden bu hasara karşı en duyarlı olanlardır (66). Özellikle sülfidril gruplarını hedef alan protein oksidasyonu sonucunda oluşan oksidize proteinlerin birikimi, ilgili proteinin görev aldığı fonksiyona göre biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda kayıplara yol açabilir.

Hücre membranının yapısındaki fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asitleri (Poly Unsaturated Fatty Acid - PUFA) serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek peroksidasyona uğrayabilirler. Her peroksitlenmiş lipid yapısı bir serbest radikal gibi davranır ve hemen komşuluğundaki diğer yapıları da perokside ederek bir otolizis başlatır. Hücre zarı yapısındaki bu peroksidasyon zar akışkanlığında değişikliğe, fonksiyonlarında bozulmaya, Kalsiyum (Ca), Sodyum (Na) ve Potasyum (K) kanallarında disfonksiyona ve neticesinde bozulmuş sinyal iletimine sebep olabilir.

Deoksiribonükleikasit (DNA)'in serbest radikal hasarına maruz kalma riski, hem hücre çekirdeğinde bir sarmal bağı sarılı olarak bulunmasından hem de etkili bir onarım sistemine sahip olmasından dolayı diğerlerine göre daha azdır. Buna rağmen gelişebilen hasarlarla iplik bölünmesi, kromozomal silinme ve yanlış gen ifadeleri olabilir (67).

### **2.12.5. Beyinde ROS oluşum mekanizmaları**

Başlıcaları şunlardır;

- Katekolaminler ve özellikle de dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu sonucu oluşan kinon metabolitleri, ROS oluşumu yoluyla beyindeki birçok patolojik sürecin başlamasında önemli role sahiptir. Örneğin şizofrenide ve Parkinson hastalığında nigrostriyal ve mezolimbik yollardaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu söz konusudur. Bu dejenerasyonun sebebi olarak anormal miktarda üretilen serbest radikaller gösterilmektedir.
- Prostaglandin metabolizması yoluyla serbest radikaller oluşabilir.
- Fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikaller oluşturulabilir.  
$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}_2 \longrightarrow \text{Fe}_3 + \text{OH} + \text{OH}$$
- Makrofaj fonksiyonu gören mikroglial hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşabilir.
- Beyin endoteli ve nöronlarında nitrik oksit üretimi gerçekleşir (6).

### **2.12.6. Beynin serbest radikal hasarına karşı hassasiyeti**

Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebepten dolayı ROS hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yatkınlığın sebepleri şunlardır (68);

- Oksidatif metabolik aktivite hızının çok yüksek olması
- PUFA gibi kolayca okside olabilen membran lipidlerinin beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunması
- CAT, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin, spesifik aktivite olarak düşünüldüğünde diğer organ ve dokulara kıyasla daha düşük düzeyde olması
- Dopamin oksidasyonu gibi bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen serbest radikal üretilmesi
- Nöronların membran /sitoplazmik hacim oranının yüksek olması
- Akson morfolojisinin periferal hasara oldukça yatkın olması
- Nöronların çoğalma özelliklerinin olmaması ve bu nedenle hasar gören hücrelerin yenilenememesi

- İnsan beyninin bazı bölgelerinin (globus pallidus, substantia nigra) demir, bakır, manganez gibi elementlerden zengin olması

### **2.12.7. Etyopatogenezinde ROS'un rolü olduğu iddia edilen bazı nöropsikiyatrik hastalıklar**

**Down sendromu:** Cu, Zn-SOD enzim geninin 21 nolu kromozom üzerinde lokalize olması ve trizomi 21'li kişilerin eritrositlerinde SOD aktivitesi ve ekspresyonunun artmış olarak bulunması, bu hastalığın patogenezinde ROS'un etkili olabileceğini akla getirmektedir (69)

**Parkinson hastalığı:** Nigrostriyal dopaminerjik nöronların selektif ve ilerleyici hasarı ile karakterize olan bu hastalığa neden olan mekanizmalardan biri de ROS aracılığıdır. Dopaminin oksidatif metabolizmasına bağlı olarak gelişen hidrojen peroksit ve bir nörotoksin olan 6-hidroksidopamin birikimi suçlanmaktadır. Ayrıca substantia nigrada GSH konsantrasyonunun diğer beyin bölgelerine göre azalmış olarak bulunması, bu hastalıkta oksidatif stresin rolünü kuvvetlendirmektedir (70)

**Alzheimer hastalığı:** Bu hastalığın tanı koydurucu bir bulgusu olan ekstraselüler senil plaklarda amiloid depoların ve nöronlarda filamentlerin görülmesi, ROS ile bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (71). Alzheimerli hastalarda beyin glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ve eritrosit glutatyon peroksidaz aktivitesinin artmış olarak, plazma daki A ve C vitaminlerinin azalmış olarak bulunması bu hastalığa oksidatif stresin direk veya indirek katkısının olabileceğini göstermektedir.

**Duygudurum bozuklukları:** Hem bir nörotransmitter hem de serbest oksijen radikali olarak bilinen nitrik oksit (NO), bipolar bozukluğa sahip hastaların plazmalarında yüksek oranda bulunmuş, bu bileşiğin süperoksit radikali ile verdiği peroksinitrit ürününün oldukça potent bir oksidan ajan olduğu ve membran yapılarını etkileyerek nöron fonksiyonlarında bozulmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise depresyonda antioksidan sistemin zayıfladığı bulunmuştur (72).

### **2.12.8. Şizofreni etyopatogenezinde serbest radikal ve oksidatif stres mekanizmaları**

Serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu iddiası ilk kez 1954 yılında ortaya atılmıştır. Bu varsayım nörotoksik serbest radikallerin katekolamin metabolizması sırasında üretildiği ve dejeneratif değişikliklere yol açtığı temeline dayanmaktadır. Bilindiği gibi şizofreni etyopatogenezinde en fazla kabul gören kuram, şizofrenlerin beyinlerinde dopamin dengesinde değişiklikler olduğudur. Bu kuram sadece akut şizofrenik belirtileri açıklamakla kalmayıp, dopamin metabolizmasının nörotoksik son ürünleri dikkate alındığında bu hastaların beyinlerinde nöropatolojik değişikliklerin varlığını da öngörür. Cadet 1988 yılında, katekolamin metabolizması sırasında oluşan zararlı serbest radikallerin, dopaminerjik sinir uçlarında anormal sinir iletimine neden olduğu fikrini öne sürmüştür (7). Önceleri çok fazla çıkarsamacı bulunan bu düşünce bazı şizofrenlerde plazma fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)'nin yükseldiğinin ortaya konması ile destek bulmuştur. PLA<sub>2</sub> hücre zarı fosfolipidlerinden araşidonik asidin salınımını başlatır. Araşidonik asitin siklooksijenaz ve lipooksijenaz ile metabolizması serbest radikal oluşumuna ve peroksidasyona yol açar. Ayrıca kronik antipsikotik kullanımının şizofrenlerde görülen artmış plazma PLA<sub>2</sub> seviyesini düşürdüğü de bildirilmiştir (73).

Son yıllarda serbest radikallerin şizofreni patogenezindeki etkinliğiyle ilgili araştırmalar, özellikle hücre membranı yapısında bolca bulunan esansiyel poliansature yağ asitleriyle (EPUFA) ilgili çalışmalara yönelmiştir (74, 75). Bu yapılar serbest radikal hasarına oldukça duyarlıdır ve şizofrenlerde bunların seviyelerinde düşme gösterilmiştir (76). Bu hasarlar sonucunda, sabitliğini yitiren bir zar yapısı, değişen zar akışkanlığı ve geçirgenliği, bozulmuş sinyal iletimi gibi şizofrenideki semptomlarla ilişkilendirilen patolojiler ortaya çıkabilir. Lipid peroksidasyonu plazma membranının fizikokimyasal yapısını etkileyerek akışkanlığını değiştirir. Membrana bağlı proteinlerin konformasyonunu bozar, enzim ve reseptör aktivitesinde değişikliklere yol açar. Biyolojik membranlarda bu durum membran fonksiyonunun bozulmasına, akıcılığının azalmasına neden olur. Membran akışkanlığının değişmesi, proteinin aktivitesinde fazla bir değişikliğe neden olmaz. Ancak eğer protein bir transport fonksiyonu görüyorsa ve transport komponentleri membranı baştan sona geçiyorsa, lipid faz hasarları transport hızını önemli ölçüde

etkiler (6). Artmış oksidatif stresin beyinde oluşturabileceği olumsuz etkiler şu şekilde sıralanabilir:

- Membranların lipid peroksidasyonu ile hasarlanması
- Kapiller geçirgenliğin artması sonucu kan-beyin bariyeri permeabilitesinin artması
- Tubulin oluşumunda değişiklik
- Hücrel enzimlerin ve yapıların hasar görmesi
- Mitokondrial solunumun inhibisyonu
- Sinaptik transmitter iletilmesinde ve fonksiyonunda bozukluklar
- Proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz gibi bazı litik enzimlerin aktifleşmesi
- Mitokondrial ve nükleer DNA'nın hasara uğraması
- Enflamasyon ile birlikte lökositlerin kemotaksisi
- Ekstraselüler antiproteolitik enzimlerin ve nörotransmitterlerin parçalanması

#### **2.12.9. Şizofrenide antioksidan sistem çalışmaları**

Antioksidan sistemin non-enzimatik komponentlerinden ürik asit, albumin, bilirubin, C ve E vitaminlerinin plazma ve eritrositlerde, serbest radikalleri metabolize edici enzimler olan SOD, CAT ve GSH-Px'in plazma, eritrosit, beyin omurilik sıvısı (BOS)ve beyin dokusu gibi biyolojik örneklerde aktiviteleri ölçülerek şizofrenideki antioksidan durum hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalardan, şizofrenide antioksidan sistemin etkilendiğine ve/veya bu sistemdeki dengesizliklerin şizofreni gelişiminde rolü olabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir.

Enzimatik olmayan antioksidanlarla ilgili yapılmış çalışmalara baktığımızda; 1998 yılında yapılan bir çalışmada, aynı hastaların ilaçsız ve haloperidol ile tedavili periyodlarındaki plazma ürik asit seviyeleri ölçülmüş, her iki durumda da değerler, normal sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca bir aylık haloperidol tedavisinden sonra yapılan ölçümde ilaçsız döneme göre plazma ürik asit seviyesinde anlamlı olarak yükselme saptanmıştır. Bu sonuçlar aynı hastalarda yapılan total antioksidan seviyesi ölçümleri ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Öte yandan, bu çalışmada ölçülen plazma ürik asit düzeyleri semptomların derecesiyle anlamlı ters korelasyon göstermiştir (77, 78) Gene aynı çalışma grubu tarafından yapılan başka bir araştırmada plazma albumin, total protein, total ve direkt

bilirubin düzeyleri gene hem ilaçsız hem ilaç tedavili dönemde ölçülmüş, plazma albumin ve total bilirubin seviyeleri her iki dönemde de şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Total protein ve direkt bilirubin düzeyleri anlamlı derecede ilişkili bulunmamıştır. Bu parametrelerden plazma total bilirubin seviyesi ilaçsız hastaların psikotik semptomlarının şiddetiyle ters korele olarak saptanmıştır (79).

İlaç etkisini dışlamak için hiç antipsikotik tedavi görmemiş 31 ilk epizod şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada plazma albumin, ürik asit ve bilirubin seviyeleri ölçülerek normal sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, hasta grubunda her üç parametrenin seviyesi de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Plazma bilirubin seviyesi hem hasta hem de kontrol grubundaki erkek bireylerde aynı gruptaki kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada sigara kullanımının antioksidanların plazma seviyelerini etkilemediği tespit edilmiştir (61).

Şizofreni hastalarında enzimatik olmayan antioksidanların araştırıldığı son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ilaçsız ilk epizod psikoz hastaları, risperidon tedavisi altındaki kronik şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu, albumin, bilirubin ve ürik asit seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarında albumin ve bilirubin seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunurken, ilaçsız ilk epizod hastalar ile risperidon kullanmakta olan kronik hastalar arasında bu parametreler açısından bir fark saptanmamıştır. Ayrıca negatif semptomların ağırlıklı olduğu rezidüel alt tipdeki hastalarda bilirubin seviyesi diğer tipdekilere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (80).

Bir antioksidan olan C vitamini seviyesinin şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırıldığı iki çalışmada şizofrenilerde anlamlı olarak düşük değerde bulunmuştur (81). 2001 yılında ülkemizde yapılan çalışmada ise hem E vitamini hem de C vitamini seviyeleri şizofren hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (8).

Şizofreni hastalarında enzimatik antioksidanlar ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çok çeşitlidir. 1991 yılına ait bir çalışmada şizofreni hastalarının eritrositlerinde SOD, CAT ve GSH-Px düzeyleri araştırılmış, SOD ve CAT düzeyleri



hastalarda belirgin olarak düşük saptanırken GSH-Px’de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (82).

1998’de Yao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hem ilaçsız hem de ilaçlı dönemde şizofren hastaların eritrositlerdeki antioksidan enzim (SOD, CAT, GSH-Px) aktiviteleri ölçülmüştür. İlaçsız dönemdeki hastalarda GSH-Px aktivitesinde herhangi bir değişiklik saptanmazken, SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre önemli bir artış tespit edilmiştir. Aynı hastaların haloperidol ile tedavisini takiben yapılan analizlerde ise başlangıca göre SOD ve GSH-Px azalma bulunurken, CAT aktivitesinde bir değişiklik saptanmamıştır (84).

Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan birkaç çalışmada ise; şizofreni hastalarının eritrositlerinde SOD aktivitesinde artış, GSH-Px aktivitesinde azalma (85), glutatyon düzeyinde düşüklük (8), SOD ve GSH-Px aktivitesinde yükselme (72) bulunmuştur.

Bu spesifik parametreler dışında bazı araştırmalarda geliştirilmiş çeşitli yöntemlerle total antioksidan düzeyi ölçülmüştür. 1998 yılında yapılan bir çalışmada hem ilaçsız hem de ilaç kullanan şizofreni hastalarının total plazma antioksidan düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (83).

Bu enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların değerlendirildiği araştırmalardan başka, serum peroksit (oksidan) düzeyinin önemli göstergelerinden olan malondialdehit (MDA) birkaç çalışmada ölçülmüş ve hepsinde şizofren hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (8, 72, 74,81).

## **2.12.10. Antioksidan ve oksidan dengesi üzerinde etkili olabilecek faktörler**

### **2.12.10.1. Antipsikotik İlaç Kullanımı**

Antioksidan sistem üzerinde antipsikotik ilaçların etkilerini inceleyen bir grup araştırmacı, yaptıkları bir dizi çalışmada Haloperidol’ün etkisini değerlendirirken, “on-off-on haloperidol tedavisi deseni” diye adlandırılan bir metod kullanmışlardır (77, 78, 79, 83). Bu çalışmaların deseni şu şekildedir; çalışmaya alınan tüm hastaların haloperidol kullanması sağlanmış. Eğer önceden başka antipsikotik kullanıyor ise, bunun yerine, haloperidol eşdeğer dozu verilmeye başlanmış ve ortalama haloperidol dozu 10 mg/gün (4-20 mg/gün) olacak şekilde en az üç hafta tedavi edilmiş (on). Bu sürenin sonunda birinci kan örneği (baseline) alınmış.

Hastalar bu tedavi ile klinik olarak stabilize edildikten sonra tüm hastalara üç ay boyunca plasebo verilerek ilaç kesilme dönemine (off) geçilmiş. Kesilme döneminin 3. ve 10. haftalarında ikinci ve üçüncü kan örnekleri alınmış. Bu süre içinde daha önce belirlenen relaps kriterlerini karşılayan hastalara yeniden haloperidol tedavisi başlanarak (on), tedavinin birinci ayında dördüncü kan örneği alınmış. Relaps olan hastalar stabil olarak devam eden hastalarla ayrıca karşılaştırılmıştır. Bu desen ile enzimatik olmayan antioksidanlarla yapılan çalışmalarda şu sonuçlar alınmış.

i) Şizofreni hastalarının albumin, total bilirubin, ürik asit ve bununla korele bulunan total antioksidan düzeyleri, çalışmanın hem ilaçlı hem de ilaçsız dönemlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre düşük seviyededir (78,79).

ii) Ürik asit dışındakilerin düzeyleri, antipsikotik ilaç tedavisinden, ilacın kesilmesinden, ilaçsız dönemin süresinden, relaps durumundan ve yeniden ilaca başlanmasından anlamlı şekilde etkilenmemişlerdir.

iii) Başlangıçtaki ilaç kullanılan dönemde kontrol grubuna göre düşük olan ürik asit düzeyi ilaç kesilmesiyle daha da düşmüş. Ancak çalışmadaki diğer değişkenlerden etkilenmemiş. Araştırmacılar ürik asit seviyesindeki bu farklılıkların, tedavi ile değişmesine karşın, diğer değişkenlerden etkilenmemesi ve hala sağlıklı kontrol grubuna göre düşük seviyede olmasından dolayı antipsikotiklerin direkt etkisine bağlamamışlardır (77).

Antipsikotiklerin enzimatik antioksidanlar üzerine etkilerini araştıran çalışmalara baktığımızda, 1991 yılında yapılan bir çalışmada, haloperidol düzeyi süperoksit dizmutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri ile ilişkili bulunmamıştır (82). On-off-on çalışma desenini kullanan araştırmacıların sonuçlarına göre çalışmanın başında tedavi altındaki şizofreni hastaları, düzeyleri açısından sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermez iken, ilaçsız faza geçildiğinde SOD ve GSH-Px düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. CAT düzeyi değişmemiştir. Buna karşın enzim aktivite düzeyleri ile, günlük haloperidol dozu ya da plazma haloperidol düzeyi, ilaçsız dönemin uzunluğu, relaps durumu açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre SOD ve GSH-Px aktivite düzeyleri tedavi durumundaki değişimden etkilenmiştir. Ama ilaçların bu etkisi direk olmayabilir. İlaç kesilmesi hastalarda sıklıkla semptomların alevlenmesine neden olur. Muhtemelen ilaçlı dönemde bloke halde olan dopamin reseptörleri üzerindeki

blokaj ortadan kalkınca hiperdopaminerjik bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu da serbest radikal üretimini artmaya ve buna kompensatuar olarak gelişen SOD artışına sebep olabilir. Relaps edenler ile etmeyenler arasında enzim aktivitesi açısından fark saptanmaması bunların bir relaps prediktörü olamayacağını düşündürür.

Şizofreni hastalarında enzimatik antioksidanlara ek olarak, artmış lipid peroksidasyonunda (artmış oksidatif durumda) seviyesi azalan esansiyel doymamış yağ asitleri (EPUFA) ve seviyesi artan tiobütirik asit reaktif substratı (TBARS) düzeylerinin antipsikotik tedaviden nasıl etkilendikleri araştırılmıştır. Kesitsel olarak yapılan iki çalışmada; hiç tedavi almamış ilk atak şizofreni hastalarının eritrosit EPUFA düzeyinde düşüklük ve plazma TBARS düzeyindeki yükseklik, antipsikotik ilaç kullanmakta olan kronik hastalardaki benzer değişikliklere göre daha belirgin olarak bulunmuştur (75, 76)

Hiç tedavisiz ilk atak 10 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada ise (74), ilaç başlanmadan ve 6 aylık atipik antipsikotik (olanzapin veya risperidon) tedavisi sonrasında, hem enzimatik antioksidanların hem de lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Antipsikotik ilaç tedavisi sonucunda, başlangıçta düşük olan SOD ve eritrosit EPUFA seviyeleri yükselmiş, ilaçsız dönemde yüksek sağlıklı kontrollere göre yüksek seviyede saptanan plazma EPUFA düzeylerinde düşme saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçların, atipik antipsikotik tedavisinin potansiyel yararlarını göstermesine karşın örneklem sayısının düşüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm hastaların stabil doz antipsikotik ilaç (tipik veya atipik) ile tedavi edildiği bir çalışmada (6), günlük ilaç dozunun iki farklı protokole göre antioksidan enzimler üzerine etkisine bakılmıştır. Günlük 300 mg ve 400 mg iki farklı kesim noktası olmak üzere bunlardan az veya fazla dozda antipsikotik ilaç kullananların enzim seviyeleri arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, antipsikotiklerin, antioksidan seviyeleri üzerine -en azından doz bağımlı olarak- etkilerinin olmadığı düşünülebilir. Enzim düzeylerindeki anormallikler ilaçlardan çok altta yatan hastalığın patolojik proseslerine bağlanabilir.

Klozapin kullanan şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada (86), glutatyon peroksidaz enziminin fonksiyonunda rol oynayan selenyumun, bu hastalarda, diğer antipsikotik kullananlara göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Bu sebeple

de klozapin kullanan ve tedaviye dirençli olan bu hastaların tedavilerinde, kalp hastalıklarından korunmak için ek olarak selenyum içeren preparatlar kullanmaları önerilmiştir.

2001’de Derin ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber tipik antipsikotik kullanan hastaların serum malondialdehid (MDA-lipid peroksidasyon ürünü) düzeyleri atipik antipsikotik kullananlara göre daha yüksek, serum E ve C vitamin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (8).

Son yıllarda yapılan bir diğer çalışmada (81) şizofreni hastalarına çeşitli (klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon) atipik antipsikotikler başlanarak, hem tedavi öncesi hem de tedavinin 8. haftasında kan örnekleri alınmıştır. Tedavi öncesinde sağlıklı kontrollere göre yüksek düzeyde saptanan serum SOD ve MDA seviyeleri 8 haftalık atipik antipsikotik tedavisi sonunda anlamlı düşme göstermiştir. SOD primer olarak hücre içinde yoğun olan bir enzimdir. Serum gibi hücre dışı ortamlarda normalde az miktarlarda bulunur. Buna karşın şizofrenide hücre zarında artmış lipid peroksidasyonundan dolayı zarın akışkanlığı ve geçirgenliği değişir. Böylece SOD’ın hücre dışındaki konsantrasyonu artabilir. Buna ilaveten, psikoz ile ilişkili özellikle amigdala, nukleus kaudatus gibi beyin bölgelerindeki hiperdopaminerjik durumun neden olduğu artmış süperoksit radikal üretimi, SOD aktivitesini arttırabilir. Bu nedenlerden dolayı şizofreni hastalarında özellikle ekstraselüler SOD seviyesi yüksek bulunabilir. Antipsikotik tedavi ile azalan bu faktörler SOD seviyesinin düşmesine neden olabilir. Buna karşılık aynı çalışmada, hastalarda başlangıçta kontrol grubuna göre düşük olarak saptanan askorbik asit seviyesi atipik antipsikotik tedavi ile yükselme göstermiştir. Dopaminden zengin olan bazal ganglionlar aynı zamanda yüksek miktarda C vitamini içerirler. Bu yüzden bu vitaminin dopamine bağlı nörodejeneratif proseslere karşı önemli görevleri vardır. Aktive oksijen molekülleriyle reaksiyona girerek serbest radikallerin temizlenmesinde rol alır. Bu açıdan, serbest radikal üretiminin arttığı şizofreni hastalarında C vitaminin düşük bulunması beklenen bir sonuçtur. Atipik antipsikotik tedavisinin ardından artış göstermesi de muhtemelen, azalan lipid peroksidasyonuna ve serbest radikalleri temizleme ihtiyacına sekonder, indirek bir sonuçtur.

Bunun dışında, klozapin, risperidon, ketiapin ve olanzapin gibi atipik antipsikotiklerin PC12 hücre kültürlerinde SOD gen ekspresyonunda up-regülasyon ve p-75 nörotropin reseptör mRNA seviyesinde down-regülasyon yaparak serbest radikal üretimini önledikleri, potansiyel nöroprotektif etkileri olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (87).

Tüm bu sonuçlara bakıldığında; antipsikotiklerin antioksidan savunma sistemi üzerine etkileri hem prooksidan hem de antioksidan özelliklerinden dolayı karmaşıktır ve daha çok indirekt şekildedir. Bu olası indirekt etkiye ek olarak antipsikotik tedaviler, oksidatif durumu değişiklik yarattığı bilinen glutamaterjik iletim, serbest demir seviyeleri, kalori alımı, enerji metabolizması gibi faktörler üzerinde de etki gösterir.

#### **2.12.10.2. Diet alışkanlıkları**

Sosyoekonomik durum ve buna bağlı yaşam koşulları alınan günlük kalori miktarını bu da özellikle gıdalarla sağlanan antioksidan maddelerin düzeyini etkileyebilir. Fazla miktarda kalori alımının (özellikle atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında), daha düşük miktarlarda -belli sınırlar içinde olmak kaydıyla- kalori alımıyla karşılaştırıldığında daha kötü prognozlu şizofreniyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Benzer şekilde daha çok kırmızı et kaynaklı yağ kullanılan toplumlardaki şizofreni prognozu, balık ve sebze kaynaklı yağ kullanan toplumlardakine göre daha kötü bulunmuştur (88, 89).

#### **2.12.10.3. Yaş**

Oksidatif stresin yaşlanma olayında rolü olduğu ve serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin yaşlılık mekanizmasının önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Bu görüş Knoll ve arkadaşlarının günlük monoamine oxidase (MAO-B) inhibitörü verilen kobaylarda iki yılın sonunda, plaseboya göre yaşam sürelerinin önemli derecede artması şeklindeki sonuçlarıyla desteklenmiştir. Buradaki olası mekanizma, MAO-B inhibitörünün nigrostriyal yollarda, dopaminerjik yollarla ilişkili kendiliğinden üretilen nörotoksinlere karşı sinir hücrelerini koruduğu şeklindedir. Bu çalışma, bir antioksidan olan E vitamini ile desteklenmiş diyetle beslenen kişilerin sinir hücrelerinde yaşlılık pigmenti

toplanmasında azalma ve yaşam süresinde uzamaya yol açabilmesiyle desteklenebilir. İlginç olarak, nöronlarda bulunan lipofuskin gibi yaşlılık pigmentlerinin nörotoksik etkili olabileceği gösterilmiştir (90).

#### **2.12.10.4. Cinsiyet**

Cinsiyetin antioksidan sisteme etkisi ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda, şizofreni hastalarında, bilirubinin özellikle direkt bilirubinin erkek cinsiyette belirgin olarak daha yüksek olduğu tekrarlanan bir sonuç olarak göze çarpmaktadır. Aynı çalışmalardaki kontrol gruplarına baktığımızda da bilirubin, albumin, ürik asit gibi antioksidanların, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da gene erkeklerde kadınlara oranla yüksek olduğu gözlenmektedir. Buna karşın enzimatik antioksidanlar (SOD, CAT, GSH-Px) açısından şizofreni hastalarında cinsiyetler arasında bir farklılık saptanmamıştır (6, 61, 80, 81)

#### **2.12.10.5. Sigara**

Genel populasyonda, sigara kullanımının, lipid peroksidasyonu ve nötrofil aracılı serbest radikal üretiminde artma ile, diğer taraftan da özellikle diet kaynaklı antioksidanlarda azalma ile oksidatif strese sebep olduğu bilinmektedir.

Ayrıca şizofreni hastalarında sigara kullanımının daha yaygın olduğu ve retrospektif çalışmalara göre genelde hastalık tanısı konulmadan önce başladığı araştırmalardan çıkan diğer sonuçlardır.

Şizofrenide antioksidan sistem ile ilgili çalışmalar yapan bir grup araştırmacının yaptığı bir dizi çalışmada, sigaranın etkisini değerlendirmek için, tüm örneklerin plazmalarında “kotinin” seviyesi ölçülmüştür (61, 77, 78, 79, 83). Bu madde, nikotinin, kandaki yarı ömrü daha uzun olan bir metabolitidir. Kan seviyesi nikotine göre daha stabil olduğundan dolayı, düzenli sigara kullanımının daha güvenilir bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmalardaki aslında tahmini zor olmayan ortak bir sonuç, şizofrenlerin plazma kotinin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğudur.

Enzimatik olmayan antioksidan komponentlerinin (ürik asit, albumin, bilirubin) değerlendirildiği çalışmalarda, hem hasta hem de kontrol gruplarında antioksidan

düzeyleri ve plazma kotinin seviyesi (yada sigara kullanıp-kullanmama) arasında anlamlı korelasyon (ya da farklılık) saptanmamıştır (79, 80).

Buna karşılık, enzimatik bir antioksidan olan süperoksit dizmutazın (SOD) ölçüldüğü bir çalışmada, kontrol grubunda, eritrosit SOD aktivitesi ile plazma nikotin seviyesi arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sigara kullanımının hastalarda antioksidan düzeyini etkileyip etkilemediğini söylemek zordur. Çünkü şizofreni hastalarında SOD seviyesi diğer enzimatik olmayan antioksidanların aksine yüksek bulunmuştur ve bu seviye antipsikotik tedavisinden etkilenmiştir. (83)

Çalışmalarda sigaranın etkisini dışlamak için, sigara kullanmayan hastalar ve kontroller karşılaştırılmış, hastalarda bilirubin, albumin, ürik asit (77, 79) ve C vit, E vit (8) seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, sigara kullanımının, şizofreni hastalarında saptanan antioksidan seviyelerindeki değişikliklerden tek başına sorumlu tutulabilecek bir faktör olmadığı, buna karşın hastalığın kendi patogenezi ile ilişkili değişiklikleri arttırabileceği şeklinde yorumlanabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklem

Çalışmanın araştırma grubunu, Mayıs – Temmuz 2009 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan 20 hasta ve annesi (n=20) oluşturmaktadır. Herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan, birinci derece akrabaları arasında şizofreni tanısı almış kimse olmayan, yaş ve cinsiyet açısından araştırma grubu ile eşleştirilmiş olan 21 sağlıklı kişi ve annesi (n=21) kontrol grubunu oluşturmaktadır. Araştırma grubu ile kontrol grubu sosyodemografik bilgileri Tablo 1’de verilmiştir.

Şizofreni tanısı alan hasta grubunda aşağıda listelenen çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlama kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

#### Çalışmaya Alınma Kriterleri

- DSM-IV’ e göre “Şizofreni” tanısı alanlar
- Genel psikopatoloji açısından remisyonda olanlar
- 18-45 yaş arasında olanlar
- Bakım verici (anne) ile aynı evde yaşayanlar
- Kendisi ve en az bir yakınından bilgilendirilmiş onam alınanlar (Ek 2,3).

#### Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Ciddi bir dahili ya da nörolojik hastalığa (kanser, hipertansiyon, hiper-hipolipidemi, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, epilepsi, serebro-vasküler olay, kafa travması öyküsü) sahip olanlar
- Gebe ya da postpartum dönemde olanlar.



**Tablo 1.** Araştırma grubu ve kontrol grubu sosyodemografik bilgileri.

Değişkenler	Araştırma Grubu		Kontrol Grubu	
	Hasta	Bakım verici	Sağlıklı kontrol	Bakım verici
Yaş (yıl) Ortalama Standart sapma	31.15 (0.03)	57.75 (11.04)	31.26 (6.05)	57.68 (8.53)
Çocuk sayısı Ortalama Standart sapma	-	3.00 (0.86)	-	2.86 (0.79)
Cinsiyet Kadın Erkek	11 9	20 -	12 9	21 -
Medeni hal Bekâr Evli Boşanmış/dul	20 0 0	0 14 6	11 10 0	0 18 3
Eğitim İlkokul ve ortaokul Lise ve üzeri	5 15	13 7	1 20	14 7
Meslek Çalışan Çalışmayan (emekli/ev hanımı/öğrenci)	4 16	2 17	15 6	1 20
Bakım verici öyküsü 0-12 yaş arasında bakım verenden ayrılık Şiddet/ihmal Anne-baba kaybı	- - -	2 4 5	- - -	4 2 3

### 3.2. Prosedür

Mayıs – Temmuz 2009 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve belirlenen kriterlere uygunluk gösteren hastalar ve anneleri çalışmaya gönüllü katılmaya davet edilmişlerdir. Kabul eden 20 hasta ve anneleri çalışmaya katılmıştır. Hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleşen 21 sağlıklı kişi ve anneleri kolay ulaşılabilir örneklem yöntemi ile seçilmiştir. Çalışmaya gönüllü katılmaya davet edilmişlerdir. Kontrol grubunun en önemli çalışmaya dahil etme kriteri, birinci derece akrabaları arasında şizofreni tanısı almış kimse olmamasıdır.

Araştırma grubu ile aynı dışlama kriterleri kullanılmıştır. Geçmişte ve şu anda bilinen bir ruhsal rahatsızlığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veri toplama gününde her bir katılımcıdan yazılı onam formu alınmıştır. Görüşmeler bireysel olarak çalışmanın araştırmacısı olan psikiyatrist tarafından bire bir yapılmıştır. Görüşme ve kendini değerlendirme süreçleri Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde sessiz bir odada gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılara önce Sosyodemografik Form uygulanmıştır (Ek 4, 5, 6, 7)

Hastalara,

- Klinik Özellikler Formu
- Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ)
- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)
- Yetişkin Bağlanma Ölçeği (YBÖ)

Araştırma grubundaki bakım vericilere,

- Beck Depresyon Envanteri (BDE)
- Duygu İfadesi Ölçeği (DIÖ)
- Yetişkin Bağlanma Ölçeği

Sağlıklı kontrollere,

- Beck Depresyon Envanteri
- Duygu İfadesi Ölçeği
- Yetişkin Bağlanma Ölçeği

Kontrol grubundaki bakım vericilere,

- Duygu İfadesi Ölçeği
- Yetişkin Bağlanma Ölçeği uygulanmıştır.

Araştırma grubu hastalarından ve kontrol grubu sağlıklı bireylerinden oksidatif stres parametreleri ölçümü için saat 07.00-10.00 arasında kan ve idrar örneği alınmıştır.

Alınan örneklerde;

- Plazma: Antioksidan kapasite, Lipit peroksidasyonu (MDA),
- Eritrosit: Lipit peroksidasyonu (MDA), Glutasyon (GSH/GSSG), Glutasyon transferaz (GSH-Tr), Katalaz (CAT)
- İdrar: Lipid peroksidasyonu (MDA), Mauve faktör

incelenmesi planlanmıştır.

Olası yanlılığı önlemek ve gizliliği korumak için katılımcılara rastgele katılımcı numarası verilmiştir. Tüm veri toplama araçlarına (psikiyatri görüşme formları ve biyokimya materyalleri) bu numaralar kaydedilmiştir.

### **3.3. Veri Toplama ve Ölçüm Araçları**

#### **3.3.1. Sosyodemografik bilgi formu**

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (örnek, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek), boy, kilo ve vücut kitle indeksi bilgileri araştırmacı tarafından hazırlanan bilgi formuna kaydedilmiştir. Bakım vericilerin bilgi formunda bunlara ek olarak bakım vericilerin çocuk sayısı, 0-12 yaş arasında kendi bakım verenlerinden ayrılık, çocukluk yıllarında şiddet veya ihmal, genç erişkinlik dönemine kadar anne ve baba kaybı yaşayıp yaşamadıkları sorulmuştur.

#### **3.3.2. Klinik özellikler formu**

Hastaların klinik özellikleri araştırmacı tarafından hazırlanan bu forma kaydedilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk teşhis aldığından beri geçen süre, ilaç kullanım süresi, şizofreni alt tipi (örnek, paranoid tip, dezorganize tip, katatonik tip, rezidüel tip, ve farklılaşmamış tip) ve hastaneye yatırılma öyküsü bu form ile sorulmuş ve klinisyen tarafından doldurulmuştur. Ayrıca hastanın daha önce intihar düşünce/plan/girişiminin olup olmadığı, çok ciddi yaşam olayları geçirip geçirmediği ve ailede şizofreni tanısı alan bireylerin bulunup bulunmadığı da bu form ile sorgulanmıştır (Ek 8).

### **3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)**

PNSÖ Şizofrenide pozitif semptom, negatif semptom ve genel psikopatoloji düzeyinin ölçümü için Kay, Fiszbein ve Opier (1987) tarafından geliştirilmiş, 7-Likert tip ölçekle derecelendirilen, 30 maddelik, yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşmedir (91). Klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Yedi madde pozitif semptomları (örnek, halüsinasyonlar, delüzyonlar, kavramsal dezorganizasyon), 7 madde negatif semptomları (örnek, künt duygulanım, pasif/apatik sosyal kaçınma) ve 16 madde de genel psikopatolojiyi (örnek, depresyon, kaygı, içgörü eksikliği, suçluluk hissi) ölçmektedir. Her alt ölçeğin puanları toplanarak alt ölçek puanları ve alt ölçek puanları da toplanarak toplam PNSÖ puanı elde edilmektedir. Yüksek puanlar yüksek pozitif semptom, yüksek negatif semptom ve/veya yüksek genel psikopatolojiyi göstermektedir. Ölçeğin Türkçe’de geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Kostakoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmış, oldukça güvenilir ve geçerli bulunmuştur. Türkçe formu iç tutarlılık katsayısı 0.71 ile 0.75 aralığındadır (92).

### **3.3.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, CŞDÖ (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS)**

CŞDÖ şizofrenide depresif belirtileri ölçmek için Addington, Addington ve Schissel (1990) tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış görüşme ölçeğidir. Klinisyen tarafından hastaya uygulanır. Depresif duygulanım, suçluluk/umutsuzluk/ değersizlik duyguları, öz kırım ve benzeri depresif belirtilerin düzeyini ölçen toplam 9 maddeden oluşur. Her madde 0 (“yok”) ile 3 (“şiddetli”) arasında değişen 4-Likert tipi ölçekle değerlendirilir ve tüm değerlerin toplamı ile ölçek puanı elde edilir. Yüksek puanlar yüksek depresyon düzeyine işaret eder. Ölçeğin Türkçe’de geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Aydemir ve arkadaşları (2000) tarafından yürütülmüştür (93).

### **3.3.5. Beck Depresyon Envanteri, BDE (Beck Depression Inventory, BDI)**

BDE fiziksel, bilişsel, duygusal ve davranışsal depresif belirtilerin ölçümü için Beck ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilen bir kendi-değerlendirme ölçeğidir (94). Toplam 21 maddeden oluşur ve her madde 0 ile 3 arasında değişen 4-Likert tipi ölçekle değerlendirilir. Tüm puanların toplamı ile ölçek puanı elde edilir. Yüksek puanlar

yüksek depresyon düzeyini gösterir. Ölçeğin Türkçe’de geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Hisli (1989) tarafından yürütülmüştür. İç tutarlılığı (Cronbach alfa) 80 olarak bildirilmiştir. Türk normlarında kesme puanı 17 olarak belirtilmiştir (95).

### **3.3.6. Yetişkin Bağlanma Ölçeği, YBÖ (Adult Attachment Scale, AAS)**

Collins ve Read (1990) tarafından geliştirilen YBÖ güvenli bağlanma ve güvensiz bağlanma (kaçıncı ve kaygılı-çelişkili) stillerinin ölçümünde kullanılan kendi-değerlendirme ölçeğidir (96). Türkçe’ye Alp (Yayınlanmamış veri. Alp IE, 1998) tarafından çevrilmiştir. Ölçeğin Türkçe’de geçerlik ve güvenirlik çalışması yoktur, ancak uluslararası dergilerde kabul görmüş ve yayınlanmış çalışmalarda kullanılmıştır (97, 98). Türkçe versiyonu güvenli bağlanma ve kaçınmacı bağlanma stilleri için 6, çelişkili bağlanma stilleri için 5 maddeden, toplam 17 maddeden oluşmaktadır. Her madde 4-Likert tipi ölçekle değerlendirilmektedir ve ters maddeler mevcuttur. Her bağlanma stili için puan hesaplanmakta ve böylece toplam üç puan elde edilmektedir (Ek 9).

### **3.3.7. Duygu İfadesi Ölçeği, DİÖ (Level of Expressed Emotion Scale, LEE)**

DİÖ bakım verenlerin şizofren hastalara yansıttıkları duyguları ölçen Cole ve Kazarian (1988) tarafından geliştirilmiş kendi kendine değerlendirme ölçeğidir (99). Türkçe’ye uyarlaması Berksun (1992) tarafından yapılmıştır (51). Orijinal versiyonda 15’er maddeden oluşan 4 ölçek ve toplam 60 madde vardır. Türkçe’ye adaptasyonunda ise 2 alt ölçek (eleştirelilik/düşmanlık ve aşırı ilgi-koruyucu-kollayıcı-müdahalecilik) belirlenmiştir. Toplam 41 soru vardır. Her madde doğru/yanlış şeklinde değerlendirilir. Alt ölçeğin puanının yüksekliği ölçekle ilgili duygu dışavurumunun yüksek olduğunu gösterir (Ek 10).

### **3.3.8. Oksidatif stres parametreleri**

#### **3.3.8.1. Glutasyon (GSH) ölçümü**

Glutasyon (GSH) vücutta serbest radikal etkisiyle oluşabilecek hasarı önlemede önemli bir rolü olan, aynı zamanda toksik radikallerin vücuttan uzaklaştırılmasında bir kofaktör olarak davranan bir moleküldür. Serbest radikali etkisizleştirmekte rol oynar, aynı zamanda toksik radikallerin vücuttan uzaklaştırılmasında bir kofaktör olarak davranır. Oksidatif stres durumunda GSH düzeyi azalır. Glutasyon ile O-Pithaldialdehide kompleksi tarafından oluşan ürünün yaydığı floresans yoğunluğu, zamanın bir fonksiyonu olarak ölçülür. Browne ve Armstrong'un hazırladığı protokole göre, stok GSH Standardının hazırlanmasında 100 mg GSH, 100 ml ultra-saf suda çözülür. Seri dilüsyon ile 0, 10, 20, 30, 40 ve 50 mg / dl olarak ultra-saf su ile standart serisi hazırlanır. Numune hazırlanmasında 100 µl EDTA'lı kan, Meta-Fosforik Asit Ekstraksiyon Solüsyonu (No:4) eklenir (1 ml Meta-Fosforik Asit Çöktürücü Reaktifi ile 0.9 ml ultra-saf su ile karıştırılır). 1000 G'de 10 dak. santifrjden sonra supernatant kısmı ayrılır. Hem standart hem numune için, 200 µl GSH Tamponu (No:3) floresans plakasına pipetlenir. 10 µl standart, numune, kontrol, eklenir. 10 µl OPT, her kuyuya ilave edilir. Oda ısısında 15 dakika inkube edilir. Bu süre sonunda 420 nm'de emisyon ve 350 nm'de eksitasyon okunur. Sonuçlar µmol GSH / g Hb olarak ifade edilir. Normal değerler  $9.6 \pm 3$  mg/L ortalamasını gösterir (100).

#### **3.3.8.2. Yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) Ölçümü**

Oksidatif stres durumunda GSSG düzeyi artar. Browne ve Amstrong'un protokolüne göre stok standart solüsyonunun hazırlanmasında 24 mg GSSG, 100 ml GSH Buffer da çözülür. 0, 0.375, 0.75, 1.5, 3, 6 ve 12 mg / dl standartları ultra-saf su ile seri dilüsyonu yapılarak hazırlanır. 250 µl standart, kontrol ve numune test tüplerine konur. Her tübe 250 µl 0.04 M NEM ilave edilir. Oda ısısında 20 dak. inkube edilir. 500 µl 1N NaOH her tübe konur. Floresans plakasında her kuyucuğa 200 µl GSH Buffer konur. 10 µl standart, kontrol ve numune ilave edilir. 10 µl OPT kuyucuklara dağıtılır. Oda ısısında 15 dak. inkube edilir. Bu süre sonunda 420 nm'de emisyon ve 350 nm'de eksitasyon okunur. Sonuçlar µmol GSSG / g Hb olarak ifade edilir (100).

### **3.3.8.3. Eritrosit katalaz aktivitesinin ölçümü**

Beutler'in sunduğu protokole göre deneyin yapılmasından hemen önce 1:20 eritrosit hemolizati, merkaptotanol-EDTA çözeltisi ile 100 kez sulandırılır. Katalaz ve hidrojen peroksidin oluşturabileceği katalazın inaktif şekli olan kompleks II'nin yıkımını sağlamak üzere, sulandırılmış hemolizata 0.020 ml/1 ml hemolizat olacak şekilde etanol eklenir. Bir reaksiyon küvetine, 0.050 ml tris-EDTA tamponu, 0.9 ml 10 mM hidrojen peroksit, 0.030 ml distile su konur ve karıştırıldıktan sonra 37°C de 10 dakika tutulur. Daha sonra bu karışıma 0.020 ml etanollü hemolizat eklenir ve 230 nm'de absorbans değişimi izlenir. Ayrıca körü için hidrojen peroksit yerine su kullanılır. Enzim aktivitesi, hidrojen peroksidin 230 nm'deki ekstinksiyon katsayısı ( $0.071 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesap edilir. Sonuçlar, gram hemoglobin başına enternasyonal ünite (IU/g Hb) olarak belirtilir. Normal değerler  $178.7 \pm 6.5$  (U/g Hb x 1000) ortalamasındadır (101).

### **3.3.8.4. Eritrosit hemolizati hazırlanması**

Beutler'in sunduğu protokole göre 1 gram kuru alfa-selüloz ve 1 gram mikrokristal selüloz (Sigmacell tip 50) içeren karışım, 10 ml %0,9 NaCl ile karıştırılır. 5 ml'lik bir enjektörün uç kısmı filtre kağıdı ile kapatıldıktan sonra 2 ml işareti hizasına kadar selüloz karışımı doldurulur ve 5 ml %0,9 NaCl ile yıkanır. Hazırlanan bu kolondan 1 ml heparinli kan geçirilir. Daha sonra kolon bir kez 1 ml % 0.9 NaCl ile yıkanır ve elde edilen eluant bir santrifüj tüpüne toplanır. Eritrosit süspansiyonu, 10 ml %0.9 NaCl ile yıkanır, 1,000 g'de 15 dakika santrifüj edilir ve eritrosit paketi ayrılır. Bu işlem üç kez tekrarlandıktan sonra eritrosit paketi eşit hacim % 0,9 NaCl ile süspanse edilir. Bu süspansiyondan 0,2 ml alınır üzerine 1,8 ml merkaptotanol-EDTA çözeltisi eklenir. Hazırlanan hemolizat önce dondurulur, daha sonra oda sıcaklığındaki bir su banyosunda tamamen çözülür ve kullanılmaya kadar buzlu suda saklanır. Elde edilen 1:20 eritrosit hemolizatının hemoglobin içeriği saptanır. Normal değerler  $28.6 \pm 6$  IU/g Hb\_ortalamasını gösterir (101).

### **3.3.8.5. MDA Analizi**

Zhou ve Kato'nun protokolüne göre idrarda MDA TBARS olarak ölçülür. 500 µl idrar ve 500 µl MDA standartları, Aliquotlar halinde 500 µl TBA (%1,pH=1,5) ile karıştırılır. 30 dk kaynar suda tutulur. Soğuduktan sonra absorbans 540 nm de okunur. Malondialdehit için saptanmış ekstinksiyon katsayısı ( $1,56 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak sonuçlar nmol MDA/ml olarak hesaplanır (102).

### **3.3.8.6. Glutasyon Transferaz**

Habig ve arkadaşlarının protokolüne göre bir reaksiyon küvetine 1.5 ml sodyum fosfat tamponu, 0,025 ml glutasyon çözeltisi ve 0.25 ml plazma konur. Reaksiyon 0, 025 ml CDNB eklenerek başlatılır ve absorbans değişimi 340 nm'de 4 dk süre ile takip edilir. Aynı işlem spontan konjugasyonu saptamak üzere plazma içermeyen reaksiyon karışımı ile tekrarlanır. Glutasyon ve CDNB konjugasyonu sonucu oluşan ürün için saptanmış olan ekstinksiyon katsayısı ( $9.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) kullanılır. Enzimsel konjugasyondan spontan konjugasyon değerleri çıkarılır ve sonuçlar nmol ürün/dk/ml plazma olarak ifade edilir. Normal Değerler  $24.3 \pm 1,8$  nmol ürün/dk/ml ortalamasındadır (103).

### **3.3.8.7. Serum Lipit Peroksit Düzeyi**

Cam bir tüpe 20 µl serum konur. Üzerine 4,0 ml N/12 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilir. 0.5 ml %10 PTA eklenir. 5dk beklenir. 1600 g de 10 dk. santrifüj edilir. Süpernatant atılır. Sedimente 2 ml N/12 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 0,3 ml %10 PTA konur. 1600 g de 10 dk. santrifüj edilir. Sediment 4 ml distile su ile süspanse edilir. 1 ml TBA eklenir. Yağ banyosunda 95°C de 60dk tutulur. Soğuduktan sonra 5 ml N-Bütanol ilave edilir. İyiye karıştırılır. 1600 g de 15 dk. santrifüjden sonra Bütanol fazının fluoressanı 535 nm de okunur. (eskitasyon 515 nm). Solusyon olarak 0.5 n/mol TMP/4ml suyun 1 ml TBA ile verdiği fluoressan şiddetini F diye tanımlarsak, numune fluoressansında f dersek, Lipid peroksit MDA olarak aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

Lipit peroksit:  $0.5 \times f / F \times 1.0 / 0.02 = f / F \times 25 \text{ nmol/ml}$



### **3.4. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler “SPSS (Statistical Program for Social Sciences) for Windows 15.0” istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, kategorik değişkenlerin (örnek, demografiklerin) karşılaştırılmasında Ki-Kare, sürekli değişkenlerin (örnek, ölçek puanların) incelenmesinde ise t-test ve Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılımına Kolmogorov- Smirnov Testi ile bakılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizde lojistik regresyon kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Tüm analizler iki-kuyrukludur.

#### 4. BULGULAR

Şizofreni hastalarının klinik bilgileri Tablo 2’de, Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puan ortalamaları Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Şizofreni hastalarının hastalık öyküsü bilgileri.

Değişkenler	Sıklık (Yüzde % )	Ortalama (Standart sapma)
Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	-	21.45 (5.76)
Hastalığın süresi (yıl)	-	11.70 (5.34)
İlaç kullanma süresi	-	7.62 (3.55)
Alt tipi Paranoid Diğer (örn., katatonik, rezidüel)	11 (55 %) 9 (45 %)	-
Hastaneye yatırılma Hiç yok 1-3 yatış	10 (50 %) 10 (50 %)	-
İntihar riski Yok Var (İntihar düşüncesi/planı/ teşebbüsü var)	13 (65.0 %) 7 (35.0 %)	-
Ailede psikoz öyküsü Var Yok	12 (60.0 %) 8 (40.0 %)	-
Yaşam olayları Yok Sevilen kişinin hastalığı/kaybı/ilişkisel sorunlar	10 (50 %) 10 (50 %)	-

**Tablo 3.** Şizofreni hastalarının Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği ve Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği puanları

Değişkenler	Sıklık (Yüzde % )	Ortalama (Standart sapma)
PNSÖ	-	-
Pozitif belirtiler	-	9.75 (3.04)
Negatif belirtiler	-	12.30 (4.28)
Genel psikopatoloji	-	24.35 (5.37)
Toplam puan	-	46.40 (11.18)
Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği	-	5.50 (4.61)

Tablo 2'ye göre hastalar ortalama 11.70 (SS=5.34) yıl önce şizofreni teşhisi almışlardır ve ortalama 7.62 (SS=3.55) yıldan beri de ilaç kullanmaktadırlar. Hastaların 11'i (%55) paranoid şizofreni alt tipine sahiptir, diğerleri ise katatonik ve rezidüel şizofreni teşhisi almıştır. Yedi (%35) hastada intihar riski (yani, intihar düşüncesi, intihar planı veya teşebbüsü) saptanmıştır. On iki hastada (%60) aile şizofreni öyküsü vardır. On hastanın ise (%50) ciddi yaşam olayları (sevilen kişinin hastalığı, sevilen kişinin ölümü, ilişkisel sorunlar ve ayrılıklar) yaşadığı tespit edilmiştir.

#### **4.1. Tek Değişkenli Analizler**

##### **4.1.1. Araştırma grubu ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

Cinsiyet, eğitim düzeyi ve yaş açısından araştırma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur. Medeni hal açısından iki grup arasında (Ki-kare=14.16,  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark vardır. Araştırma grubunda hiç evlenmiş hasta yoktur ve bekâr sayısı (n=20) kontrol grubuna (n=11) göre daha fazladır. Çalışma durumu açısından da iki grup arası istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark vardır (Ki-kare=17.79,  $p<0.01$ ). Daha fazla sayıda hasta (n=16) kontrol grubuna (n=3) göre çalışmamaktadır.

Araştırma grubu ve kontrol grubu bakım verenlerinin demografik bilgileri karşılaştırılmıştır. Medeni hal, meslek, eğitim düzeyleri, yaş ve çocuk sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

##### **4.1.2. Oksidatif stres göstergeleri ile hasta demografik bilgileri ve hastalık gösterge ilişkileri**

Hasta grubunun oksidatif stres göstergeleri ile hastalık değişkenleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Buna göre, oksidatif stres göstergeleri intihar riski veya hastaneye yatırılma öyküsü olan hastaların intihar riski veya bu tür öyküsü olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir. PNSÖ alt ölçekleri ve toplam puanı ile CŞDÖ puanları da oksidatif stres göstergeleri ile istatistiksel

anlamlılık düzeyinde korele değildir. Cinsiyet açısından da oksidatif stres parametreleri yönünden istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır.

Önemli yaşam olayları bildiren hastaların diğer hastalara göre daha yüksek GSSG ve plazma LP düzeyleri vardır, sırasıyla  $U=19.50$ ,  $z =2.28$ ,  $p<0.05$ , ve  $U=18.00$ ,  $z =2.15$ ,  $p<0.05$ . Aile öyküsünde psikoz bulunan hastaların da GSSG düzeyleri, 13.00 (126.00), istatistiksel anlamlılık düzeyinde aile öyküsü olmayan hastalara, 6.75 (54.00), göre daha yüksektir, sırasıyla  $U=18.00$ ,  $z =2.32$ ,  $p<0.05$ . İlaç kullanım süresi ile GSH ve plazma LP arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon vardır, sırasıyla  $r =0.60$ ,  $p<0.01$  ve  $r =0.55$ ,  $p<0.05$ .

#### **4.1.3. Araştırma grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres göstergelerinin karşılaştırılması**

Şizofreni hastaları kontrol grubu ile oksidatif stres göstergeleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından karşılaştırılmıştır (Bkz, Tablo 4).

Kolmogorov-Smirnov Testi'ne göre RBC-LP ve plazma-LP dışındaki değişkenler normal dağılım göstermektedir. VKİ'e göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde gruplar arası fark olmadığından VKİ'e bağlı oksidatif stres farklılıkları elimine edilmiştir (Bkz, Tablo 4). Şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında GSSG (mmol/g Hb) açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık vardır ( $t = 2.46$ ,  $p<0.05$ ). Şizofreni grubunun GSSG düzeyi ( $M=0.23$  mmol/g Hb,  $SS=0.15$ ), kontrol grubuna ( $M = 0.13$  mmol/g Hb,  $SS = 0.10$ ) göre daha yüksektir.

Benzer şekilde idrar MDA (mM) düzeyleri açısından da istatistiksel anlamlılık düzeyinde gruplar arası farklılık vardır ( $t =2.66$ ,  $p<0.05$ ). Hasta grubu ( $M=1.52$  Mm,  $SS=1.48$ ), kontrol grubuna göre ( $M=0.63$  Mm,  $SS=0.35$ ), daha yüksek düzeyde idrar MDA düzeyine sahiptir. Plazma LP açısından da şizofreni grubu istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha yüksek ortalama sırasına sahiptir ( $U=102.00$ ,  $p<0.01$ ).

**Tablo 4.** Şizofreni hastalarının ve kontrol grubunun VKİ ve Oksidatif Stres düzeylerinin karşılaştırılması

	Ortalama/Ortalama Sırası (Standart Sapma/Sıralama Toplamı)		t	Mann- Whitney U	p
	Hasta grubu	Kontrol grubu			
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28.55 (5.58)	25.50 (4.23)	1.85	-	0.08
<b>Oksidatif Stres Göstergeleri</b>					
RBC-LP (nmol MDA/g Hb)	23.05 (461.00)	19.05 (400.00)	-	169.00	0.29
GSH (mmol/g Hb)	9.08 (2.12)	9.45 (1.34)	0.67	-	0.51
GSSG (mmol/g Hb)	0.23 (0.15)	0.13 (0.10)	2.46	-	0.02*
Plasma-LP (nmol/ml)	25.63 (487.00)	15.86 (333.00)	-	102.00	0.008**
CAT (IU/g Hb)	1418.95 (498.01)	1391.19 (391.93)	0.20	-	0.84
GSH-TR (nmol/dak/ml)	0.07 (0.04)	0.08 (0.03)	0.57	-	0.57
İdrar MDA (mM)	1.52 (1.48)	0.63 (0.35)	2.66	-	0.01*

\*p < 0.05, \*\*p < 0.001

#### **4.1.4. Araştırma grubu ve kontrol grubu bağlanma stili ve duygu ifadelerinin karşılaştırılması**

Hasta grubunun bağlanma stilleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubu (M=2.13, SS=0.68) kontrol grubuna (M=1.52, SS=0.52) göre daha yüksek çelişkili bağlanma puanına sahiptir (t =3.17, p<0.01). Güvenli bağlanma ve kaçınmacı bağlanma açısından grup arası istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark yoktur. Hasta grubu (M=2.23, SS=0.50) kontrol grubuna (M=1.91, SS=0.51) göre marjinal anlamlılık düzeyinde daha yüksek kaçınmacı puana sahiptir (t =1.93, p=0.60).

#### **4.1.5. Araştırma grubu ve kontrol grubu bakım vericilerinin bağlanma stili ve duygu ifadelerinin karşılaştırılması**

Araştırma ve kontrol grubu bakım vericilerinin güvenli, çelişkili ve kaçınmacı bağlanma stilleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır. Bakım vericilerin eleştirelilik/düşmanlık duygu ifadesi açısından grup arası istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark görülmemiştir. Bakım vericilerin ilgi/koruyucu müdahalecilik duygu ifadesi puanı açısından ise grup farkı vardır ( $t = 3.53$ ,  $p < 0.01$ ). Araştırma grubunun bakım vericileri ( $M=1.27$ ,  $SS=0.16$ ) kontrol grubu bakım vericilere ( $M=1.44$ ,  $SD= 0.15$ ) göre daha düşük düzeyde ilgi/koruyucu/müdahalecilik puanına sahiptir.

#### **4.1.6. Oksidatif stres göstergeleriyle bağlanma stili ve duygu ifadesi arasındaki ilişki**

Oksidatif stres göstergeleri ile hasta/kontrol grubunun bağlanma stilleri, bakım vericilerin bağlanma stilleri karşılaştırılmıştır. Oksidatif stres göstergeleri ile hasta grubunun ve kontrol grubunun güvenli, çelişkili ve kaçınmacı bağlanma stilleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde ilişki bulunmamıştır.

Bakım vericilerin güvenli bağlanma düzeyi ile RBC-LP düzeyi arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon vardır ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ). Ayrıca, bakım vericilerin çelişkili bağlanma düzeyi ile GSSG düzeyi arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon vardır ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ). Bakım vericinin kaçınmacı bağlanma düzeyi ile oksidatif stres göstergeleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde korelasyon yoktur.

Oksidatif stres göstergeleri ile duygu ifadesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Eleştirelilik/düşmanlık duygu ifadesi puanıyla oksidatif stres göstergeleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde korelasyon yoktur. İlgi/koruyucu/müdahalecilik duygu ifadesi puanıyla GSSG düzeyi arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon vardır ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ).

#### **4.2. Çoklu Değişken Analizi: Regresyon Analizi**

Oksidatif stres parametrelerini yordayan bağlanma ve duygu ifadesi değişkenlerinin analizi için regresyon analizi kullanılmıştır. Bağımlı değişken olarak oksidatif stres

göstergeleri arasında klinik açıdan en uygun gösterge olan GSSG seçilmiştir. GSSG'nin bağımlı değişken bakım verici bağlanma stillerinin ve duygu ifadesinin bağımsız değişken olduğu bir regresyon modeli kurulmuştur. Analiz sonuçları iki yordayıcılı regresyon modeli çıkarmıştır (Bkz, Tablo 5). Bağımsız değişkenler GSSG düzeyini %51 oranında yordamaktadır ( $R^2 = 0.51$ ). Modele göre annelerin bağlanma stilleri ve duygu ifadeleri arasında oksidatif stres düzeyinin en önemli yordayıcısı bakım vericinin ilgi/müdahaleci duygu ifadesidir. Bakım vericinin çelişkili bağlanma düzeyi ikinci önemli yordayıcıdır.

**Tablo 5.** Regresyon analizi.

GSSG	B	SE	t	p	95 % Güven Aralığı		$R^2$	F	p
					Alt	Üst			
(Sabit değer)	0.75	0.17	4.34	0.000	0.40	1.09	0.51	5.46	0.03
İlgi/Müdahaleci Duygu İfadesi	-0.33	0.12	-2.76	0.009	-0.57	-0.09			
Bakım vericinin çelişkili bağlanması	-0.08	0.03	-2.58	0.01	-0.14	-0.02			

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma şizofreni hastalığında bakım verici duygu ifadesi düzeyinin ve bağlanma stilinin hastanın oksidatif stres düzeyine etkisini araştırmaktadır. Şizofreni hastalığının seyrine bakım vericiliğin etkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Bakım vericilerin, özellikle duygu ifadesi düzeylerinin ve bağlanma stillerinin şizofreninin klinik seyrine olan etkileri bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir (2, 46, 50, 56, 57, 58).

Yaşamın erken döneminde belirlendiği ve süreklilik gösterdiği düşünülen, bireyin diğer insanlarla ilişki kurma örüntüsü olarak tanımlanan bağlanma stilinin güvensiz olmasının; anne babaların hasta olan çocuklarına karşı eleştirel, düşmanca ya da aşırı ilgili tutum ve davranışlarını tanımlayan duygu ifadesinin aşırı olmasının şizofreni hastalarının hastalıklarının tekrarlama oranını arttırdığı, hastalığının gidişini kötüleştirdiği bildirilmektedir. Genel bir ifadeyle bakım vericilik kavramı içinde ele alınan bu iki değişkenin hasta bireylerde oluşturduğu psikolojik stres psikopatoloji ortaya çıkması ve var olan psikopatolojinin tekrarlama için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (4, 43, 48, 53).

Bireyin stres düzeyi ve stresin vücutta yaptığı değişiklikler kan ve idrar örneği gibi materyallerde biyokimyasal olarak gösterilebilmektedir. Genel tıp uygulamalarında biyokimyasal yöntemler ile bakılan 'oksidatif stres' parametreleri vücut stres düzeyi hakkında bir fikir vermektedir. Ancak genel tıp uygulamalarında da psikiyatri özelinde de henüz belirli hastalıkların etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen ya da hastalıkların seyri ve sonuçları ile ilişkilendirilen spesifik stres parametreleri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda incelenen oksidatif stres parametreleri hastalıklar ve vücut stres düzeyi arası ilişki konusunda genel bir fikir edinmemizi sağlamaktadır.

Diğer psikopatolojilerde olduğu gibi şizofreni hastalığında da oksidatif stres, son yıllarda üzerinde sık durulan çalışma konulardan biridir. Buna karşın, araştırma sonuçlarının, şizofreninin bir sonucu mu yoksa sebeplerinden mi olduğu hala netlik kazanmamıştır. Şimdiye kadar şizofreni hastalarında yapılan oksidatif stres çalışmalarından, genel olarak oksidan ve antioksidan sistemde bir dengesizlik olduğu sonucu çıkmıştır. Ama bu sistemlere ait spesifik parametreler ile ilgili tutarlılık aynı



ölçüde değildir. Şizofrenide oksidatif stres konusu yeni çalışma desenleri ile farklı boyutları ele alınarak günümüzde güncelliğini korumaya devam etmektedir.

Bu bilgiler ışığında literatür gözden geçirildiğinde çalışmamızda araştırmayı hedeflediğimiz bakım vericiliğin, duygu ifadesi ve bağlanma stili değişkenleri üzerinden şizofreni hastalarının oksidatif stres düzeyine olan etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız şizofreni hastalarında bakım vericilik, duygu ifadesi, bağlanma stili kavramlarının nörobiyolojik yansımalarını araştıran ilk çalışmadır. Bu alanda ilk olmanın örneklem seçimi, çalışma deseni oluşturulması, verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanması, önceki benzer çalışmalar ile kıyaslanarak tartışılması gibi konularda getirmiş olduğu güçlükler vardır.

### **5.1. Oksidatif Stresin Sosyodemografik ve Klinik Özellikler ile İlişkisi**

Araştırma grubu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, oksidatif stres göstergeleri açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında genel olarak sosyodemografik değişkenler açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Sadece şizofreni hastalarının çalışmama ve bekâr olma oranı kontrollere göre yüksektir. Bu çalışmada örneklemin verilen değişkenler açısından dağılımı normal olmadığından ve analiz sonuçlarını yanıltıcı olacağından (örneğin, hastaların tümü bekârdır) medeni halin veya çalışma durumunun oksidatif stres düzeylerine etkilerine bakılamamıştır. Ancak, çalışmama ve bekar olma durumunun şizofreni hastalarının sosyal stres etmenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada hastaların oksidatif stres değişkenlerinin klinik göstergeleri ile ilişkisi incelendiğinde çok önemli yaşam olayı bildiren hastaların GSSG ve plazma LP düzeylerinin çok önemli yaşam olayı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre önemli olumsuz yaşam olayları geçirmiş olan hastaların oksidatif stres düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Bu bulgular, literatürde stresli yaşam olaylarının fiziksel ve ruhsal sağlığı etkilediği yönünde bulguları olan çalışmalarla, özellikle de biyolojik stres göstergelerini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar ile örtüşmektedir (104, 105). Uzun süreli stresin biyolojik sistemde kalıcı hasarlara yol açabildiği, özellikle bağışıklığı düşürebildiği bilgisi literatürde birçok çalışma tarafından desteklenmiştir (106, 107). Oksidatif stres göstergelerinin de

stresin uzun süreli etkisini yordadığı düşünülürse bu bulgu literatürdeki önceki bulguları destekler niteliktedir.

## 5.2. Şizofrenide Oksidatif Stres

Çalışmamızda bakılan oksidatif stres parametrelerinden GSSG, MDA, Plazma LP değerleri açısından şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılıklar saptanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seyreden bu değerler hasta grubunda oksidatif stres düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedirler. Çalışmamızdaki bu bulgular literatürdeki bulgularla paralellik göstermektedir. Serum peroksit (oksidan) düzeyinin önemli göstergelerinden olan malondialdehit (MDA) birkaç çalışmada ölçülmüş ve hepsinde şizofreni hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (8, 72, 74, 81). Çalışmamızda MDA düzeyi idrarda bakılmıştır ancak idrar MDA, serum MDA'nın bir izdüşümü gibi olduğu için bu durum bir yorum farklılığı katmamaktadır.

Oksidatif stres düzeyine etkili olabilecek hastalığa ait olan ve olmayan, ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet, sigara, beslenme alışkanlıkları gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu faktörler arasında ilaç kullanımı önemli bir yer tutar. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların sonuçları ilaç kullanımının, ilacın türünden bağımsız olarak oksidatif stresi arttıran bir faktör olduğunu, ilacın tipik ya da atipik olmasının anlamlı bir farklılık yaratmadığını, antipsikotik ilaç dozunun artmasıyla antioksidan potansiyelin düştüğünü ve oksidatif stresin arttığını göstermektedir (108). Yani antipsikotik ilaçlar oksidan özellikleri antioksidan özelliklerinden daha fazla olan moleküllerdir. Bu konu ile ilgili ayrıntılar genel bilgiler bölümünde bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların hepsi ortalama eşdeğer dozlarda atipik antipsikotik ilaç kullanmakta olduğu için ilaç kullanımı oksidatif stres düzeyi arası ilişki çalışılmamıştır.

Oksidatif stres düzeyine etkili olabilecek bir diğer faktör de cinsiyet farklılıklarıdır. Birçok çalışma erkeklerin daha yüksek bir antioksidan seviyesine sahip olduğunu göstermektedir. Erkekler lehine olan bu fark, araştırmaların genelinde hastalık durumunda da kendini göstermektedir (61, 80, 81). Bizim çalışmamızda önceki birkaç araştırmaya benzer şekilde hasta grubunda antioksidan

bakımından cinsiyetler arası fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, hastalığın cinsiyetleri antioksidan açısından birbirine yaklaştırdığı, kadınların hastalığa karşı antioksidan sistem cevabının daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Ancak oksidatif stres düzeyine bireysel ve çevresel birçok faktörün birlikte etki ettiği ve bu yüzden herhangi birinin etkisinin çok net olmadığı akılda tutulmalıdır. Bu konuda daha net bilgiler edinilmesinde, mesela ilaç faktörü ile ilgili olarak, hiç tedavisiz hastaların atipik ve tipik antipsikotiklerle uzun dönemli tedavilerini içeren prospektif ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **5.3. Şizofrenide Bağlanma Stilleri**

Çalışmamızda şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek çelişkili bağlanma stillerine sahip olduğu görülmektedir. Güvenli ve kaçınmacı bağlanma stilleri açısından gruplar arası fark yoktur. Bu bulgular Ponizovsky ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgularla örtüşmektedir. Ponizovsky'nin çalışmasında 30 erkek yatan hasta incelenmiş; şizofrenik semptomatolojinin ve hastalık seyrinin çelişkili bağlanma stili ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında güvenli bağlanma stili açısından fark görülmemiştir (109).

Berry ve arkadaşlarının yapmış olduğu, bağlanma kuramı ve stilleri çerçevesinde psikoz hastalığını ele alan bir gözden geçirme çalışmasında çelişkili bağlanma stiline sahip hastaların kişiler arası ilişkilerde ve hastalık ile baş etme stratejileri geliştirme konusunda güvenli bağlanma stili olan hastalardan daha az beceriye sahip oldukları ifade edilmiştir (110). Bu bulgular, çelişkili bağlanma stili olan hastaların, hastalık ve diğer streslerle baş etme stratejilerinin zayıf olması sebebiyle hastalık semptomlarını, güvenli bağlanma stili olup baş etme stratejileri daha iyi olan hastalara göre daha şiddetli yaşadıkları şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca güvensiz bağlanma stili olan hastalar içinde buldukları sosyal yapılanma içerisinde kendilerine sunulan sosyal desteği yeteri kadar alamayabilirler. Bu da güvensiz bağlanma stili olan hastaların hastalık semptomatolojisinin daha ağır olması, dolayısıyla stres düzeylerinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Araştırma grubu ve kontrol grubu bakım vericileri bağlanma stilleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre iki anne grubu bağlanma stilleri açısından farklılık

göstermemektedir. Her nek kadar şizotipal örüntüyle güvensiz anne bağlanma stilleri arasında bir ilişki daha önceki çalışmalarda ortaya konmuş olsa da, çalışmamızın sonucu bağlanma stilinin özellikle şizofreni tanısı almış hastaların anneleriyle sağlıklı kontrol grubu annelerini ayırt eden bir özellik olmadığını göstermiştir.

#### **5.4. Şizofrenide Duygu İfadesi**

Araştırma grubu ve kontrol grubu bakım vericileri duygu ifadesi açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre iki anne grubu puanları eleştirel/düşmanca duygu ifadesi açısından farklılık göstermemektedir. Sadece şizofreni hastalarının anneleri kontrol grubu annelerine göre daha düşük derecede ilgi/koruyucu/müdahaleci duygu ifadesine sahiptir. Bir anlamda sağlıklı kontrollerin anneleri çocuklarına karşı daha fazla ilgi/müdahaleci duygu ifade etmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgu literatürdeki şizofreninin ortaya çıkmasında ya da tekrarlamasında önemli etken olarak değerlendirilen bakım vericilerin duygu ifadesinde yükseklik gösteren araştırmalar ile çelişmekte gibi görünmektedir (52, 57). Ancak bu bulguyu hasta grubumuz özelinde değerlendirecek olursak hastaların iyilik hallerini bakım vericilerinin düşük duygu ifadesi düzeyi ile ilişkilendirebiliriz. Çalışmaya katılan hastaların klinik durumları PANNS ve Calgary Şizofrenide Depresyon ölçeği ile değerlendirilmişti ve hiçbir hasta akut psikotik atakta değildi, depresyon puanları da klinik olarak anlamlı değildi. Önceki çalışmalarda duygusal ifadesi yüksek olan ailelerde yaşayan şizofrenili bireylerin hastalıklarının tekrarlama oranının duygusal ifadesi düşük olan ailelerde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (58, 59). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bakım vericilerin duygu ifade düzeyleri düşük düzeydeydi ve hastaların klinik seyir öyküsü, genel şizofreni hasta popülasyonuna bakıldığında, onlara kıyasla ‘iyi klinik seyirli’ (örneğin düşük tekrarlama oranı) denilebilecek durumdaydı. Sonuç olarak bulgularımız hasta grubumuz özelinde literatürle örtüşmektedir.

Duygu ifadesi kavramına en önemli eleştiriler, bu kavramın kültüre duyarlılığı üzerinedir. Kültürümüzde ailelerin çocuklarının günlük yaşantıları ve onların sorunlarıyla yakın ilişkisi doğal bir etkileşim biçimi olarak genel kabul görmektedir. Dolayısıyla ‘aşırı/yüksek’ tanımının oluşturulması kültürümüz ve benzer kültürlerde güçlüğe neden olmaktadır.

Benzer şekilde eleştiri içeriği de kültürümüzde farklı biçimlerde gözlemlenmiştir. Kültürümüzdeki eleştirinin örtülü özelliği bu ölçeğin değerlendirilmesindeki en önemli sorunlardan biridir. Hastanın durumuyla ilgili net ve objektif ifadelerin yerine örtülü ve değinmeli ifadeler kültürümüzde daha sıklıkla gözlenmektedir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında eleştirel duygu ifadesi bakımından fark çıkmamış olması bu bulgunun kültürel özellikler ile ilgili olabileceğini düşündürülebilir.

Yapılan çalışmalar sonucunda “yüksek” tanımını almanın kalıcı bir durum olmadığı ve müdahaleler sonucunda bu ifade şeklinin yeniden şekillenerek prognoza olumlu katkıları olabileceği saptanmıştır (111).

### **5.5. Oksidatif Stres, Bağlanma ve Duygu İfadesi İlişkileri**

Şizofreni hastalarının oksidatif stres düzeylerine bakım vericilerinin bağlanma stilleri ve duygu ifadeleri ne kadar etkilidir? Bağlanma ve duygu ifadesi teorilerine dayanarak bakım vericilerin güvensiz bağlanma stillerinin (çelişkili bağlanma ve kaçınmacı bağlanma) ve aşırı duygu ifadesinin hastaların oksidatif stres düzeyini yordayacağı hipotezlenmiştir. Analiz sonuçları oksidatif stres düzeyini yordayan en önemli iki etmenin sırayla bakım vericilerin ilgi/koruyucu/müdahaleci duygu ifadesi ve bakım vericilerin çelişkili bağlanma stili olduğunu göstermiştir. Güvenli bağlanma, kaçınmacı bağlanma ve eleştirel/düşmanca duygu ifadesi ile oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bağlanma teorisinde bakım vericilerin bağlanma stillerinin çocukların erişkinlikte yaşadıkları strese yatkınlığı şekillendirdiği düşünülmektedir (39). Bakım vericilerin güvensiz bağlanmaları bakım vericilik sürecinde çocuklarının bağlanma şekillerini ve dolayısıyla kendilik algısını, yaşamın algısını ve gelecek algısını şekillendirmekte olduğu öne sürülmektedir. Bundan dolayı bakım vericilerin güvensiz bağlanmaları kendilerinin psikopatolojilerini yordadığı gibi çocuklarının bağlanma sistemlerinin de güvensiz oluşmasına neden olmaktadır (48). Güvensiz bağlanma da erişkinlik dönemine gelince, çocuğun stresle baş etme yöntemlerinde başarısızlıklar yaşamasına ve yaşamın getirdiği stresle daha zor baş etmelerine neden olmaktadır. Bu hipotez birçok çalışma tarafından desteklenmiştir (112).

Şizofreni hastalarının aileleri ile de yapılan çalışmalarda bakım vericinin güvensiz bağlanma ve duygusal ifadedeki aşırılığı şizofreni hastalarının stresi ile ilişkili bulunmuştur (113, 114). Literatürde genel olarak aşırı duygusal ifade ile şizofreni hastalarının stresi pozitif ilişkili bulunmuştur ve bu ailenin hastadan yüksek beklentisine bağlanmıştır. Toplumda, ailede ve hastanın kendisinde beklenti düzeyi yüksek olduğu oranda hastalığın gidişi ve sonlanması kötüleşmektedir. Beklenti düzeyi düşürülmedikçe hasta ve ailesi büyük stres altında kalmaya devam etmektedir. Bu da hastalığın gidişini ve sonlanışını olumsuz etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde beklenti düzeyinin az olmasıyla ilgili olarak hastalık gidişinin daha olumlu bulunduğu bilinmektedir.

Bu çalışmanın bulgusu literatürdeki bulguların aksine annenin aşırı ilgili duygu ifadesi ve çelişkili bağlanma düzeyi ile oksidatif stres parametreleri (GSSG) arasında negatif bir ilişki göstermektedir. Her iki değişkenin fazlalığı düşük stresi yordamaktadır.

Aşırı ilgi ve müdahaleci duygusal ifade kültürel açıdan şizofreni bağlamında hastaları uzun vadede olumlu etkiliyor olabilir. Kaygılı, çelişkili bağlanmayla da ilgili olabilecek bu duygu ifadesi örüntüsü hasta olan çocuğa bağımlılığın göstergesi olabilir ve bu bağımlılık batılı toplumlarındakinin aksine toplumda kabul gören ve kişide stres yaratmayan bir olgu olabilir.

## **5.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu çalışma şizofrenide oksidatif stresle bakım verici bağlanma stilini ve duygu ifadesini inceleyen ilk araştırmadır. Öncül çalışma olduğundan hasta örneklem grubu şizofrenin alt tiplerine göre seçilmemiş ve çalışma şizofrenin tüm alt tip gruplarını içermiştir. Böylece şizofrenide oksidatif stres ve bakım verici değişkenleri daha genel bir çerçeveye oturtulmak istenmiştir. Tek bir alt grubun prognozu, hastalık deneyimleri ve dolayısıyla hastanın hastalıkla ilintili yaşayacağı stres farklı olacağından bakım verici davranışları da değişiklik gösterebilir. Benzer şekilde hastaların ataklarının seyri, en son ataktan sonra remisyonunda geçen sürenin uzunluğu da hastaların stres düzeyine ve bakım vericilerin davranışlarına etkili olabilir. Bu yüzden, tek bir şizofreni alt tipinde, relap ve remisyonların daha standardize edildiği

gelecek çalışmaların bu hipotezleri yeniden test etmesi ve analizleri gruplar arası karşılaştırma ile ayrıntılandırması yerinde olacaktır.

Çalışmanın bir kısıtlılığı da örneklem sayısının düşük olmasıdır. Düşük örneklem sayısı istatistiksel sonuçların gücünü ve güvenilirliğini düşürmektedir. Bu yüzden de sonuçlar değerlendirilirken değişkenler arası tutarlı ilişki örüntüleri yorumlamaya katılmıştır. Ayrıca, çalışmanın örnekleme çalışmayı katılmayı kabul eden bakım vericileri içermektedir. Şizofreni hastalarına ilgi gösteren bakım vericilerin çalışmaya katılım gösterdiği ve çocuğuna karşı kaçınmacı tavır sergileyen bakım vericilerin katılımcı olarak gelmeye yanaşmadığı gözlenmiştir. Şizofreni literatüründe gösterildiği kadar kaçınmacı bağlanma ve düşmancıl duygu ifadesine sahip bakım vericilerine ulaşılmadığı düşünülmektedir. Bu konuda bir başka kısıtlılık da ailelerin, çocukları hastalanmazdan önceki davranış ve ilişkilene şekillerini bilmiyor olmamızdan kaynaklanmaktadır. Tüm bunların, bakım vericilerinin bağlanma stilleri ve duygu ifadeleri açısından yanlılık oluşturduğu düşünülmektedir. Çalışma bu yanlılığı ölçmek için polikliniğe başvuran ve ilk şizofreni teşhisi alan hastalar ve bakım vericileri ile yeniden yapılabilir.

## 6. SONUÇLAR

Şizofreni hastalığı çok uzun yıllar ailedeki disfonksiyona psikopatolojik bir cevap olarak düşünölegelmiştir. Ancak bugün bu bozukluğun sağlıklı ailelerde de ortaya çıktığı bilinmekte ve biyolojik organik bir temelin varlığı yaygın biçimde kabul edilmektedir. Artık çalışmalarda ilgi ailenin etyopatogenezdeki rolü üzerinden prognozdeki rolü üzerine kaymış durumdadır. Özellikle son 15-20 yıl içinde şizofreniyle ilgili yapılan çalışmalar etyoloji açısından biyolojik faktörleri ön plana çıkarırken prognozda aile ile ilgili özellikler üzerinde durmaktadır.

Hastanın kötüleşme yatkınlığını belirleyen faktörlerin aydınlatılması, bu yatkınlığa yönelik koruyucu müdahalelerin oluşturulmasına öncülük edecektir. Bu nokta son yıllarda ruh sağlığında koruyucu hizmet kavramının gelişmesine paralel bir uğraşının parçasıdır. Burada amaç yıkımla giden ve süreğen bir karakter kazanarak kötü prognoz yolağına sapma olasılığı yüksek durumlarda erken ve yerinde müdahalelerin oluşturularak şanssız bir başlangıcı, yumuşak bir klinik çizgiye çekebilmektir.

Çalışmamızın, bakım verici duygu ifadesi ve bağlanma stili kavramlarının biyolojik yansımalarının araştırılması için bir ön uğraşı olarak benzer çalışmalara öncülük edeceğini ummaktayız. Ancak hastalığın ortaya çıkışı, kliniğı, prognozu gibi aşamalarında bahsedilen faktörler ele alınırken başka bir çok değişkenin de bu süreçlerde etkili olduğu, oldukça kompleks mekanizmaların söz konusu olduğu unutulmamalıdır. İleri çalışmalar ile etyolojik ve prognostik faktörler ispatlandığı ve desteklendiğı takdirde gelecekteki psikoterapotik ve psikofarmakolojik tedaviler için güçlü bir yönlendirme olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni, Temel Psikiyatri. Çeviri editörleri: Köroğlu E, Güleç C. 2. baskı. Ankara, HYB Basın Yayın, 2007: 184-204
2. Kuşçu MK, Duman Z, Akman M, Uok A. Şizofreni tanılı hastaların bakım vericilerinde duygu ifadesi düzeyleri, umut ve kendini suçlama ifadeleri arasındaki ilişki. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 2005; 13(4): 249-254
3. Öztürk O, UluŐahin A. Şizofreni, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Cilt 1, 11. Basım, Ankara, baskı Tuna matbaacılık san. ve tic. A. Ő., dağıtım Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 242-323
4. Sabuncuoğlu O, Berkem M. Bağlanma biçemi ve doğum sonrası depresyon belirtileri arasındaki ilişki: Türkiye'den bulgular. Türk Psikiyatri Dergisi 2006; 17(4): 252-258
5. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55: 33-43
6. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 995-1005
7. Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview, Int J Neurosci 1988; 40: 13-18
8. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ő. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11: 174-182
9. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, eviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A, Sekizinci Baskı, GüneŐ Kitabevi, 2007; Cilt 2: 1329-1512
10. Erkoç Ő, Aker T. Tarihçe. Şizofreni 1998(1): 6-21
11. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri - Şizofreni 1. Cilt, IV. Baskı, İstanbul 2009: 83-489

12. Işık E, Güncel Şizofreni, Format Matbaacılık Ankara, 1. baskı 2006; 18-223
13. Hefner H. Gender differences in Schizophrenia. *Psychoendocrinology* 2003; 28, Suppl; 17-54
14. Nasrallah HA, Smeltzer DJ, Contemporary Diagnosis and Management of The Patient with Schizophrenia. Handbooks in health care co, Newtown, Pennsylvania, USA
15. Harrison G. Searching for the causes of Schizophrenia: The role of migrant studies. *Schizophrenia Bulletin* 1990; Vol 16, No 4: 663-672
16. Bennedsen BE, Mortensena PB, Olesena AV, Henriksenb TB, Frydenberg M, Obstetric complications in women with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 47: 167-175
17. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T ve ark. Effects of family history and place and season of birth on the risk of Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 1999, Volume 340 Number 8: 603-608
18. Shi L, Fatemi HS, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J. Neurosci* 2003; 23 (1): 297-302
19. Makikirö T, Isohanni M, Moring J ve ark. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophrenia Research* 1997; 23: 245-252
20. Bebbington P, Kuipers L. The clinical utility of expressed emotion in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89, supp, 382: 46-53
21. Candansayar S. Neden, Nasıl Şizofreni PEDAY, Ankara 2005: 199-221
22. Owem MJ, O'Donovan, MC, Harrison PJ. Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? *BMJ* 2005; 330: 158-159
23. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Ninth Edition, 2003: 471-504
24. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Çeviri editörleri: Taneli B, Taneli Y. Yelkovan Yayıncılık, İstanbul, 2003: 365-459

25. Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, et al. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology* 1996; 85: 329-332.
26. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Uehara T, Kurachi M, Meltzer HY. Effect of adjunctive treatment with serotonin-1A agonist tandospirone on memory functions in schizophrenia, *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3): 386-388
27. Brown DR, Mohn CM. Astrocytic glutamate uptake and prion protein expression. *Glia* 1999; 25(3): 282-292
28. Thompson M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased glutamic acid decarboxylase mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders, *J Psychiatr Res* 2009; 43(11): 970-977
29. Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 196-202
30. Dean B, Boer S, Gibbons A, Money T, Scarr E. Recent advances in postmortem pathology and neurochemistry in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22(2): 154-160
31. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, Shier A, Sheikh S, Bailey K. Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry*.1999; 4(2): 145-154
32. Gross G, Huber G. Schizophrenia: neurodevelopmental disorder or degenerative brain process? *Fortschr Neurol Psychiatr*.2008; 76 Suppl 1: 57-62
33. Fish B. Infant predictors of the longitudinal course of schizophrenic development. *Schizophr Bull*. 1987; 13(3): 395-409
34. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington, DC, 1994'ten, çeviri editörü Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1998: 337-401

35. Dünya Sağlık Örgütü, ICD-10, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Çev. Öztürk O, Uluğ B, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1992
36. T Aker, Ş Erkoç Şizofreni: Tanı, Sınıflama ve Ayırıcı Tanı Şizofreni 1998(1): 40-60
37. T Aker, Ş Erkoç. Şizofrenide belirti ve bulgular. Şizofreni 1998(1): 22-39
38. Crow TJ. The two syndrome concept: origins and current status. Schizophrenia Bulletin. 1985; 11: 471-485
39. Bretherton I. The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. Developmental Psychology 1992; 28: 759-775
40. Aysev AS, Taner YI. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Golden Print, İstanbul, 2007: 41-53
41. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds: Etiology and psychopathology in the light of Attachment Theory. British Journal of Psychiatry 1977; 130: 201-210
42. Hazan C, Shaver PR. Romantic love conceptualized as an Attachment Process. Journal of Personality and Social Psychology 1987; 52: 511-524
43. Hazan C, Shaver PR. Attachment as an organizational framework for research on close relationships. Psychological Inquiry 1994, 1: 1-22
44. Shaver PR, Mikulincer M. Attachment theory and research: Resurrection of the psychodynamic approach to personality. Journal of Research in Personality 2004; 39: 22-45
45. Collins NC, Read SJ. Adult Attachment, working models, and relationship quality in dating couples. Journal of Personality and Social Psychology 1990; Vol 58, No 4: 644-663
46. Berry K, Barrowclough C, Wearden A, A review of the role of adult attachment style in psychosis: Unexplored issues and questions for further research Clinical Psychology Review 2007; 27: 458-475
47. Collins NL, Feeney BC. Working models of attachment shape perceptions of social support: evidence from experimental and observational studies. Journal of Personality and Social Psychology 2004; Vol 87, No 3: 363-383

48. Kuşcu MK, Dural U, Önen P, Yaşa Y, Yayla M, Başaran G, Turhal S, Bekiroğlu N. The association between individual attachment patterns, perceived social support and the psychological well-being of Turkish informal caregivers. *Psycho-Oncology* 2009; Volume 18 Issue 9; 927-935
49. Laurent HK, Kim HK, Capaldi DM. Prospective effects of interparental conflict on child attachment security and the moderating role of parents' romantic attachment. *Journal of Family Psychology* 2008; Vol 22, No 3: 377–388
50. Tiliopoulos N, Goodall K, The neglected link between adult attachment and schizotypal personality traits. *Personality and Individual Differences* 2009; 47, 4: 299-304
51. Berksun OE. Şizofrenide aile faktörü: Expressed Emotion (EE): ölçek geliştirme ve uyarlama denemesi. Ankara Üniversitesi, Uzmanlık tezi, 1992
52. Vaugh CE, Leff J. The influence of family and social factors in the course of psychiatric illness: a comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *British Journal of Psychiatry* 1976; 129: 125-137
53. Leff J, Vaugh CE. The role of maintenance therapy and relatives: Expressed Emotion in relaps of schizophrenia: A two year follow-up. *British Journal of Psychiatry* 1981; 139: 102-104
54. Cansever A. Ailenin duygu dışavurumunun şizofrenik bozukluğun seyri üzerine etkisi, GATA Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Uzmanlık tezi, 1994
55. Özden A. Şizofren hastalarda relaps ve ailelerinde dışavuran duygudurum ilişkisi. Ankara Üniversitesi, Uzmanlık tezi 1995
56. Kuşcu MK. Şizofrenik bozukluk tanısı alan hastaların ailelerinde duygu ifadesi düzeylerinin tedavi uyumuna etkileri. Marmara Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 1998
57. Kottgen C, Sonnichsen I, Mollenhauer K, Juth R. Families' high expressed emotions and relapses in young schizophrenic patients: Results of Hamburg Camberwell Family Interview Study II. *Int J Fam Psychiatry* 1984; 5: 71-82
58. MacMillan JF, Gold A, Crow TJ, Johnson AL, Johnstone EC. Expressed Emotion and relaps. *The British Journal of Psychiatry* 1986; 148: 133-143

59. Parker G, Johnstone P, Hayward L. Parenteral "Expressed Emotion" as a predictor of schizophrenic relaps. *Arc Gen Psych* 1988; 45: 806-812
60. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and the antioxidant defense in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 19: 1-17
61. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 205-212
62. Gümüştaş K, Atukeren P, Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008; No 62: 329-340
63. Reiter, R.J. Oxidative process and antioxidative defence mechanism in the aging brain. *The Faseb Journal* 1995; 9: 526-533
64. Champe PC, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews serisinden: Biyokimya. Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, Nobel Tıp Kitapevleri, 2. baskı, İstanbul, 1997
65. Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq. Bras. Oftalmol.* [serial on the Internet]. 2008 Dec [cited 2009 Oct 10] ; 71(6): 72-79. Available from:[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492008000700015&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000700015&lng=en).
66. Jesberger JA, Richardson S. Oxygen free radicals and brain dysfunction. *International journal of neuroscience* 1991; vol 57, issue 1&2: 1-17
67. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47(5): 412
68. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Brit Med Bull* 1993; 49: 577-587
69. Kedziora J, Bartosz G. Down's syndrome: a pathology involving the lack of balance of reactive oxygen species, *Free Radic Biol Med.* 1988; 4(5): 317-330
70. Adams JD, Odunze IN. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 1991; 10(2): 161-169

71. Rao AV, Balachandran B, Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Diseases, *Nutritional Neuroscience*, 2002, vol 5, issue 5:291-309
72. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 171-175
73. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner MF, Boz F. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 46-52
74. Evans DR, Parikh VV, Khan MM, Coussons C, Buckley PF, Mahadik SP. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 393
75. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 2002; 58: 1-10
76. Mahadik SP, Shendarkar NS, Scheffer RE, Mukherjee S, Correnti EE. Utilization of precursor essential fatty acids in culture by skin fibroblasts from schizophrenic patients and normal controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 65-70
77. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP.. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998b; 32: 385-391
78. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP . Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998c; 80: 29-39
79. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 97: 137-151.
80. Pae UC, Paik IH, Lee C, Lee SJ, Kim JJ, Lee CU . Decreased plasma antioxidants in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 54-56.

81. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 205-209
82. Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 15, 30: 409-412
83. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, Van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998a; 32: 1-8
84. Yao JK, Reddy RD, Van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001; 15: 287-310
85. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Caykoğlu A, Akcay F. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38 (12): 1277-1281
86. Vaddadi KS, Soosai E, Vaddadi G. Low blood selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 55: 307–309
87. Bai O, Wei Z, Lu W, Bowen R, Keegan D, Li XM. Protective effects of atypical antipsychotic drugs on PC12 cells after serum withdrawal. *Journal of Neuroscience Research* 2002; 69: 278–283
88. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 587-591
89. Mahadik SP, Evans D. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 25; 3: 463
90. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408: 239-247
91. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276



92. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1999; 14:23-32
93. Aydemir Ö, Danacı EA, Deveci A ve ark. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Nöropsikiyatri Arşivi 2000; 37:82-86
94. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF ve ark. (1978) Cognitive Therapy of Depression, New York: Guilford Pres, s. 229-256.
95. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji Dergisi 1989; 7: 3-13
96. Collins NL, Read SJ. Adult attachment, working models and relationship quality in dating couples. Journal of Personality and Social Psychology 1990; 58: 644-663
97. Akman I, Kuşcu K, Özdemir N, Yurdakul Z, Solakoğlu M, Orhan L, Karabekiroğlu A, Özek E. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. Archives of Disease in Childhood 2006; 91: 417-419
98. Akman I, Kuşcu K, Yurdakul Z, Özdemir N, Solakoğlu M, Orhan L, Karabekiroğlu A, Özek E. Breastfeeding duration and postpartum psychological adjustment: Role of maternal attachment styles. Journal of Paediatrics & Child Health 2008; 44(6): 369-373
99. Cole JD, Kazarian SS. The level of expressed emotion scale: a new measure of expressed emotion. Journal of Clinical Psychology 1988; 44: 392-397.
100. Browne RW, Armstrong D. Reduced glutathione and glutathione disulfide. Methods in Molecular Biology vol 108 Free Radical and Antioxidant Protocols
101. Beutler E. Glutathione peroxidase, Red Cell Metabolism. A manual of biochemical methods, 2nd ed, Grune and Stratton, New York, 1975; pp:71-73
102. Zhou H, Kato A. Urinary marker for oxidative stres in kidneys in cisplatin-induced acude renal failure in rats. Nephrol Dial transplant 2006; 21: 616-623

103. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J.Biol Chem* 1974; 249: 7130-7139
104. Tosevski DL, Milovancevic MP. Stressful life events and physical health. *Current Opinion in Psychiatry* 2006; Volume 19 - Issue 2: 184-189
105. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(1): 1-6
106. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology* 1997; Vol 48: 191-214
107. Reiche E, Nunes S, Morimoto H. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology* 2004; Volume 5, Issue 10: 617-625
108. Pazvantoğlu O. Şizofreni hastalarında plazma antioksidan-oksidan dengesi ve klinik belirtiler ile ilişkisi. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009
109. Ponizovsky AM, Nechamkin Y, Rosca P, Attachment patterns are associated with symptomatology and course of schizophrenia in male inpatients. *Am J Orthopsychiatry*. 2007; 77(2): 324-331
110. Berry K, Barrowclough C, Wearden A, Attachment theory: A framework for understanding symptoms and interpersonal relationships in psychosis, *Behaviour Research and Therapy* 2008; doi:10.1016/j.brat.2008.08.009
111. McFarlane WR, Lukens E. Multiple family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Archives of Psychiatry*. 1995; 52: 679-687
112. Kobak RR, Sceery A. Attachment in late adolescence: working models, affect regulation, and representations of self and others. *Child Development* 1988; Vol 59 Issue 1: 135-146
113. Crowell JA, Treboux D. A review of adult attachment measures: Implications for theory and research. *Social Development* 1995; 4: 294-327
114. Ebrinç S, Çetin M, Başoğlu C, Ağargün MY, Seçil M, Can S, Çobanoğlu N. Şizofren hasta ve ailelerinde aile işlevselliği, sosyal destek ve duygu dişavurumunun incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2(1): 5-14

## 8. EKLER

### 8.1. Araştırma Etik Kurul Onayı



#### MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 302  
İLGİ :

08.05.2009

Sayın : Doç.Dr. Kemal KUŐU

MAR-YÇ-2009-0165 protokol nolu “ Bakım vericinin duygı ifadesinin ve bağlanma stilinin psikoz hastalarının oksidatif stres düzeyine etkisi” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Harer DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı

## 8.2. Hasta Bilgilendirme Formu

### HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

#### PROJENİN ADI:

Bakım vericinin duygu ifadesinin ve bağlanma stiline psikoz hastalarının oksidatif stres düzeyine etkisi

#### PROJENİN YÜRÜTÜCÜSÜ:

Doç.Dr. Kemal Kuşçu

#### DiĞER ARAŞTIRICILAR:

Dr. Memduha Aydın

Dr. Bahadır Eker

Prof. Dr. M. Zihni Sungur

Prof. Dr. A. Süha Yalçın

Şizofreni, kişinin alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği bir ruhsal bozukluktur. Çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlar, genellikle yaşam boyu devam eder. İşlevselliğin önemli düzeyde bozulduğu bu hastalığın genetik yatkınlık, nörotransmitter sistemlerindeki işlev değişiklikleri, çevresel stresörler ve aile içi etkileşimler gibi heterojen bir etiyojisi vardır.

Şizofreni hastalığının seyrine bakım vericiliğın etkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Özellikle bakım vericilerin duygu ifadesi düzeylerinin şizofreninin klinik seyrine etkileri ayrıntılı olarak incelenmektedir. Şizofreninin ortaya çıkmasında ya da tekrarlamasında önemli bir etken olarak değerlendirilen aile özelliklerinden biri duygusal ifadedeki aşırılıktır (high expressed emotion). Duygusal ifadenin aşırılığı anne babaların hasta olan bireylerine karşı eleştirel, düşmanca ya da aşırı ilgili tutum ve davranışlarını tanımlamaktadır. Duygusal ifadesi aşırı olan ailelerde yaşayan şizofrenili bireylerin alevlenme oranının duygusal ifadesi düşük olan ailelerde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Serbest radikaller çok kısa ömürlü ve reaktif moleküllerdir. Bu bileşikler normal metabolik yolların işleyişi sırasında ve/veya çeşitli dış etkenlerin etkisiyle oluşurlar. Sağlıklı kişilerde, serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge mevcuttur. Ancak serbest radikal üretiminin aşırı artması ve/veya antioksidanların azalması oksidatif stres olarak adlandırılan duruma neden olur. Oksidatif stresin uzun süre devamı sonrasında ise çeşitli patolojiler ve hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Özgül olmayan bir stres etkeni olarak bilinen duygusal ifadedeki aşırılık ve olumsuz duygulanım biçimi şizofreninin klinik gidişini etkilediği bilinen diğer değişkenlerle etkileşim halinde olabilir. Bu stres etkeninin hastanın oksidatif stres düzeyine olan etkileri biyolojik parametrelerle gösterilmeye çalışılacaktır.

### 8.3. Hasta Onay Formu

#### HASTA ONAY FORMU

PROJENİN ADI:

Bakım vericinin duygu ifadesinin ve bağlanma stiline psikoz hastalarının oksidatif stres düzeyine etkisi

PROJENİN YÜRÜTÜCÜSÜ:

Doç.Dr. Kemal Kuşçu

DİĞER ARAŞTIRICILAR:

Dr. Memduha Aydın

Dr. Bahadır Eker

Prof. Dr. M. Zihni Sungur

Prof. Dr. A. Süha Yalçın

**Yukarıda başlığı, yürütücüsü ve araştırmacıları verilen proje ile ilgili bilgilendirildim.**

**Proje kapsamında kullanılmak üzere kan ve idrar örneği vermeyi kabul ediyorum.**

**İmza**

**Adı-Soyadı:**.....

**Tanık:** .....

**Araştırmacı:** .....

#### 8.4. Sosyodemografik Bilgi Formu: Hasta

##### SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU: HASTA

**Adı – Soyadı:**

**Cinsiyeti:** K ( ) E ( )

**Doğum Tarihi:** ...../...../.....

**Ev adresi:**

**Telefon numaraları:**

**Eğitim durumu:** ilkokul ( ) ortaokul ( ) lise ( ) üniversite veya yüksekokul ( )  
okur-yazar değil ( )

**Medeni Hali:** bekar ( ) evli ( ) boşanmış veya ayrı yaşıyor ( )

**Kimlerle Yaşadığı:**

**İçinde büyüdüğü ailenin sosyoekonomik düzeyi:** alt ( ) orta ( ) üst ( )

**Yaşadığı yer:** il ( ) ilçe ( ) kırsal ( )

**Mesleği:** memur ( ) işçi ( ) öğrenci ( ) esnaf ( ) emekli ( ) işsiz ( )

**Sigara:**

**Vücut ağırlığı:**

**Boy:**

**Diet alışkanlıkları:**(yüksek kalorili beslenme, hayvansal yağ ve gıda tüketimi, bitkisel yağ ve gıda tüketimi, alkol kullanımı, vb.)

**Çinko kullanımı:**

**Vit B6 kullanımı:**

### 8.5. Sosyodemografik Bilgi Formu: Bakım verici (H)

#### SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU: BAKIM VERİCİ (H)

**Adı – Soyadı:**

**Cinsiyeti:** K ( ) E ( )

**Doğum Tarihi:** ...../...../.....

**Telefon numaraları:**

**Eğitim durumu:** ilkokul ( ) ortaokul ( ) lise ( ) üniversite veya yüksekokul ( )  
okur-yazar değil ( )

**Medeni hali:** bekar ( ) evli ( ) boşanmış veya ayrı yaşıyor ( )

**Çocuk sayısı:** 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ve üzeri ( )

**Mesleği:** memur ( ) işçi ( ) öğrenci ( ) esnaf ( ) emekli ( ) işsiz ( )

#### **Bakım verici**

- 0-12 yaş arasında kendi annesinden 6 aydan uzun süre ayrı kalmış mı?
- Sıddet/ ihmâl ?
- Anne- baba kaybı yaşamış mı?

## 8.6. Sosyodemografik Bilgi Formu: Kontrol

### SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU: KONTROL GRUBU

**Adı – Soyadı:**

**Cinsiyeti:** K ( ) E ( )

**Doğum Tarihi:** ...../...../.....

**Ev adresi:**

**Telefon numaraları:**

**Eğitim durumu:** ilkokul ( ) ortaokul ( ) lise ( ) üniversite veya yüksekokul ( )  
okur-yazar değil ( )

**Medeni Hali:** bekar ( ) evli ( ) boşanmış veya ayrı yaşıyor ( )

**Kimlerle Yaşadığı:**

**İçinde büyüdüğü ailenin sosyoekonomik düzeyi:** alt ( ) orta ( ) üst ( )

**Yaşadığı yer:** il ( ) ilçe ( ) kırsal ( )

**Mesleği:** memur ( ) işçi ( ) öğrenci ( ) esnaf ( ) emekli ( ) işsiz ( )

**Sigara:**

**Vücut ağırlığı:**

**Boy:**

**Diet alışkanlıkları:**(yüksek kalorili beslenme, hayvansal yağ ve gıda tüketimi, bitkisel yağ ve gıda tüketimi, alkol kullanımı, vb.)

**Çinko kullanımı:**

**Vit B6 kullanımı:**



## 8.7. Sosyodemografik Bilgi Formu: Bakım verici (K)

### SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU: BAKIM VERİCİ (K)

**Adı – Soyadı:**

**Cinsiyeti:** K ( ) E ( )

**Doğum Tarihi:** ...../...../.....

**Telefon numaraları:**

**Eğitim durumu:** ilkokul ( ) ortaokul ( ) lise ( ) üniversite veya yüksekokul ( )  
okur-yazar değil ( )

**Medeni hali:** bekar ( ) evli ( ) boşanmış veya ayrı yaşıyor ( )

**Çocuk sayısı:** 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ve üzeri ( )

**Mesleği:** memur ( ) işçi ( ) öğrenci ( ) esnaf ( ) emekli ( ) işsiz ( )

#### **Bakım verici**

- 0-12 yaş arasında kendi annesinden 6 aydan uzun süre ayrı kalmış mı?
- Sıddet/ ihmal ?
- Anne- baba kaybı yaşamış mı?

## 8.8. Klinik Özellikler Formu

### KLİNİK ÖZELLİKLER FORMU

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Atak sayısı:

Hastaneye yatış sayısı:

Şizofreni alt grubu: Paranoid tip  
Dezorganize tip  
Katatonik tip  
Farklılaşmamış tip  
Reziduel tip

Ek psikiyatrik tanı:

Ek fiziksel hastalık:

PANSS (+) altölçek:

PANSS (-) altölçek:

PANSS toplam:

Antipsikotik ilaç kullanımı:

Antipsikotik ilaç kullanımı süresi:

İntihar:

Yaşam olayları:

Psikiyatrik soygeçmiş:

## 8.9. Duygu İfadesi Ölçeği

### DiÖ

AÇIKLAMA: Aşağıda çocuğunuzla aranızdaki ilişkinin bazı yönlerini tanımlayan cümleler vardır. Lütfen çocuğunuzu düşünerek cümleleri okuyun ve tanımlanan durumların size uygun olup olmadığını belirtmek üzere doğru (D), yanlış (Y) şeklinde işaretleyin. Bunu yaparken son bir yılınızı düşünün.

- |     |     |   |
|-----|-----|---|
| (D) | (Y) | 1. Onun bazı şeyleri kasten yaptığını düşünüyör ve öfkeleniyorum.                 |
| (D) | (Y) | 2. Onun hasta olduğuna inanmıyorum.   |
| (D) | (Y) | 3. Onunla sohbet etmekten hoşlanıyorum.   |
| (D) | (Y) | 4. Benim için onun istekleri, diğer aile üyelerinin isteklerinden daha önemli.    |
| (D) | (Y) | 5. Onunla ilgili her şeyi, kendine ait özel konuları bile öğrenmeye çalışıyorum.  |
| (D) | (Y) | 6. Onun varlığı beni deli ediyor.   |
| (D) | (Y) | 7. Düşünüp düşünüp yanıyorum ne hata yaptık diye.                                 |
| (D) | (Y) | 8. Onun bazı yönlerini beğeniyor ve takdir ediyorum.                              |
| (D) | (Y) | 9. Ona sık sık öğüt veriyorum.  |
| (D) | (Y) | 10. Onunla uyuşamıyoruz.  |
| (D) | (Y) | 11. Bıraktım artık ne hali varsa görsün.  |
| (D) | (Y) | 12. Aile içinde onun her şeyiyle ben ilgileniyorum.                               |
| (D) | (Y) | 13. Ona kırılıyor, güceniyorum.   |
| (D) | (Y) | 14. Onun fikirlerini sonuna kadar dinlerim.                                       |
| (D) | (Y) | 15. Onun üstüne titerim.  |
| (D) | (Y) | 16. Onunlayken başka bir şeyle ilgilenmiyorum, ilgim hep onun üstünde oluyor.     |
| (D) | (Y) | 17. O benim hayatımı yaşamama engel oluyor.                                       |
| (D) | (Y) | 18. O hasta oldu diye dünya başıma yıkılmış gibi hissediyorum.                    |
| (D) | (Y) | 19. Onun yaptığı işleri beğenmiyorum.   |
| (D) | (Y) | 20. Onun giyim kuşamını beğenmiyorum ve ona bunu söylüyorum.                      |
| (D) | (Y) | 21. Ondan benim beklediğim gibi davranmasını istiyorum.                           |
| (D) | (Y) | 22. Ona en ufak bir şey olacak diye endişeleniyorum.                              |
| (D) | (Y) | 23. Onun her şeyiyle ben ilgileniyorum.   |
| (D) | (Y) | 24. "Ondan ah bir kurtulsam" diye düşündüğüm oluyor.                              |
| (D) | (Y) | 25. Huzursuz ve keyifsiz olduğunda anlıyor ve ondan uzak duruyorum.               |
| (D) | (Y) | 26. Onun kendi işlerini sıralı ve düzenli yapması için onu sık sık ikaz ediyorum. |
| (D) | (Y) | 27. Hastaneye yatması beni perişan ediyor, ondan ayrılmaya dayanamıyorum.         |
| (D) | (Y) | 28. Biz birbirimize benziyoruz.   |
| (D) | (Y) | 29. Onun yanlışlarını düzeltmesini istiyorum.                                     |
| (D) | (Y) | 30. Onunla iyi anlaşıyorum.   |
| (D) | (Y) | 31. Aklım fikrim hep onda başka hiç bir şey düşünemiyorum.                        |
| (D) | (Y) | 32. Kendisini düzeltmesi için onu sık sık eleştiriyorum.                          |
| (D) | (Y) | 33. Ondan uzak kalmak istiyorum.  |
| (D) | (Y) | 34. Başıma bir sürü dert açıyor.  |
| (D) | (Y) | 35. O olmasa bütün işler yoluna girecek.  |
| (D) | (Y) | 36. Bir zorlukla karşılaştığımda bu zorlukla başa çıkabiliyorum.                  |
| (D) | (Y) | 37. Onun her şeyiyle ilgilenmek bana zevk veriyor.                                |
| (D) | (Y) | 38. Öfkelendiğinde ondan uzak durmam, onu yatıştırmak için uğraşırım.             |
| (D) | (Y) | 39. Huzursuz/keyifsiz olduğunda onunla konuşmaya/sohbet etmeye çalışırım.         |
| (D) | (Y) | 40. Onun, hastalığını abarttığını düşünüyorum.                                    |
| (D) | (Y) | 41. Onun morali bozuk olduğunda genellikle ben destek oluyorum.                   |

## 8.10. Yetişkin Bağlanma Ölçeği

Attachment 1

Adı Soyadı:	Görüşme Tarihi:
-------------	-----------------

Aşağıdaki ifadelerin herbirini dikkatlice okuduktan sonra, herbirinin kendinizi ne kadar iyi tanıttığını dört seçenekten birini işaretleyerek belirtiniz; eğer sizi çok iyi tanıttığını düşünüyorsanız, "Çok doğru (4)" seçeneğini işaretleyiniz. Fakat hiç iyi tanıtmıyorsa "Hiç doğru değil (1)" seçeneğini işaretleyiniz. Diyelim ki şu ifadeyi okuduz: "İnsan ihtiyacı olduğunda kimseyi bulamaz". Eğer ihtiyacımız olduğunda kimseyi bulamayacağımızı düşünüyorsanız, o zaman "Çok doğru (4)" seçeneğini işaretlemeniz gerekir. Tam tersi, bu ifadenin sizi hiç tanıtmadığını düşünüyorsanız, o zaman "Hiç doğru değil (1)" seçeneğini işaretlemelisiniz.

1/ İnsan, ihtiyacı olduğunda kimseyi bulamaz.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

2/ Başkalarına bağımlı olmayı kabullenmek benim için zordur.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

3/ Başkalarına bağımlı olmak beni rahatsız etmez.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

4/ İnsanlara ihtiyacım olduğunda onları bulabileceğimi biliyorum.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

5/ İnsanlara tamamen güvenmek bana zor geliyor.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

6/ İhtiyacım olduğu anda birini bulabileceğimden emin değilim.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

7/ Terkedileceğim diye pek endişelenmem.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

8/ Beraber olduğum kişi (veya kendimi çok yakın hissettiğim kişi) beni gerçekten sevmiyor diye çoğu zaman kaygılanırım.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

9/ İnsanlar bana, benim onların bana yaklaşmalarını istediğim kadar yaklaşmaktan çekiniyorlar.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

10/ Beraber olduğum kişi (veya kendimi çok yakın hissettiğim kişi) benimle kalmak istemeyecek diye çoğu zaman kaygılanırım.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

11/ Bazen benim onlarla kaynaşma arzumu insanları ürkütüp kaçırıyor.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

12/ İnsanlarla yaklaşmak benim için oldukça kolaydır.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

13/ Birisi bana gereğinden fazla yaklaşacak diye pek kaygılanmam.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

14/ İnsanlara yakın olmaktan biraz huzursuzluk duyarım.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

15/ Birisi bana aşırı derecede yaklaştığında tedirgin olurum.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

16/ Başkalarının bana bağımlı olması beni rahatsız etmez.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

17/ İlişkiye girdiğim (veya kendimi çok yakın hissettiğim) kişiler çoğu zaman beni rahatsız edecek kadar samimi olmak istiyorlar.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

Adı Soyadı:	Görüşme Tarihi:
-------------	-----------------

Aşağıda dört paragraf verilmektedir. Herbir paragrafı dikkatlice okuyunuz ve sizi ne kadar iyi tanıttığını, sizin için ne kadar geçerli olduğunu işaretleyiniz.

A/ Başkalarıyla duygusal olarak yakınlaşmak benim için kolaydır. Başkalarına bağımlı olmak, başkalarının da bana bağımlı olması beni rahatsız etmez. Yalnız kalmak veya başkalarının beni kabullenmemesi gibi endişelerim yoktur.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

B/ Yakın duygusal ilişkilerim olmadan da huzurluyum. Benim için, bağımsız ve kendi kendine yeterli olduğumu hissetmek çok önemlidir ve başkalarına bağımlı olmamayı, onların da bana bağımlı olmamasını tercih ederim.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

C/ Başkaları ile duygusal açıdan tamamen samimi olmak istiyorum fakat, başkalarının çoğunlukla bana benim arzulağım kadar yakın olmaktan çekindiklerini görüyorum. Yakın ilişkilerimin olmaması beni rahatsız eder, ama yine de, bazen başkaları bana, benim onlara verdiğim kadar değer vermiyorlar diye endişelenirim.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

D/ Başkaları ile yakınlaşmak beni rahatsız eder. Duygusal açıdan yakın ilişkilerim olsun istiyorum ama, başkalarına tamamen güvenmek veya onlara bağımlı olmakta zorlanıyorum. Başkalarına aşırı derecede yakın olursam incinirim diye endişeleniyorum.

1. Hiç doğru değil 2. Biraz doğru 3. Oldukça doğru 4. Çok doğru

Şimdi bu paragrafları bir kere daha okuyun, sonra sizi en iyi tanıttığına inandığınızı aşağıda işaretleyin (Lütfen yalnız BİR tanesini işaretleyin).

A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ D \_\_\_