

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARININ ÇOCUKLARINDA
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE ZİHİN KURAMI İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ KORKMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURCU ÇAKALOZ**

DENİZLİ-2012

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI


ŞİZOFRENİ HASTALARININ ÇOCUKLARINDA
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER VE ZİHİN KURAMI İNCELENMESİ


UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ KORKMAZ


TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURCU ÇAKALOZ

DENİZLİ-2012

Doç. Dr. BURCU ÇAKALOZ danışmanlığında Dr. ALİ KORKMAZ tarafından yapılan “Şizofreni Hastalarının Çocuklarında Yürütücü İşlevler ve Zihin Kuramı İncelenmesi” başlıklı tez çalışması 11/07/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç. Dr. Burcu ÇAKALOZ 

ÜYE  Prof. Dr. Figen E. Atezeri

ÜYE Prof. Dr. Hasan Herker 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....



Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca, bilgi, deneyim ve klinik yaklaşımlarından yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük desteği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Burcu Çakaloz'a, değerli tecrübelerinden faydalandığım sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Gülşen Ünlü'ye, nöropsikolojik testlerin uygulanmasında özveri ile çalışan, hafta sonu tatilini çalışma için ayıran arkadaşım Psk. Emel Aydın'a,

Psikiyatri Anabilim Dalı'ndaki rotasyon eğitimim sırasında birlikte keyifle çalışma fırsatı bulduğum ve bilgilerinden yararlandığım, Prof. Dr. Nalan Kalkan Oğuzhanoğlu, Prof. Dr. Hasan Herken, Prof. Dr. Figen Çulha Ateşçi, Prof. Dr. Filiz Karadağ, Doç. Dr. Osman Özdel, Doç. Dr. Cem Şengül, Yrd. Doç. Dr. Gülfizar Sözeri Varma ve Uzm. Dr. Selim Tümkaya hocalarıma,

Çalışmaya katılmayı kabul ederek bu araştırmayı olanaklı kılan aileler ve çocuklara, çalışmaya katılan çocuklara ulaşma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Ceyhan Balcı Şengül, Uzm. Dr. Ayşe Nur İnci Kenar, Arş. Gör. Dr. Kamuran Karakülah, Arş. Gör. Dr. Ahmet Büber ve Arş. Gör. Dr. Yetiş Işıldar'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü fedakârlığa katlanan, başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, yoğun çalışmalarım sırasında sabır ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli eşim Şenay Korkmaz'a ve canım oğlum Ömer'e,

Asistanlık eğitimim sırasında Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve psikologlara,

Son olarak kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarım ve onların yakınlarına çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ŞİZOFRENİ	3
Şizofreni Tanımı ve Tarihçesi	3
Epidemiyoloji	5
Sıklık ve Yaygınlık	5
Risk Etkenleri	6
Etiyoloji	10
Stres-Yatkınlık Modeli	10
Nörodejeneratif Teoriler	10
Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler	11
Genetik Etkenler	13
Şizofreni ve Nörogörüntüleme Çalışmaları	14
Tanı	15
Gidiş ve Sonlanış	18
Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBS)	19
Tedavi	21
Yürütücü İşlevler	24
Dikkat	24
Bellek	25
Zeka	25

Şizofrenide Yürütücü İşlevler, Zeka, Dikkat ve Bellek	26
Şizofrenide Görüntüleme ve Bilişsel İşlevler	27
Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Tedavisi	28
Zihin Kuramı	29
<i>Zihin Kuramı Teorileri</i>	30
<i>Zihin Kuramı Bileşenleri</i>	31
<i>Zihin Kuramı Gelişimi</i>	31
<i>Zihin Kuramı ile İlgili Beyin Bölgeleri</i>	32
Şizofrenide Zihin Kuramı	33
Şizofreni Tanılı Ailelerin Çocuklarında Yapılan Yİ, Bellek, Dikkat ve ZK Çalışmaları	35
Zihin Kuramı – Yürütücü İşlevler İlişkisi	36
Şizofrenide Endofenotip Yaklaşımı	37
Şizofrenine Zihin Kuramı, Yürütücü İşlevler, Dikkat ve Bellek Alanında Yapılan Endofenotip Çalışmaları	38
GEREÇ VE YÖNTEM	40
BULGULAR	52
TARTIŞMA	79
SONUÇLAR	103
KAYNAKLAR	106
EKLER	138

Sayfa No

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAP: Atipik antipsikotikler
ACC: Anterior singulat korteks
CPT: Sürekli Performans Testi
ÇEBŞ: Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni
ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni-
Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe uyarlaması-
CSÖT-Ç: California Sözel Öğrenme Testi – Çocuk Versiyonu
DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition,
Text Revision
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBŞ: Erken Başlangıçlı Şizofreni
EKT: Elektrokonzulziv Tedavi
EPS: Ekstrapiramidal semptomlar
fMRI: Fonksiyonel magnetik rezonans
Gaba: Gama-aminobütirik asid
İST-A ve B: İz Sürme Testi A ve B bölümü
ICD: International Classification of Diseases
mGlu: Metotropik glutamat reseptörler
M: muskarinik reseptörler
M.Ö.: Milattan önce
MSS: Merkezi sinir sistemi
NMDA: N-metil-D-aspartat
PFK: Prefrontal korteks
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
ROKŞT: Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi
SAT: Sözel Akıcılık Testi
SDA: Serotonin dopamin antagonisti
TAP: Tipik antipsikotik ilaçlar
UYR: Ultra yüksek risk
VLPFK: Ventrolateral prefrontal korteks

WISC-R: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Testi

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Yİ: Yürütücü İşlevler

YR: Yüksek risk

ZB: Zeka Bölümü

ZK: Zihin Kuramı

5-HT: 5-hidroksitriptamin

	TABLolar DİZİNİ	Sayfa No
Tablo 1	Grupların anne yaş ortalamaları	54
Tablo 2	Grupların baba yaş ortalamaları	54
Tablo 3	Grupların anne eğitim süreleri ortalamaları	55
Tablo 4	Grupların baba eğitim süreleri ortalamaları	55
Tablo 5	Gruplarda tanımlanan ortalama cümle kurma süreleri	60
Tablo 6	Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan geçmiş tanı dağılımları	61
Tablo 7	Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan geçmiş tanı oranları	61
Tablo 8	Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan çalışma esnasındaki tanı dağılımları	62
Tablo 9	Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan çalışma esnasındaki tanı oranları	63
Tablo 10	Çalışma ve kontrol gruplarının WÇZÖ-R Sözel Zeka Bölümü (ZB), Performans ZB ve Toplam ZB ortalama puanları	64
Tablo 11	Çalışma ve Kontrol Gruplarının WSC-R'in alt testlerinden aldıkları ortalama puanlar	64
Tablo 12	Çalışma ve kontrol gruplarının WKET alt parametre puanlarının ortalaması	65
Tablo 13	Gruplardaki Stroop Testi TBAG Formu puanlarının ortalaması	67
Tablo 14	Grupların Sözel Akıcılık Testlerinden aldıkları ortalama puanlar (toplam kelime sayıları)	69
Tablo 15	Çalışma ve kontrol gruplarının İz Sürme Testi'nden (İST) aldıkları ortalama puanlar	70
Tablo 16	Gruplarda CSÖT-Ç'de alınan ortalama puanlar	74
Tablo 17	Çalışma ve kontrol gruplarının ROKŞT'den aldıkları ortalama puanlar	76
Tablo 18	Gruplarda Sally-Anne Testi sonuçları	77

Tablo 19	Gruplara ait ukulata Testi sonuçları	77
Tablo 20	Dondurma Kamyonu Testi sonuçları	78
Tablo 21	Gruplardaki ortalama Gözler Testi doğru sayıları	78

ÖZET

Şizofreni hastalarının çocuklarında yürütücü işlevler ve zihin kuramı incelenmesi

Dr. Ali KORKMAZ

Bu çalışmada, yürütücü işlevler (Yİ), bellek, dikkat, zeka ve zihin kuramı (ZK) işlevlerinin, genetik olarak yüksek riskli grup şeklinde tanımlanan şizofreni tanılı hastaların çocuklarında kontrol grubuyla karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada; çalışma grubu; DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanılı en az bir ebeveyne sahip otuz çocuktan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise; birinci derecede akrabalarında psikotik ve duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü olmayan otuz çocuktan oluşturulmuştur. Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olan her iki gruba yürütücü işlevler (Yİ), dikkat, bellek, zeka ve zihin kuramı (ZK) becerilerini değerlendiren nöropsikolojik testler uygulanmıştır.

Stroop Testi TBAG Formu'nda birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülmesi, İz Sürme Testi'nde (İST) kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı, görsel uyanıklık, California Sözel Öğrenme Testi –Çocuk Versiyonu'nda (CSÖT-Ç) ilk andaki sözel kavrama gücü, sözel öğrenme, kısa-uzun süreli sözel bellek, dikkat, sözel bellekte kodlama ve geri getirme, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi'nde (ROKŞT) görsel-mekansal kurulum, görsel bellekte kodlama ve geri getirme, Sally ve Anne Testi'nde kendisi ile başka bir kişinin inançları arasında ayırım yapma beceri testlerinde şizofreni tanılı hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Şizofreni hastalarının çocuklarında, Stroop Testi TBAG Formu'nda birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülmesi alanında saptanan bozukluğun hastalığa yatkınlık belirteci olabileceğini düşündürmektedir. İST'de şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı, görsel uyanıklık alanında bozukluk yaşadığı saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, CSÖT-Ç'de sözel bellek alanında ve ROKŞT'de görsel

bellek alanında bozukluk tanımlanmıştır. ZK becerisini değerlendiren Sally ve Anne Testi'nde, Şizofreni tanılı hastaların çocukları kontrol grubuna göre anlamlı kötü performans saptanmıştır. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında saptadığımız farklılıkların endofenotip adayı olup olmayacağının tespiti için, çevresel etkenlerin olası etkilerinin azaltılarak, klinik ve nörobilişsel izlemi içeren, geniş rneklemliler, nörogörüntüleme ve genetik analiz çalışmalarıyla birlikte yapılacak ileri çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir

Anahtar kelimeler: Şizofreni, yüksek risk grubu, endofenotip, zihin kuramı, yürütücü işlevler, nörobilişsel işlevler

SUMMARY

Analysis of executive functions and theory of mind of offspring of schizophrenic patients

Dr. Ali KORKMAZ

In this study, it is aimed to investigate the executive function, memory, attention, intelligence, and theory of mind (ToM) functions of offspring of schizophrenic patients defined as a genetically high-risk group compared with the control group.

In this study, study group is selected from thirty children whose at least one of the parents diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV-TR diagnostic criteria. Thirty children who haven't got a history of psychotic and mood disorder and pervasive developmental disorder in first degree relatives are selected as control group. Both groups are matched for age and sex and the neuropsychological tests are applied to assess the executive functions, attention, memory, intelligence, and theory of mind (ToM) skills.

Significant difference is determined between offspring of schizophrenic patients and the control group in suppressing one of the two stimuli which is competing with each other and the maintenance of attention of the other in the Stroop Test TBAG Form, changing the construction in Trail Making Test (TMT), visual scanning speed, visual vigilance, verbal apprehension at the first time in California Verbal Learning Test-Children's version (CVLT-C), verbal learning, short-long term verbal memory, attention, encoding and retrieval at the verbal memory, in the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), visuospatial construction, encoding and the retrieval at the visual memory and skill tests of making a distinction between himself and another person's beliefs in the Sally-Anne Test.

In the offspring of schizophrenic patients, detected defect in the suppressing one of the two stimuli which is competing with each other and maintenance of attention of the other stimuli may be marker for susceptibility to disease in the Stroop Test TBAG Form. Defect is detected in the areas of installation, modification, visual scanning speed, visual alertness in the tmt offspring schizophrenic patients. Defect is detected in verbal memory area in the CVLT-C and visual memory area in the ROCF in offspring of Schizophrenic Patients. In the Tom and Sally-Anne Test which assesses

the ToM skill, offspring of Schizophrenic Patients have worse performance than the control group. Further studies which will be done together with excluding the potential effects of enviromental factors, including clinical neurocognitive follow-up, with large sample, neuroimaging and genetic analysis studies are necessary.

Anahtar kelimeler: schizophrenia, high-risk group, endophenotype, theory of mind, executive functions, neurocognitive functions

GİRİŞ

Şizofreni, dünyadaki tüm toplum ve coğrafi bölgelerde aşağı yukarı eşit insidans ve prevelans oranıyla sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir (1). Şizofreni tanısı bulunan bireylerin yakın akrabalarında, hastalık sıklığının genel topluma göre fazla olduğu ve ailesel birikmelerin bulunduğu bilinmektedir (2,3). Çalışmalarda; genel popülasyonda şizofreni görülme sıklığı %1,3 oranında bulunur iken, şizofreni tanılı hastaların kardeşlerinde bu oranın %2,8 bulunmuş olması (2), ailesel birikmeyi destekler niteliktedir. Diğer yandan; Hans ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada; en az bir ebeveyninde şizofreni tanısı bulunan çocuklarda şizofreni spektrum bozukluğu tanısının %17,1 oranında saptanmış olması da benzer şekilde ailesel birikimi destekler niteliktedir (3).

Şizofrenide, işlem hızı, dikkat/uyanıklık, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, yargılama, problem çözme ve sözel kavrama alanı olmak üzere yedi farklı bilişsel alanda tekrarlanan bozukluklardan söz edilmektedir (4). Reichenberg ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada; şizofreni hastalarının nöropsikolojik değerlendirilmesi sonuçlarını incelemişler ve hastaların %80' inde bellek, yürütücü işlevler, dikkat ve işlem hızı alanında bozukluk saptamışlardır (5).

Şizofreni hastalarında yürütücü işlev, bellek gibi bilişsel alanında olduğu gibi zihin kuramı alanında da bozukluklarının bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta (6) ve yürütücü işlevler, bellek, çalışan bellek gibi bilişsel işlevlerin, ZK ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (7,8)

Şizofreni tanılı bireylerin çocukları yüksek riskli grup olarak tanımlanmakta olup; yazında şizofreni tanılı bireylerin çocuklarında yürütücü işlevler (Yİ), dikkat, bellek ve zihin kuramı (ZK) alanlarında sorun olduğu bildirilmektedir. Davalos ve ark. da (2004), sözel beceriler, çalışma belleği ve inhibisyon alanlarında şizofreni tanılı hastaların çocuklarının anlamlı bozukluk yaşadığını bildirmiştir (9). Başka bir çalışmada ise, şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, çalışma belleğinde anlamlı düşük performans gösterirken, dikkati sürdürme alanında sınırlı anlamlılığa ulaşan düşük performans bildirilmiştir (10). Ross ve ark. (2008), şizofreni tanılı hastaların çocuklarının sözel çalışma belleği ve motor inhibisyonunda bozukluk yaşadığını

saptamıştır (11). Ozan ve ark. (2010) ise, şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, bölünmüş dikkat, odaklanmış dikkat, işlem hızı, çalışma belleği, yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve açık bellekte bozulma olduğunu bildirmiştir (12).

ZK becerilerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında, Eack ve ark. (2010) tarafından, yüzdeki duygu dışavurumunu algılama aracılığı ile sosyal bilişin değerlendirildiği çalışmada, şizofreni için ailesel yüksek riski olanların sosyal bilişde bozukluk yaşadığı gösterilmiştir (13). Yazın incelendiğinde, nörobilişsel alan (12) ve sosyal bilişdeki bozuklukların (13) şizofreni için endofenotip olabileceği öne sürülmektedir.

Bu çalışmada, şizofreni açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanan şizofreni hastalarının çocuklarında Yİ, dikkat, bellek ve ZK testlerinden elde edilecek verileri, kontrollerle karşılaştırarak, iki grup arasındaki farkları ortaya koymak ve hastalık için geçerli endofenotipik belirteçleri saptamak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOFRENİ

Şizofreni, düşünce, algı, duygulanım, hareket ve davranışlarda bozuklukların olduğu, farklı klinik görünümle kronik ve şiddetli seyreden, bireyin kendisinin ve çevresindekilerin yaşamını önemli ölçüde etkileyerek, işlevselliğin önemli derecede bozulduğu bir sendromdur (14).

Hastalığın temel belirtileri; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, duygulanımda donuklaşma, konuşma yoksunluğu (aloji), amaca yönelik etkinlikleri başlatamama ya da sürdürmemeye, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır (14).

Şizofrenide belirtilerin başlangıcı birden ya da sinsi olabilir, genellikle öncesinde çeşitli belirti ve bulguların (sosyal geri çekilme, dış görünüş ve hijyende kötüleme, okul ya da işe karşı azalmış ilgi ve merak, olağandışı davranışlar, bilişsel fonksiyonlarda değişiklikler, ani öfke patlamaları gibi) yavaş yavaş ortaya çıkması ile karakterize prodromal bir dönem görülür. Belirtilerin görünümü zaman içerisinde ve bireyden bireye değişkenlik gösterebileceği, bazı bireylerde alevlenmeler ve yatışmalar (remisyon) gösterirken diğer bazı hastaların kronisite kazanabildiği belirtilmiştir (14).

Tarihçe

Şizofreni çok eski tarihlerden itibaren bilinmektedir ve birçok yazılı metinde şizofreniden bahsedilmektedir. İlk olarak M.Ö. 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, daha sonra Çin kaynaklarında, eski Yunan mitolojilerinde ve kutsal kaynaklarda günümüzde şizofreni olarak nitelendirilebilecek, genellikle şeytana veya kötü ruhlara tutulmuş kişiler veya büyücüler olarak adlandırılan insanlardan ve davranışlarından bahsedilmiştir (1,15).

Ruhsal hastalıkları ilk kez tıbbi bir durum olarak değerlendirip, sınıflayan Hipokrat, zihnin yozlaşması ile sonuçlanan dağınık veya hezeyanlı düşünce şekilleri gösteren durumları “paranoia” olarak adlandırmıştır. Hipokrat sonrası Eski Yunan hekimleri, yazılarında şizofreni benzeri ruhsal hastalıklar tanımlamışlardır (16).

“Dementia Praecox” terimini ilk kullanan Fransız psikiyatrist Benedict Morel olmasına rağmen, hastalık olarak tanımlanması Kraepelin tarafından yapılmıştır. Kraepelin, paranoid, hebefreni ve katotonili hastaları değerlendirmiş, bunların kötü prognozla seyreden bir bozukluğun farklı görünümleri olduğunu öne sürerek hepsini “Dementia Praecox” başlığı altında toplamıştır (17).

1911 yılında ise Eugen Bleuler “Dementia Praecox” yerine yunanca akıl yarılması anlamına gelen ‘şizofreni’ terimini ilk kez kullanan kişi olmuştur (18).

Hastalığın belirti ve bulguları üzerinde yoğunlaşan Bleuler, şizofreniye özgü belirtileri tanımlamaya çalışmış ve dört belirtinin temel belirti olduğunu belirtmiştir. Bunlar:

- 1- Autizm (otizm)
- 2- Assosiasyon bozukluğu (düşünce akışı bozuklukları)
- 3- Affekt Bozukluğu (duygulanım bozuklukları)
- 4-Ambivalans’tır (17).

1930’larda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmış ve şizofreni tanısında bu belirtilere öncelik vermiştir. Bunlar; düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, yorum yapan, tartışan, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır (17).

Günümüzde ve geçmişte Schneider’in tanımladığı belirtiler, DSM ve International Classification of Diseases (ICD) tanı sistemlerini önemli derecede etkilemiş ve şizofreni tanısı konulurken sıklıkla kullanılmıştır (19).

1968’de yayınlanan DSM-II’de şizofrenik reaksiyon terimi bırakılarak, şizofrenik bozukluklar içinde daha çok “incipient” “borderline” durumları tanımlamak için “latent şizofreni” kavramına yer verilmiştir (20).

Dahil etme ve dışlama ölçütlerinin kullanıldığı ilk resmi tanı sistemi olan DSM-III (1980) olmakla birlikte DSM-IV’de (3) şizofreni ile ilgili tanımlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır (1,14,17).

Epidemiyoloji

Sıklık ve Yaygınlık

Şizofreni, dünyadaki tüm toplum ve coğrafi bölgelerde aşağı yukarı eşit insidans ve prevalans oranıyla sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir (1).

Amerikan Psikiyatri Birliği verilerine göre de şizofreninin yıllık insidansının % 0,05 – 0,5 arasında değiştiği bildirilmektedir (14). Perala ve ark. (2007) tarafından yapılan tam örneklem bilgisine dayanan Finlandiya çalışmasında, psikotik bozuklukların toplumun %3.06'sını etkilediğini gösterilmiştir. Aynı çalışmada şizofreni için yaşam boyu prevalans oranı % 0.87 olarak bulunmuştur (21).

Yazında, şizofreni tanısı bulunan bireylerin yakın akrabalarında, hastalık sıklığının genel topluma göre fazla olduğu ve ailesel birikmelerin bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2,3). Haukka ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada; genel popülasyonda şizofreni görülme sıklığı % 1,3 iken, şizofreni tanısı bulunanların kardeşlerinde % 2,8 olarak bulunmuştur (2). Hans ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada, sadece bir ebeveyninde şizofreni tanısı olan çocuklarda şizofreni spektrum bozukluğu tanısı bulunma oranı % 17,1 iken, kontrol grubunda % 5,3 olarak bulunmuştur (3).

Kadın ve erkekler arasında hastalığın yaygınlık ve sıklığını değerlendiren çalışmalar incelendiğinde çoğunlukla cinsiyet açısından önemli fark bulunmadığı görülmekle birlikte (22,23), bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında farklılık bulunduğu bildirilmektedir (25). Örneğin, 1965-2002 yılları arasında yayınlanan şizofreni prevalansı tanımlayan 188 çalışmanın sistematik gözden geçirme yazısında, tahmini prevalans oranı açısından kadın ve erkek arasında fark saptanmamıştır (22). Başka bir çalışmada ise, 1965-2001 yılları arasında yayınlanan 100 den fazla şizofreni insidansı çalışmasının dahil edildiği sistematik gözden geçirme yazısında, erkek/kadın oranı 1.4 olarak bildirilmiştir (24). Kirkbride ve ark. (2006) tarafından, İngiltere'de, üç merkezli, ruh sağlığı merkezine muhtemel bir ilk atak psikoz, psikotik olmayan mani veya bipolar bozuklukla başvuran 16-64 yaş aralığındaki kişilerin 2 yıl süreyle izlendiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda, affektif olmayan psikoz açısından erkeklerin kadınlara göre 1,8 kat daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır (25).

Ülkemizde, Binbay ve ark. (2011) tarafından psikoz yaygınlığını değerlendirmek amacıyla psikotik bozukluklarla ilgili yaygınlık tahminleri ve

başvuru oranları bildirilen çalışmalar değerlendirilmiş ve Türkiye’de şizofreni yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 8.9 olarak saptanmıştır (26). Türk ve Amerikan şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, erkek şizofreni hastaları arasında bekârların daha yüksek oranda bulunduğu, Türk evli kadınlarda ve Türk ayrı, boşanmış, dul erkeklerde şizofreni belirtilerinin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (27).

Risk Etkenleri

Enfeksiyon:

Annenin gebelik dönemindeki geçirdiği enfeksiyonların, çocuklarda ilerideki dönemlerde şizofreni gelişimine katkısını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda prenatal dönemde geçirilen influenza (28), rubella (29), Herpes simpleks virüs tip 2 (30) ve toksoplazma gondi (31) enfeksiyonlarının şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yazında; influenza maruziyeti ile şizofreni riskinde artış tanımlanmasına rağmen, Selten ve ark. (2010) tarafından yapılan 1957 yılı influenza pandemisi kaynaklı çalışmaların meta-analizinde, gebeliğin herhangi bir zamanında influenza maruziyetinin şizofreni riskinde anlamlı artışa yol açmadığı saptanmıştır (32).

Gebelik ve Doğum Komplikasyonları

Yazında; doğum öncesi dönemde, doğum sırasında ve doğumdan sonra bebeğin karşılaştığı komplikasyonların şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceğini destekleyen verilere rastlanmaktadır (33,34). Byrne ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları; prematürite (37 haftadan az gestasyonel yaş), hipoksi göstergeleri (APGAR puanında düşüklük, preeklamsi ve doğum sırasında kanama gibi), gebelikte doktor takibinin olmaması, annenin influenza enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatışı, doğum esnasında kanama, annenin doğum ve lohusalık döneminde sepsis ve annede anemi tanısının olmasının şizofreni riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (33). Canon ve ark. (2002) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında, şizofreni hastaları ve kontrol grubu doğum komplikasyonlarına maruziyet açısından karşılaştırılmıştır. gestasyonel diabet, 2000 gram altında doğum ağırlığı, acil sezeryan, konjenital malformasyon, uterin atoni, Rh uyuşmazlığı, asfiksi, gebelikte kanama, 2500 gram altında doğum ağırlığı ve preeklampsinin, şizofreni gelişimi üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir (34). Scherr ve ark. (2011)

yaptıkları çalışmada; doğum komplikasyonları ve Tetrahidrokannabinol kullanımının psikozun başlangıç yaşını göstermede belirleyici olduğunu; ayrıca başlangıç yaşı ile gelişimsel gecikme ve saptmalar (dil, motor gelişim, görme bozukluğu) arasında ilişki bulunduğunu saptanmışlardır (35).

Kannabis Kullanımı:

Kannabis kullanımının şizofreni gelişiminde bir risk etmeni olabileceği ya da hastalığın seyrini kötüleştirebileceğini destekleyen bulgular bulunmaktadır. Şizofreni gelişimine madde kullanımının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, katılımcılar tarafından tanımlanan Kannabis kullanımı ile süreçte şizofreni gelişimi açısından tutarlı nedensel ilişki gösterilmiştir (36). Van Os ve ark. (2002) tarafından 4045 psikotik bozukluk tanısı olmayan ve 59 psikotik bozukluk tanısı olan katılımcının dâhil olduğu üç yıllık izlem çalışmasında, kannabis kullanımının hem psikoza olmayanlarda psikoz gelişme riskini arttırdığı hem de psikoza olanlarda kötü prognoza yol açtığı saptanmıştır (37). Ergenlik döneminde kannabis kullanımı ve psikoz gelişiminin değerlendirildiği izlem çalışmasında, 15 yaşında kannabis kullanımının 26 yaşındaki şizofreniform bozukluk yaşama riskini dört kattan fazla arttırdığı gösterilmiştir (38).

Maternal Stres:

Birkaç çalışmada annenin gebelik esnasındaki stres yaşantısının, çocuklarındaki şizofreni riskini arttırabileceği tanımlanmıştır. Khashan ve ark. (2008) tarafından, ilk trimester boyunca yakınlarından birinin kaybını yaşayan annelerin çocuklarında şizofreni ve ilişkili bozukluk riskinde artış saptanmıştır (39). Gebeliğinin ikinci ayında İsrail Altı Gün Savaşlarına maruz kalan kadınların kız çocuklarında daha belirgin olmak üzere artmış şizofreni riski saptanmıştır (40).

Şehir Yaşamı, Göç ve Sosyal Çevre Maruziyeti

Yazında; göçün şizofreni riskini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Harrison ve ark. (1988) Afrikalı ve Asyalı göçmenler arasında yaptıkları çalışmada; ikinci kuşak göçmenlerdeki şizofreni riskinin birinci kuşak göçmenlerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak, şizofreni sıklığındaki yüksekliğin sebebi olarak doğrudan göç ve göçün yol açtığı sorunlar olduğu gösterilememiştir (41).

Saha ve ark. (2005) tarafından, göçmenlerde şizofreni yaygınlığının yerlilerden fazla olduğu ve şizofreni için önemli bir risk faktörü olduğu bulgulanmıştır. Yerleşim

yerleri açısından incelendiğinde kırsal, kentsel ve karışık yerleşimin şizofreni yaygınlığı açısından anlamlı farklılığa yol açmadığı gösterilmiştir (22). McGrath ve ark. (2008) tarafından yazılan derlemede; yerli ve göçmenler şizofreni insidansı ve prevalansı açısından karşılaştırılmış ve göçmenlerde şizofreni insidansının ve prevalansının yüksek olduğu bulgulanmıştır (23). Cantor-Graae ve Selten (2005) tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında, birinci nesil göçmenlerde şizofreni için ortalama rölatif risk 2.7 bulunmuştur. İkinci nesil göçmenlerde ise ortalama rölatif risk 4.5 olarak bildirilmiştir (42).

Doğum Mevsimi:

Epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirildiğinde, kış ve ilkbahar mevsiminin başında doğma ile şizofreni arasındaki ilişki en çok tekrarlanan bulgulardan biridir (43).

Davies ve ark. (2003) kış ve ilkbahar döneminde doğanlarda, yaz ve sonbahar döneminde doğanlara göre artmış şizofreni riski saptamışlardır. Bu sonucun ortaya çıkmasından sorumlu değişkenlerin perinatal viral maruziyet ve düşük prenatal vitamin D düzeyi olabileceği belirtilmiştir (44). Martinez-Ortega ve ark. (2011) tarafından şizofreni tanılı hastalarda, kış mevsiminde doğum oranının genel popülasyondan anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Şizofreni tanılı erkeklerde, kış mevsiminde doğma oranları genel popülasyondan anlamlı yüksek bulunurken, sonbahar mevsimindeki doğum oranları genel popülasyondan anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Şizofreni tanılı kadınlarda erkeklere benzer oranlar bulunmakla birlikte, grubun küçük olması nedeniyle sadece istatistiksel eğilim tanımlanabilmiştir. Ayrıca, şizofreni tanılı erkek hastalarda, nisan ayında doğma oranı, tüm şizofreni tanılı hastalardaki ve genel popülasyondaki nisan ayında doğma oranlarından anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda şizofreni tanılı erkeklerde, kış mevsiminde doğma ve hastalık arasındaki ilişkinin daha güçlü olmasının erkeklerin çevresel stresörlere karşı daha savunmasız olması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (45).

İlerlemiş Paternal Yaş:

Yazında, şizofreni riski ve babanın ileri yaşta olması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (46,47). Torrey ve ark. (2009) tarafından yapılan

çalışmada, özellikle 55 ve üstü yaşlardaki babaların çocuklarında artmış şizofreni riski olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin bilinen diğer risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, babanın ileri yaşta olmasının orta düzeyde risk artışa yol açtığı belirtilmiştir (47). Diğer bir meta-analiz çalışmasında, babanın 30 ve üstü yaşta olmasının çocuklarda şizofreni riskinde anlamlı artışa yol açtığını göstermektedir. Ayrıca; babanın yaşının 25 yaş altında olması, erkek cinsiyetli çocuklarda şizofreni riskinde artış ile ilişkilendirilirken; aynı ilişki kadın cinsiyetli çocuklarda gösterilememiştir (48).

Sosyo Ekonomik Düzey:

Şizofreni ile yoksulluk ve düşük sosyoekonomik düzey arasında yüksek oranda ilişkili olduğu görüşü mevcuttur. Bu ilişkiyi açıklamaya yönelik iki farklı varsayım öne sürülmektedir. Birinci varsayıma göre, sosyal koşullar şizofreninin ortaya çıkmasında önemli olup, stresli yaşam olayları şizofreni riskini arttırmaktadır. Diğer varsayıma göre ise hastalık, bireyin sosyal ve iş yaşamındaki işlevselliğini bozmakta, bu da şizofreni hastalarının sosyoekonomik olarak daha düşük düzeylere inmelerine sebep olmaktadır (49).

Çocukluk Çağı Travması:

Bazı çalışmaların sonuçları; çocukluk çağı travmalarının şizofreni için risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir (50,51). Janssen ve ark. (2004) tarafından 16 yaş öncesinde tanımlanan duygusal, fiziksel ve cinsel istismarın, pozitif psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açtığı bulunmuştur (50). Bebbington ve ark. (2004) yaşamın herhangi bir döneminde maruz kalınan cinsel istismarın, depresyon ve diğer olumsuz yaşam olaylarının katkısı ortadan kaldırıldıktan sonra bile, psikotik bozukluk riskini arttırdığını bildirmişlerdir (51).

Beslenme:

İkinci Dünya Savaşı sırasında Hollanda’ da yaşanan büyük kıtlık döneminde; erken gestasyonel süreçte kıtlığa maruz kalan ve kalmayan 24 ve 48 yaşları arasındaki bireyler şizofreni tanısıyla hastaneye yatış sayısı ulusal psikiyatri kayıtları kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, kıtlığa maruz kalan erkek (rölatif risk = 2,0) ve kadınlarda (rölatif risk = 1,9) şizofreni riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterilmiş ve beslenme yetersizliğinin bazı şizofreni vakalarının ortaya çıkmasında rol alabileceği öne sürülmüştür (52).

Diğer Risk Etkenleri:

Yaşamın ilk yıllarında Vitamin D desteği alan erkeklerde şizofreni riskinin arttığını saptamış ve vitamin D eksikliğinin şizofreni gelişimi açısından risk etkeni olabileceğini öne sürmüşlerdir (53). McGrath ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada; neonatal dönemdeki D vitamini düzeyinin hem düşük hemde yüksek düzeylerinin şizofreni riskinin artması ile ilişkili olduğunu saptamıştır (54).

Etiyoloji

Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olmasına rağmen, tanı kategorisi olasılıkla heterojen etiyolojili benzer davranış belirtileri gösteren bir bozukluklar grubunu içermektedir. Şizofreni hastaları birbirinden farklı klinik görünüm, tedavi yanıtları ve hastalık gidişi göstermektedirler (1).

Stres-Yatkınlık Modeli:

Stres-yatkınlık modeline göre, biyolojik, psikososyal ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi kişilerde özel bir yatkınlığa yol açabilir (1). Hastalık için özel bir yatkınlığı bulunan kişi stresli bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri çıkarabilmektedir. Stres-yatkınlık modeline göre yatkınlık ve stres, biyolojik, çevresel ya da aynı anda her iki etkenden kaynaklanabilmektedir (1). Yatkınlık bir kez ortaya çıktıktan sonra, hastalığın başlangıcı, seyri ve relapsları, biyolojik (ilaç ve madde kötüye kullanımı vb.) ve psikososyal faktörlerin (stres, başa çıkma becerisi ve sosyal destek vb.) dinamik etkileşimi ile belirlenmektedir (55).

Nörodejeneratif Teoriler:

Beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, şizofreni hastalarının beyinde fonksiyonel ve yapısal bozuklukların gösterilmesi, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayba neden olan bir nörodejeneratif sürecin devam ettiğini düşündürmüştür (56). Şizofrenide, nöropsikolojik veriler nörobilişsel fonksiyonların hastalık başlangıcından itibaren çoğunlukla stabil olduğunu gösterirken, morfolojik veriler dejeneratif bir süreci göstermektedir. Birkaç çalışmada, hastalığın ortaya çıkışı sonrasında nörobilişsel işlevlerde bozulma

gösterilse de, hastalık başlangıcından sonra ilerleyici nörodejeneratif süreci gösteren inandırıcı kanıtlar bulunmamaktadır (57).

Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler:

Dopamin

Şizofreni patogeneğinde dopamin disfonksiyonun önemli rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir (58). Dopamin teorisi, birçok antipsikotik ilacın etki ve gücünün dopamin (D2) reseptörlerine olan antagonistik gücüyle ilişkili olması, şizofreni hastalarında major dopamin metaboliti olan homovanilik asidin plazma değerinin yüksek olması, dopaminerjik aktiviteyi arttıran ilaçların psikotik tabloya yol açabilmesi gözlemine dayanmaktadır (1).

Abi-Dargham ve ark. (2000) alfametil-paratirozin yardımıyla dopamini tüketip, ekstraselüler dopamin düzeyini azaltmışlar ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre dopamin D2 reseptörüne radyoligand bağlanmasının anlamlı arttığını göstermişlerdir. Bu bulgularla, tedavi olmamış şizofreni hastalarının striatumunda % 10-20 oranında artmış ekstraselüler dopamin düzeyi bulunduğunu ve bu artmış dopamin düzeyinin pozitif belirti şiddeti ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır (59). Howes ve Kapur (2009) tarafından tanımlanan şizofrenideki dopamin hipotezi versiyonuna göre, birden çok risk etkeni ortak son yol olan presinaptik dopamin disregülasyona yol açmakta ve bunun sonucunda subkortikal bölgede presinaptik dopaminin artarak aşırı dopamin transmisyonuna neden olmaktadır. Ayrıca, bilişsel bozukluklar ve negatif belirtilerin temelinde birçok transmitter ya da nöral sistemdeki değişikliklerin olduğu, bu bozuklukların çoğu vakada psikozun öncüsü olduğu belirtilmektedir (60).

Serotonin

Şizofrenide serotonin hipotezinin güncelliğini koruması, 5-HT_{2A} reseptör agonisti ilaçların şizofreni benzeri durumlara yol açması (61), 5-HT₂ reseptör anormalliklerinin şizofreni hastalarının beyinde gösterilmesi (62), 5-HT₂ reseptörü antagonisti ilaçların antipsikotik etki göstermesi (63), ve sağlıklı kişilerde yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, psilocybinin akut şizofreni fazındaki hiperfrontalitesine benzerlik gösteren metabolik değişikliklere yol açığının gösterilmesinden kaynaklanmaktadır (64).

Serotonin üzerine güçlü aktiviteye sahip olan serotonin dopamin antagonisti (SDA) ilaçlarla (klozapin, risperidon, sertindol) ilgili gözlemlerden sonra serotonin şizofreni araştırmalarında dikkatleri üzerinde toplamıştır. Özellikle 5-HT₂ reseptöründeki antagonistik etkinin psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D2 antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmaktadır (1).

Atipik antipsikotiklerin (AAP) çoğu 5-HT_{2A} reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanmakta ve 5-HT_{2A} üzerinden 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive etmektedir. 5-HT_{2C} reseptör agonistlerinin, nigrostriatal yolağı etkilemeksizin mezolimbik ve mezokortikal yolakta dopamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiş ve bu reseptöre etki eden ajanlarla hareket bozukluğu geliştirmeden antipsikotik etkinin mümkün olabileceği öne sürülmüştür (65).

Gaba

Gabaerjik ve glutamaterjik sistemlerdeki nörogelişimsel disfonksiyonun şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Bazı şizofreni hastalarında hipokampüste gabaerjik nöronların kaybolduğu hipotezi tutarlı bir şekilde çalışmalarında gösterilmiştir. İnhibitör gabaerjik nöron kaybının teorik olarak dopaminerjik ve adrenerjik nöronlarda hiperaktivasyona yol açabileceği öne sürülmüştür (1). Şizofrenide GABA hipotezi, gabaerjik nöronlardaki bozuklukların şizofrenideki bilişsel süreçlerdeki yetersizlikle sonuçlanacağını tanımlamaktadır (67). Şizofreni hastalarının bazal ganglionlarında GABA azalması gösterilirken, paryetookspital ve frontal bölgede farklılık saptanmamıştır (68). Hashimoto ve ark (2008) tarafından yapılan çalışmada ise şizofrenide GABA defisitinin tüm kortikal alanda bulunduğu gösterilmiştir (69).

Noradrenalin

Noradrenalin, noradrenerjik sistem tarafından kullanılarak uyarılma, dikkat, duygudurum (mood), öğrenme ve stres yanıtı gibi görevlerde ana kimyasal mesajcı olarak rol oynamaktadır. Nöradrenerjik nöronlar nükleus sereleus gibi beyin sapı çekirdeklerinde lokalize olmakta ve nöradrenerjik aksonlar aracılığıyla beynin tüm bölgelerine yayılmaktadır (70). Prefrontal Korteksteki bilişsel işlevler üzerine noradrenalinin etkisi, bu bölgedeki postsinaptik adrenerjik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması aracılığıyla olduğu düşünölmektedir (71). Ayrıca; Noradrenalinin

Dopamin sistemini modüle ettiğini düşünülmeyle birlikte, Noradrenalin ve Dopamin arasındaki ilişki hala tam olarak açıklanamamış değildir (1). Kammen ve ark.'nın 1991 yılında yaptıkları çalışmada, noradrenalinin şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluklarda rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (72).

Bu alanda yapılan ilaç çalışmalarında; Noradrenerjik ilaçların, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin geri alım blokajını güçlendirerek mezokortikal dopamin miktarını seçici ve çarpıcı olarak arttırdıkları gösterilmiştir (73). Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozuklukların tedavisinde guanfasin ve guanabenz gibi alfa-2a agonistlerinin avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir (74).

Glutamat

Glutamat beyinde ana eksitator ve sensorimotor ve bilişsel fonksiyonlar için gerekli ana nörotransmitterdir. Gelişim, sinaptik plastisite, nöron korunması ve nöroglial iletişime katılmaktadır (75).

Şizofreni hastalarında glutamat ve bilişsel bozukluklar arasındaki ilişkinin proton spektroskopik görüntüleme yöntemiyle incelendiği bir çalışmada, glutamat plus glutamin ve bilişsel performans arasında pozitif ilişki gösterilirken, kontrol grubunda aynı ilişki gösterilememiştir (76). Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, glisin transporter blokajına benzer şekilde metotropik glutamat reseptörleri (mGlu5 ve mGlu2) ve muskarinik reseptörlerinin (M1 ve M4) selektif aktivasyonu sonucunda NMDA reseptör işlevselliğindeki bozulmayı etkileyip antipsikotik etkinlik sağlanabileceği öne sürülmüştür (77). Glutamaterjik ajanların, şizofrenideki özellikle bilişsel defisitler ve negatif belirtilerin tedavisinde umut vaat etmekte olduğu ve hastaların klinik durumunu iyileştirebileceği öne sürülmektedir (78).

Genetik Etkenler

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonuçları; şizofreni gelişiminde kalıtsal etkenlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (79).

Yapılan çalışmalarda psikotik bozukluklarda, kalıtılabilirlik oranları % 64-90 arasında bildirilmektedir (80,81). Maier ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada; kontrollerde %0.8 olarak bulunan şizofreni riski, şizofreni hastalarının birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında sırasıyla tahmini %5, % 3 ve % 1,5 oranında bulunmuştur (82). Finlandiya da yapılan, 1940-1957 yılları arasında doğan ikizlerin

dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada, şizofreni oluşmasının %83 oranında genetik faktörlerle ilgili olabileceği belirtilmiştir (83). Jones ve Cannon (1998) tarafından yapılan bir başka çalışmada, eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde %53, çift yumurta ikizlerinde %15 olarak saptanmıştır (84). Evlat edinme çalışmalarında şizofreni riskinin biyolojik ebeveyni şizofreni olan ancak başka bir aile tarafından evlat edinilmişlerde yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Genetik geçişin türü kesin olarak belirlenememiş olmasına rağmen multigenetik, multifaktöriyel bir geçiş olduğu düşünülmektedir. Yeni genom tarama projelerinin uygulamaya konulmasıyla birlikte, 1q, 2q, 5q, 6p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q, kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (86).

Şizofreni ve Nörogörüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide, özellikle ilk atak şizofreni hastalarında tespit edilen anatomik beyin değişiklikleri, hastalık başlangıcından itibaren beyindeki değişiklikleri izlemek, patofizyolojide önemli olan temel bölgeleri belirlemek ve erken tanı için ipucu veriler elde edilebilmesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir (87).

Steen ve ark. (2006) yaptığı meta-analiz çalışmasında, kontrol grubuna göre tedavi görmemiş ilk atak şizofreni hastalarında total beyin ve hipokampus hacminde azalma ve ventrikül hacminde artma saptanmıştır. Tanı konduğunda lateral ventrikül hacminin normal gruptan anlamlı olarak geniş olduğu, izlemde ventrikül hacminde anlamlı artışın devam ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, hipokampus, kortikal gri cevher, planum temporale ve temporal gri cevher hacminde tanı anında kayıp olduğu ve süreçte bu yapıların tümündeki hacim kaybının sürdüğü gösterilmiştir (88). Ellison-Wright ve Bullmore (2010) yaptıkları meta-analiz çalışmasında, ilk atak şizofreni hastalarında, subkortikal yapılardan olan kaudat başı ve talamusun gri cevherinde azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada, kortikal yapılardan insula, ön singulat girus, alt frontal girus ve limbik bölge (uncus ve amigdala) gri cevherde azalma gösterilmiştir. Ayrıca, piramit dahil tüm serebellum ve sol putamende gri cevher azalması bildirilmiştir (15).

Vita ve ark. (2006) tarafından ilk atak şizofreni hastalarında yapılan manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarının meta-analizinde, şizofreni grubunda lateral ve üçüncü ventrikülde genişleme, genel beyin ve hipokampus hacminde

azalma olduğu saptanmıştır. Temporal lob, amigdala ve toplam intrakranial hacimde anlamlı farklılık gösterilememiştir (89). Ellison-Wright ve ark. (2009) şizofreni hastalarında yapılan difüzyon görüntüleme çalışmalarının meta-analizinde iki bölgede tutarlı fraksiyone anizotropi saptamıştır. Sol frontal lobta bulunan birinci bölge, beyaz cevher yolakları aracılığı ile frontal lob, singulat girus ve talamus arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Temporal lobta bulunan ikinci bölge ise, beyaz cevher yolakları aracılığı ile frontal lob, insula, hipokampus–amigdala, temporal ve oksipital lob bağlantısını sağlamaktadır. Bu veriler ışığında, iki beyaz cevher yolağı ve ilişkili bağlantı sorunu potansiyeline sahip gri cevher bölgelerinin şizofreni hastalarında etkilenebileceği öne sürülmüştür (90).

Kronik şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, talamus, insula, ön singulat girus, sol alt frontal girus, sol orta frontal girus, sol temporal fusiform girus, sağ üst ve orta temporal girus, sol uncus ve amigdala bölgelerini kapsayacak şekilde limbik bölge, hipokampus ve putamen gri cevherinde azalma saptanmıştır. İlk atak şizofreni hastalarında kronik şizofreni hastalarına göre bilateral kaudat başı ve sol uncusta daha fazla gri cevher azalması gözlenmiştir. Kronik şizofreni hastalarında ise, orta frontal girus ve sol dorsolateral prefrontal kortekste daha fazla gri cevherde azalma gözlenmiştir. Kronik şizofreni hastalarında ilk atak hastalara göre kortikal ve serebral alanlarda, limbik bölgede ve bazal ganglionlarda daha yaygın gri cevher kayıplar olduğu gözlenmiştir (88).

Tanı

Şizofreni için DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden en az ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Hallusinasyonlar (varsanılar)
3. Dezorganize konuşma
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler; yani affektif donukluk, aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon (istek kaybı).

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da hallusinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

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

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

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda Major Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (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 (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç vb.) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallusinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir (14).

Şizofreninin alt tipleri değerlendirme sırasında önde gelen belirtilere göre tanımlanmaktadır. Alt tiplerin prognozları ve tedaviye verdikleri yanıt değişmekte, prognozu ve tedavi yanıtı en iyi olanı Paranoid Tip iken, prognozu ve tedavi yanıtı en kötü olanı Dezorganize Tiptir (14).

Şizofreni Alt Tipleri

1. Paranoid Tip
2. Dezorganize Tip
3. Katatonik Tip
4. Ayrışmamış Tip
5. Rezidüel Tip

Paranoid Tip için Tanı Kriterleri

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılaştığı şizofreni tipi:

- A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme halüsinasyonlarının olması
- B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

Dezorganize Tip için Tanı Kriterleri

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi :

- A. Aşağıdakilerin hepsi belirgindir:
 1. Dezorganize konuşma
 2. Dezorganize davranış
 3. Donuk ya da uygunsuz affekt
- B. Katatonik Tip için tanı ölçütlerinin karşılamamaktadır.

Katatonik Tip için Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne egemen olduğu şizofreni tipi:

1. Katalepsi (balmumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
2. Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)

3. Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı katı postürü (sürdürme) ya da mutizm
4. Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da bizar postürler alma), basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayıpliklerin olması
5. Ekolali ya da ekopraksi

Farklaşmamış Tip için Tanı Kriteri

A. Tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri Paranoid, Dezorganize ya da Katatonik Tip tanı ölçütlerin karşılamamaktadır.

Rezidüel Tip için Tanı Kriteri

Asağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi :

- A. Belirgin hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.
- B. Negatif belirtilerin ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (14).

Gidiş ve Sonlanış

Şizofreninin uzun dönem sonuçları, uygun iyileşme ve tamamen yetersizlik arasında değişiklik göstermektedir (91). San ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada, şizofreni hastalarının %44.8'inde klinik belirtilerde düzelme elde edilirken, bu hastalardan ancak %10.2'sinde sosyal/mesleki işlevsellikte düzelme bulgulanmıştır (92).

İlk atak şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarla yapılan beş yıllık izlem çalışmasında, beş yılın sonunda hastaların %47.2'sinde klinik düzelme sağlanırken, hastaların sadece %25.5'inde iki yıl ve üstü süreyle yeterli sosyal ve mesleki işlevsellik saptanmıştır. Hastaların sadece %13.7'si iki yıl ve üstü süreyle iyileşme kriterlerini tam olarak karşılamıştır. Ayrıca, bilişsel işlevlerin iyi olması ile yeterli sosyal ve mesleki işlevsellik, tam iyileşme ve klinik iyileşmenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Bromet ve ark (2005) tarafından yapılan ilk atak şizofreni

hastalarının on yıllık izlem çalışmasında, şizofreni hastalarının tanısının % 93.5 oranında stabil kaldığı saptanmıştır (94). Morgan ve ark. (2006) tarafından psikotik bozukluğu olan hastalarda, hastalık süresi, yaş, belirti miktarı, sanrılar ve negatif belirtilerin hastaneye yatış oranını anlamlı arttırdığı gösterilirken, psikozun tipi ve varsanılar ile hastaneye yatış oranı arasında ilişki bulunmamıştır (95).

Şizofreni hastalarında genel toplum ile karşılaştırıldığında, 2-3 kat artmış ölüm riski saptanmıştır (96,97). Şizofreni hastalarının ölüm nedenleri incelendiğinde çoğunlukla genel popülasyona benzer hastalıklardan (kardiak ve pulmoner hastalıklar gibi) olduğu bildirilmektedir (97). Şizofreni hastalarında erken ölüm nedenlerinden önemli bir kısmında intihar girişimi sonucu meydana gelen ölümlerin olduğu belirtilmektedir (98). Ran ve ark. (2007) tarafından yapılan on yıllık izlem çalışmasında, şizofreni hastalarında onbeş yaş üstü genel topluma göre dört kat fazla ölüm oranı saptanmıştır. Hastalık süresinin uzun olması, çalışmama ve zayıf sosyal işlevselliğin ölüm oranını arttırabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak, şizofreni hastalarında suisid riski % 4.5 olarak hesaplanmış ve bu oran erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (99).

Kahyee Hor ve Mark Taylor (2010) tarafından yapılan sistematik bir derlemede şizofreni hastalarında intihar risk etmenleri incelenmiştir. Şizofreni hastalarında, genç ve erkek cinsiyet, yüksek eğitim düzeyi, depresif belirtiler, intihar girişimi öyküsü, aktif varsanılar ve sanrılar, içgörünün varlığı, eşlik eden kronik fiziksel hastalık, ailede suisid öyküsü, alkol ve madde kötüye kullanımı ile intihar ilişkili bulunmuştur (100).

ERKEN BAŞLANGIÇLI ŞİZOFRENİ (EBS)

1906 yılında, DeSanctis tarafından gelişimsel gecikmesi, uygunsuz duygulanımı, sosyal izolasyonu, zihinsel yetersizliği, bazen davranış ve konuşma sorunlarının olan bir grup çocuk “dementia praecocissima” olarak tanımlanmıştır (101). Sonrasında, Kraepelin (1919) bazı dementia praecox vakalarının çocukluk döneminde başladığını tanımlamıştır (102). Çocukluk çağı şizofreni tanısı için, DSM-III’de (APA 1980) yetişkin tanı kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (103).

Şizofreni belirtileri 13 yaş altında ortaya çıktığında çok erken başlangıçlı şizofreni (ÇEBŞ) ve 18 yaş öncesinde ortaya çıktığında ise erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ) olarak tanımlanmaktadır (104).

EBŞ'ni prevelans yeterince çalışılmamış olmasına rağmen, Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi tarafından EBŞ ve özellikle ÇEBŞ'nin ağırlıklı olarak erkeklerde, yaklaşık 2:1 oranında görüldüğü ve bu oranın yaşla arttığı belirtilmiştir (105).

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından yürütülen çalışmada, geç başlayan formu ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni vakalarında daha ciddi premorbid nörogelişimsel anormallikler, yüksek oranda sitogenetik anomaliler ve yüksek oranda ailesel şizofreni spektrum bozuklukları saptanmıştır. Ayrıca, çevresel stres etkenleri ve obstetrik komplikasyonların risk artışına yol açmadığı bildirilmiştir (104).

Margari ve ark. (2011) tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında da, EBŞ ve ÇEBŞ vakalarının tümünün spesifik olmayan prodromik belirtilerle başvurduğu ve % 80 vakada psikotik belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıktığı bildirilmiştir. En fazla tanımlanan belirtiler; negatif belirtiler (%71), sanrılar (%43), dezorganize davranış (43), varsanılar (%33) ve dezorganize konuşma (%33) olarak saptanmıştır (106).

Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni hastalarında yapılan farklı kesitsel görüntüleme çalışmalarında; ergenlik süresince kontrol grubuna göre gri cevher hacminde daha fazla azalma (107), ventrikül hacminde genişleme (108), total ve sağ üst temporal girus gri cevher hacminde azalma (109), sol parahipokampus ve inferior frontal girusta gri cevher ve sol kapsüla interna posterior limbinde ve sol alt longitudinal fasikül beyaz cevher hacminde azalma (110) saptanmıştır.

Yetişkinlikte başlayan şizofreni ile karşılaştırıldığında, çocukluk çağı başlangıçlı şizofreninin daha fazla hastaneye yatış oranı olduğu (111), gelişimsel sapma ve tekrar başvuru oranlarında artış bulunduğu gösterilmiştir (112). Lay ve ark. (2000) ilk şizofreni atağını ergenlik döneminde geçiren hastaların on iki yıllık izlem çalışması sonucunda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Psikiyatrik Yetiyitimi Değerlendirme Çizelgesi'ne göre hastaların %57'sinin en az orta düzeyde mesleki işlevlerde yetersizlik, %42'sinde ise ciddi oranda sosyal işlevlerde başarısızlık

saptanmıştır. Hastaların izlemde %75'inin ebeveyn ya da kamu yardımına bağımlı olduğu bildirilmiştir (113).

Sikich ve ark. (2008), EBŞ ve erken başlangıçlı şizoaffektif bozukluğu olan 8-19 yaş grubundaki 116 katılımcılarda birinci ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda tedaviye yanıtı ve belirtileri azalma miktarı açısından molindon, olanzapin ve risperidon grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Olanzapin kullanımı kilo artışı, açlık karaciğer transaminaz düzeyi, insülin, düşük yoğunluklu lipoprotein ve kolesterol düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Risperidon kullanımı ile kilo artışı bildirilirken, molindon alanlar tarafından daha fazla akatizi tanımlandığı belirtilmiştir (114). Şizofreni tanısı olan ergenlerde risperidon tedavisinin değerlendirildiği plasebo kontrollü 6 haftalık çalışmada; akut atak tedavisinde 1-3 mg/gün ve 4-6 mg/gün dozlarındaki risperidonun etkili olduğu ve iyi tolere edildiği, ancak risk-yarar profili açısından 1-3 mg/gün dozda kullanımının bu popülasyon açısından daha uygun olduğu bildirilmiştir (115). Şizofreni tanısı olan ergenlerde yapılan bir başka çalışmada, aripiprazol' ün günde 10 mg ve 30 mg kullanımının, akut tedavide plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (116).

Tedavi

Şizofreni tedavisinin genel amaçları bozukluk dönemlerinin sıklığını, belirtilerin şiddetini ve olumsuz psikososyal sonuçlarını azaltmak ve dönemler arasında psikososyal işlevselliği en üst düzeye çıkarmaktır (117).

Şizofreni tedavisinde hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan müdahaleler gerekmektedir. Farmakolojik tedavi, şizofreni tedavisinin temelini oluşturmakta ve hastalığın evrelerine göre uygulanma biçimi değişiklik göstermektedir (118). Farmakolojik olmayan tedaviler; aile ve hastaya danışmanlık, psikososyal destek, davranışçı tedaviler, sosyal ve bilişsel rehabilitasyon, sosyal ve skolastik aktivitelerde yardım, aile desteği ve sosyal becerileri geliştirmeyi kapsamaktadır (119).

Farmakolojik Tedavi

Antipsikotikler:

İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin açıklanmasından itibaren, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların farmakolojik tedavisinde önemli gelişmeler görülmüş ve antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temel taşı haline gelmiştir (120). Antipsikotik ilaçlar, genellikle tipik (dopamin reseptör antagonistleri) ve atipik (serotonin-dopamin antagonistleri) antipsikotikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Tipik antipsikotik ilaçlar (TAP), dopamin D2 reseptörlerine karşı yüksek afinite ve antagonistik etkisiyle psikotik belirtilere karşı oldukça etkilidir. Ancak, akatizi, akut distoni, prolaktin artışı, parkinsonizm, nöroleptik malign sendrom ve tardiv diskinezi gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (121). TAP ilaçlar, dopamin D2 reseptör antagonizmasıyla nigrostriatal yolağın blokajı parkinson benzeri yan etkiler ortaya çıkarırken, mezokortikal dopamin yolağındaki dopamin iletimini inhibisyonu antipsikotik etki göstermektedir. Tuberoinfundibular yolağın inhibisyonu ise ilaçların endokrin yan etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (1). TAP olarak kabul edilen moleküler, klorpromazin, haloperidol, sülpirid, tioridazin, trifluperazin, flufenazin ve pimozid'tir (121).

Atipik antipsikotik ilaçlar (AAP), TAP ilaçlardan dopamin D2 reseptörlerine düşük afinitesi ve serotonin (5-HT_{1A}, 2A, 2C, 3, 6, 7) ve noradrenalin (alfa₁ ve alfa₂) gibi diğer reseptörlere karşı olan afinitelerinin fazla olması ile ayrılmaktadır (118).

Klinik çalışmalar sonucunda, AAP'lerin TAP'lere üstünlüğü gösterilmiştir. AAP'ler, TAP ilaçlarla karşılaştırıldığında şizofreninin pozitif belirtilerine karşı benzer etki gösterirken, negatif belirtilere karşı daha etkili olduğu belirtilmektedir (1). Bu üstünlükteki en açık etkenlerin, AAP'lerin D2 reseptörlerini ılımlı düzeyde antagonize etmesi ve mezolimbik seçiciliğe sahip olmasına bağlı olarak düşük EPS oranına sahip olması olduğu belirtilmektedir. AAP'lerin düşük EPS'ye yol açma oranı nedeniyle tedaviye uyum artmakta ve ikincil negatif belirtiler azalmakta, buda artmış terapötik etkiye neden olmaktadır. Ayrıca, AAP grubu hem dopamin hem de serotonin sistemiyle etkileşerek, muhtemelen prefrontal dopamin fonksiyonlarını arttırmakta ve daha fazla klinik iyileşme gerçekleşmektedir (122). Klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon, sertindol ve amisülpirid AAP olarak

kabul edilmektedir (1). AAP grubundaki ilaçlar, farklı farmakolojik profillere sahip heterojen bir grup oluşturmaktadır. Örneğin, Klozapin, AAP grubu içinde tedaviye dirençli olan hastalarda tanımlanan üstünlüğü nedeniyle öne çıkmaktadır. Olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon molekülleri de, klozapine benzer olarak yüksek 5HT_{2A}/D₂ afinite oranına sahiptir. Amisülpirid sadece D₂ reseptörüne seçicilik göstermesi ile, aripiprazol ise D₂ reseptörüne parsiyel agonistik etkisi nedeniyle diğer AAP ilaçlardan farklı bir profil çizmektedir (122).

EKT (Elektrokonvulsif Terapi):

Elektro konvulsif terapi (EKT); birçok ruhsal bozukluğun sağaltımında etkinliği kanıtlanmış, endikasyonları, kontrendikasyonları ve komplikasyonları iyi tanımlanmış, güvenilir; beyin dokusunu elektrik akımıyla uyararak yaygın (jeneralize) konvülsiyonlar oluşturma esasına dayanan psikiyatrik bir tedavi yöntemidir (123).

Antisikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile kullanımını azalmasına rağmen, özellikle katatonik şizofrenide, ağır ajitasyon gösteren hastaların denetiminde EKT uygulanabilmektedir (124). Amerikan kılavuzlarında, hızlı klinik iyileşmenin gerekli olduğu durumlarda ya da hastalığın önceki atağında EKT etkili olmuşsa ilk seçenek olarak önerilmektedir (123).

Psikososyal Tedaviler:

Psikososyal yaklaşımlar; hastalığın belirtileri, tedavisi, gidişi, sonlanması hakkında eğitim, aile içi ve kişiler arası ilişkileri geliştirme, aşırı duygu dışavurumunu azaltma, relapsı önleme ya da azaltma, toplumsal işlevselliği artırma, bağımsız yaşamayı artırma ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır (125,126). Psikososyal tedavilere örnek olarak davranış tedavisi, aile tedavisi, grup terapisi, sosyal beceri kazandırma tedavileri, bireysel psikoterapi, toplumsal beceri kazandırma eğitimi sayılabilir (127).

Şizofreni tedavisi; doktor, hasta ve hasta yakınlarıyla işbirliği içinde, hastalığın biyolojik ruhsal ve toplumsal boyutları değerlendirilerek, hastaya özgül, kapsamlı, çok yönlü, hastanın tedaviye verdiği yanıt ve ilerlemesine göre değiştirilebilir bir yaklaşım içerisinde sürdürülmelidir (128).

Yürütücü İşlevler (Yİ)

Bağımsız bir günlük yaşam fonksiyonları ve uyumlu sosyal ilişkiler için Yİ'lerin gerekli olduğu bilinmektedir (129). Yİ'ler, bilişsel işlemlerin geniş bir tarifi olup, karar verme ve üst düzey düşünmeye (değişen koşullara yanıt olarak esneklik ve planlama, başlatma, yürütme gibi) katkıda bulunmaktadır (130).

Yürütücü işlevler için, Miyake ve ark. (2000) tarafından korele ama birbirinden kısmen ayrılabilen kurulumu değiştirme (shifting), ketleme (inhibition) ve yenileme (updating) olmak üzere üç ana alt başlık tanımlanmıştır. Kurulumu değiştirme, farklı görev kurulumları arasında dikkatin daha önce odaklandığı yerden ayrılması (disengagement) ve odaklanma yeteneklerini kapsamaktadır. Ketleme, planlama yeteneklerinin önemli bir bileşeni olup, gerektiğinde yanıtları durdurabilme ya da geriye döndürebilmeyi içermektedir. Yenileme (updating) ise çalışma belleği ile ilişkilidir, izleme (monitor) ve bilgi kodlamayı gerektirmektedir (131). Fisk ve Sharp (2004) tarafından Miyake'nin modeline ek olarak sözel akıcılık görevlerindeki uzun süreli bellek temsillerine ulaşmayı sağlayan işlevleri ifade eden erişim (access) alt başlığı tanımlanmıştır (132).

Yürütücü işlevlere dorsolateral-mediyal-orbital prefrontal kortikal halkanın aracılık ettiği bildirilmektedir (133).

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi; kurulumu koruma ve değiştirebilme, planlama, bağlamsal (contextual) bellek, ketleme (inhibisyon, bozucu etkiye karşı koyabilme), zaman ve mekanda olayları bütünleştirebilme, akıcılık ve çalışma belleği gibi farklı ölçüm alanlarında yapılabilmektedir (134).

Dikkat

Dikkat, kişinin çevresindeki ilgili uyarınları tanımasını, diğer uyarınları dışarıda bırakarak ilgili uyarana odaklanmasını (seçici dikkat), zaman içinde uyarın üzerindeki odaklanmanın sürdürülmesini (sürdürülen dikkat) ve eşzamanlı iki uyarın arasında odaklanmanın paylaşımını (bölünmüş dikkat) mümkün kılan ve daha ileri düzey işlemler için uyarının transferine izin veren işlemler takımını tanımlamaktadır (135,136).

Postner ve Petersen (1990) tarafından geliştirilen dikkat modelinde, uyarım (alerting), yürütmeyi kontrol ve oryantasyon olmak üzere üç farklı dikkat işlevi tanımlanmıştır. Bu dikkat işlevlerinin, tek bir beyin bölgesine lokalize olmayıp ve birbiriyle bağlantılı farklı beyin bölgelerinin ürünü olduğu bildirilmiştir (137). Uyarım, dışarıdan gelen uyarılara karşı yüksek duyarlılık düzeyi sağlamayı ve sürdürmeyi sağlayan mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Nörogörüntüleme çalışmalarında, nöral uyarım ağlarının sağ hemisferin frontal ve pariyetal bölgelerinde bulunduğu ve bu bölgelerin lezyonlarında uyarımın azaldığı belirtilmiştir. Oryantasyon, çok sayıdaki aday girdiden bir ya da birkaçını odaklanmayı sağlayan seçici görsel-uzaysal dikkatle yakından ilişkilidir. Oryantasyon nöral ağı, pariyatal lobun alt ve üst bölümü, frontal göz alanı, talamusun retiküler ve pulvinar çekirdekleri ve orta beynin üst kollikulus gibi subkortikal alanları kapsamaktadır. Son olarak, yürütücü kontrol (executive control) yarışan bilgilerin varlığında çatışmanın çözülmesi ve izlemi ile ilişkilidir. Yürütücü kontrol nöral ağının, frontal bölgenin orta hattı (ön singulat korteks) ve lateral prefrontal korteksi kapsadığı gösterilmiştir (138).

Bellek

Bellek, öğrenilmiş olan bilgilerin saklanması sağlayan bir bilişsel süreçtir. Bellek sistemleri, zamansal boyuta, kaydedilen içeriğe, modaliteye (görsel, sözel), kliniğe ve bilgiyi edinmenin bilinçlilik düzeyine göre sınıflandırılmaktadır. Atkinson ve Shiffrin (1968) tarafından tanımlanan modelde bellek, zamansal olarak duyu belleği (çalışma belleği), kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olmak üzere üç grupta tanımlanmıştır (139). Bellek içeriğine göre açık (explicit, ifade edilen, declarative) ve örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Açık bellek, olaylar ve durumları bilinçli hatırlama kapasitesini, örtük bellek ise bilgiyi edinme sürecinin ve söz konusu bilgiye sahip olduğunun bilincinde olunmamasını tanımlamaktadır (140).

Zeka

Zeka, yeni deneyimler elde etme, saklama ve kullanma, yargılama, anlama, bilgilenme, yeni deneyimlerle akıl yürütme ve problemleri çözme yeteneğini

kapsamaktadır (141). Byrne (1995) tarafından, yeni ve karmaşık durumlara esnek yanıt verebilme, öğrenme ve değişiklik yapma yeteneği olarak tanımlanmaktadır (142). Zekanın, algılama, dikkat, bellek, dil ya da planlama gibi bilişsel fonksiyonları bütünleştirdiği ileri sürülmektedir (143).

Şizofrenide Yürütücü İşlevler, Zeka, Dikkat ve Bellek

Bleuler (1911) döneminden beri bilişsel defisitlerin, kronik şizofreni, diğer ciddi ve yeti yitimi ile seyreden psikiyatrik hastalıkların önemli bir özelliği olduğu kabul edilmektedir (144).

Şizofreni hastalarında, bellek, yürütücü işlevler, dikkat ve işlem hızının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık %80'inde nöropsikolojik bozukluk saptanmıştır (5). Toplam 204 çalışmanın incelendiği, 7420 şizofreni hastası ve 5865 sağlıklı kontrolü içeren bir gözden geçirme çalışmasında, şizofreninin tüm bilişsel alanlarda değişik derecelerde bozukluklarla gittiği ortaya konmuştur. Şizofreni hastalarında en belirgin bozulan bilişsel işlevler sırasıyla WKET ile ölçülen yürütücü işlevler, işlem belleği, sürekli performans testi (CPT) ile ölçülen görsel dikkati uzun süre koruma ve uyanıklık, genel sözel bellek, iki taraflı motor beceri, performans zeka bölümü (ZB), sözel akıcılık ve WAIS-R ile ölçülen ZB olarak belirtilmiştir (145).

Şizofrenide bilişsel işlevleri uzunlamasına olarak izleyen çalışmalar, Szöke ve ark. (2008) tarafından bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Bellek, yürütücü işlevler ve dikkat alanlarının tümünün değerlendirildiği 53 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmada, diğer çalışmalarla uyumlu olarak şizofreni hastalarında progresif bir bilişsel işlev kaybı saptanmamıştır. Hatta bazı alt testlerde zamanla düzelme saptansa da bu durum, bilişsel iyileşmeden ziyade öğrenme etkisi ile açıklanmıştır (146).

Psikoz için yüksek riskli grup olarak kabul edilen hastaların, sağlık kontrol grubu ile karşılaştırıldığında işlem hızında, sözel bellek, yürütücü işlevler, çalışma belleği, görsel uzaysal işleme, motor hız, dikkati sürdürme ve dil alanlarında anlamlı bozukluk gösterilmiştir. Ayrıca yüksek riskli grupta, baştan itibaren sosyal ve rol işlevlerinde yetersizlik saptanmıştır. Böylece psikotik bozukluklar başlamadan önce psikoz riski yüksek bireylerde bilişsel ve fonksiyonel yetersizliklerin tanımlanabileceği ve işlem hızının zayıf işlevselliğin önemli bir bilişsel tanımlayıcısı

olabileceği tanımlanmıştır (147). İsrail'de askerlik incelemesi için yapılan kognitif testlerde, süreçte şizofreni hastalığı gelişeceklerin sağlıklı oldukları dönemde de bilişsel bozukluk yaşadığını saptayan çalışma sonucu, erken tanıda kognisyonun önemini göstermiştir (148).

Sonuç olarak, bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çalışmalarda, akut ve kronik şizofreni hastalarında (146), şizofreni gelişimi öncesindeki bireylerde (148), şizofreni açısından genetik (12,181) ve klinik açıdan riskli olanlarda (193) anlamlı bozukluk gösterilmesi bilişsel işlev bozukluğunun şizofrenide ne kadar yaygın ve önemli olduğunu göstermektedir.

Şizofrenide Görüntüleme ve Bilişsel İşlevler

Beyindeki frontal-kortikal tabanlı bilişsel kontrol sistemindeki fonksiyonel azalma ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ilişkisinin gösterilmesi, bozukluktaki bilişsel bozukluğun patofizyolojisini ve bu bozukluğun düzeltilmesini hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir (149).

Şizofreni hastaları ve kontrol grubunu içeren, yürütücü işlev performansı sırasında yapılan 41 fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasının meta-analizinde, gruplar arasından performans sırasında aktive olan kortikal ve subkortikal ağların (dorsolateral prefrontal korteks (PFC), ventrolateral PFC, anterior singulat korteks (ACC) ve talamus bölgeleri daha belirgin olmak üzere) dağılımı benzer bulunmuştur. Beyindeki frontal-kortikal bölgeleri kapsayan bilişsel kontrol sistem fonksiyonunun azalması ile yürütücü işlevlerdeki bozuklukların ilişkili olması, hastalığıdaki bilişsel bozuklukların patofizyolojisi anlama ve yeni tedavi hedefleri geliştirme açısından önemli olduğu bildirilmiştir (149).

Şizofreni hastalarında yapılan, epizodik (olaysal) belleğin fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizi sonucunda ise, hastalarda kodlama ve geri getirme sırasında görülen epizodik bellek bozukluklarının anterior, ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteks aracılığıyla yürütülen bellek kontrol mekanizmalarındaki azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla, frontal lob hasarı olan hastaların bellek bozukluklarının iyileştirilmesi için geliştirilen davranışsal müdahalelerin şizofreni içinde geçerli olabileceğini öne sürmüşlerdir. Farmakolojik fonksiyonel magnetik rezonans (fMRI) görüntüleme yöntemiyle

prefrontal fonksiyonları iyileştiren bileşikler tespit edilerek, şizofreni hastalarının bellek ve günlük işlevlerini arttıracak yen ilaçların geliştirilebileceği bildirilmiştir (150). Başka bir meta-analiz çalışmasında da, şizofrenideki çalışma belleğinin işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde, şizofreni hastalarının hipofrontalite ve bilateral dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunda azalma göstermesine rağmen, ön singulat ve sol frontal kutup bölgesinde tutarlı bir şekilde aktivasyon artışı gösterilmiştir. Bu sonuç, nörogörüntüleme çalışmalarında bir bölgeye odaklanmak yerine farklı bölgeleri içeren devreleride incelemenin önemini ortaya koymuştur (152).

Sözel akıcılık testi uygulaması sırasında yapılan fMRI görüntülüne çalışmasında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının ön singulat, sol dorsolateral prefrontal korteks ve sağ putamen bölgelerinde aktivasyon artışı, precuneus ve arka singulat bölgelerinde ise deaktivasyonunda azalma gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, sözel akıcılığa verilen yanıtın, şizofreni ve bipolar ayrımı için belirleyici olduğu, dolayısıyla şizofreni için yatkınlık tanımlayıcısı olabileceği bildirilmiştir (153).

Şizofrenide Bilişsel Bozuklukların Tedavisi

Şizofrenideki bilişsel bozukluklar hastalık süresince devam etmekte (154), yaşam kalitesi, sosyal işlevleri (155) ve mesleki işlevselliği (156) olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden şizofrenideki bilişsel defisitlerin biyolojik temellerinin tanımlanması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi yüksek önceliğe sahiptir (157).

İlk atak şizofreni ve şizofreniform bozuk tanımlı hastalarda yapılan, randomize ve açık uçlu, 6 aylık klinik izlem çalışmasında haloperidol ile amisülpirid, ketiyapin, olanzapin ve ziprasidonun bilişsel performansa etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın başlangıcında ve 6 aylık izlem sonucunda bilişsel testler uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, izlemde tüm tedavi gruplarında bilişsel test skorlarında iyileşme gösterilirken, ilaç grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, bilişsel iyileşme derecesi ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) puanlarındaki değişiklikler arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (158).

Atipik ve klasik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının 2 yıllık izlem çalışmasında, grubuna bakılmaksızın antipsikotik kullanımına devam etme ile

başlangıca göre sözel akıcılık, yürütücü işlevler ve görsel ve sözel bellekteki iyileşme ilişkili bulunurken, klasik ve atipik antisikotik grupları arasında fark saptanmamıştır (159). Şizofreni hastalarında yapılan Atipik ve klasik antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde, atipik antipsikotiklerin özellikle dikkat, bilgi işleme hızı ve sözel akıcılıkta olmak üzere bilişsel işlevler üzerinde daha fazla olumlu etki gösterdiği bulunmuştur (160).

Literatüdeki veriler ışığında, antipsikotik devam tedavisinin bilişsel bozuklukların düzeltilmesinde kısıtlı olsa faydalı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, diğer psikofarmakolojik ve psikososyal stratejilerinde şizofreni hastalarındaki bilişsel sonuçları artırmak için uygulanması önerilmektedir (159).

Zihin Kuramı (ZK)

Zihin kuramı, kişinin kendisinin dışındaki insanların kendinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilme, kendisinin veya diğer insanların davranışlarını, bilgilerini, niyetlerini, duygularını ve inançlarını anlama ve tahmin edebilme yeteneğini ifade eder (161). ZK'yi tanımlamak için, zihinselleştirme (*mentalising*), mentalizasyon (*mentalization*), metarepresentasyon (*metarepresentation*), zihin okuma (*mindreading*) ve ötekinin zihnini anlama (*other minds*) gibi çok sayıda farklı terimler kullanılmıştır. ZK'nin farklı terim ve tanımlara sahip olmasının birçok farklı süreci yansıtabileceğinin bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (162).

Baron-Cohen ve Swettenham (1997) ZK için tanımladığı bileşenleri, akli/fiziksel ayrımı yapma, zihnin işlevlerini anlama, görüntü-gerçeklik ayrımı yapma, yanlış inanç testlerinde, başarı gösterme, “görme bilmeye neden olur” prensibini anlama, akli durumları içeren sözcükleri anlama, konuşmalarda akli durum içeren sözcükleri kullanma, sembolik oyun oynama, karmaşık duyguların nedenlerini anlama, istek ve düşünceleri anlama, bakışlar ve gözlerin kullanımı, hareketlerin kazara ya da bilinçli yapılıp yapılmadığını anlama, kandırmacaları anlama, mecazi ifadeleri anlama, konuşmada sebep-sonuç ilişkisi kurma veya anlama olmak üzere 14 ana başlık altında toplanmıştır (163).

Zihin Kuramı Teorileri:

ZK becerisini açıklamak için günümüzde geçerli olan ve farklı nöral mekanizmalarla ilişkili, gelişim psikolojisinin farklı kuramlarından esinlenerek oluşturulan üç temel ZK teorisi bulunmaktadır (164).

Modüler Teori

Bu teoriye göre insan beyinde doğuştan zihinselleştirme yetisine özgü bilginin işlendiği ayrı bir ZK modülü (nöral mekanizmalar) bulunduğu, bağlantılı beyin bölgelerinin gelişmesine bağlı olarak ZK becerilerinin geliştiği savunulmaktadır (164).

Simülasyon (taklit) Teorisi

Bu teoriye göre, kişiler başkalarının zihinsel durumu hakkında bildiklerini kendi zihinsel süreçleri aracılığıyla inceleyerek, diğer insanların perspektifinden gerçekliği değerlendirmekte ve davranışlarını yordamaya çalışmaktadır. Bu teori ZK'na özgül ayrı bir nöral yapı yerine ayna nöronların aracılık edebileceğini öne sürmektedir (165).

Teori-Teori Modeli

İlk kez Perner (1991) tarafından ortaya konan teori-teori modeline göre, kişilerde doğuştan ZK yetisi bulunmakta ve bilişsel gelişim basamakları sırasında niteliksel olarak farklı düzeylerde temsil oluşturma becerisi kazanılmaktadır. ZK'nın gelişmesinde bireysel deneyimin önemli rolü olduğunu varsaymakta, iki yaş sonrasında kişinin kendi temsillerinden yola çıkarak başkasına ait bilgileri değerlendirip ikincil temsiller oluşturmaya başladığını öne sürmektedir (166).

Modüler teorinin aksine, teori-teori modeli; mevcut oluşumları gözden geçirilerek yeniden düzenlenmesi için girdi sağlayan zihin ünitelerinin gelişiminde bireyin deneyimlerine daha fazla önem atfetmektedir (164). Teori-teori modeli, ZK'nın varoluş şekli açısından modüler teoriye benzemekte, ancak modüler teorinin aksine ZK'na özgül bir nöral mekanizma yerine simülasyon teorisinde olduğu gibi genel çıkarım yapma yeteneklerini destekleyen nöral yapıların olduğunu varsayılmaktadır (164).

Bu modellerin ne ölçüde geçerli olduğu henüz kesinlik kazanmamış olup, tartışılmakta ve alternatif modeller gündeme gelmeye devam etmektedir.

Zihin Kuramı Bileşenleri

ZK'nın tek bir yeti olmadığı, bilişsel ve affektif olmak üzere iki alt tipinin olduğu ve bunların farklı testlerle ölçülebileceği tanımlanmıştır (167).

Sosyal–bilişsel ZK olarak adlandırılan alt tip, başkalarının davranışlarına bakarak altta yatan zihinsel durumların yorumlanması olarak tanımlanmakta, değerlendirilmesinde yanlış inanç testleri kullanılmaktadır. Sosyal-algısal ZK olarak adlandırılan alt tip ise doğrudan gözlenebilen bilgiye dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılama yetisi olarak tanımlanmakta ve test etmek için en sık Gözlerden Zihin Okuma Testi (Gözler Testi) kullanılmaktadır. Sosyal yaşam içerisinde diğer insanların zihinsel durumlarının anlaşılmasında her iki ZK yetisi birlikte kullanılmaktadır (167).

Zihin Kuramı Gelişimi

ZK yetilerinin gelişmesiyle ilgili çok sayıda çalışma ve farklı görüş olmakla birlikte, ZK'nın diğer bilişsel ve motor beceriler gibi beyin yapılarının olgunlaşmasıyla birlikte yaşamın ilk aylarından itibaren aşamalı olarak geliştiği ve yaklaşık 3-4 yaş civarında ZK olarak ifade edilebilecek becerilerin kazanıldığı kabul edilmektedir (164).

Ondördüncü aydan itibaren frontal lobların gelişmesiyle ilişkili gözlenmeye başlayan “ortak/paylaşılmış dikkat” (joint/shared attention) ve öncü-açıklayıcı işaretleme (protodeclarative pointing) yetenekleriyle kişinin dikkati kendisi, etkileşim halinde olduğu kişi ve nesne arasında düzenleyerek üçlü temsil oluşturabilmesi sosyal iletişimin gelişmesine yardımcı olmaktadır (164).

ZK becerilerinin gelişmesindeki bir diğer aşama hayal gücüne dayalı oyunlar oynama olarak kabul edilmektedir. 18-24 ay arasındaki dönemde çocuk gerçek ile farz edilen arasındaki farkı ayırıştırarak “–miş gibi” oyunları oynayabilmekte, gerçek durumları ile farz edilen temsilleri birbirinden ayırabilmekte; böylece üst-temsilleri geliştirmekte ve yavaş yavaş zihinsel durumları içeren kavramları kavradığı belirtilmektedir (164).

3-4 yaşından itibaren çocuk kendisiyle bir başkasının zihinsel durumunun farklı olabileceğini, benzer durumlarla alakalı başkalarının duygu, düşünce, niyet,

istek ve inançlarının farklı olabileceğini çıkarsayarak, davranışlarını yönlendirebilmeye başlamaktadır (164,168). 6-7 yaşlarından itibaren başkalarının zihinsel durumlarının içeriğine dair fikir yürütülmeye başlanmakta, başkasının diğer kişilerle ilgili düşüncelerinin ve niyetlerinin anlaşılmasını kapsayan ikinci derece zihin kuramı becerileri gelişmektedir (164).

İkinci derece zihin kuramı becerilerinin kazanılmasıyla birlikte metafor ve imayı anlama becerisinin geliştiği, gaf yapan ve gaf sonucunda etkilenen kişinin zihinsel durumunun temsilini gerektirmesi nedeniyle en karmaşık ZK becerisi olarak tanımlanan gafi kavrama becerisinin gelişimi ise 9-11 yaşlarına kadar sürebildiği varsayılmaktadır (164).

Zihin Kuramı ile İlgili Beyin Bölgeleri

Zihin kuramının hangi nöral mekanizmalarla bağlantılı olduğunu ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda, birçok beyin bölgesinin katkıda bulunduğu geniş bir nöral şebekenin ZK becerileri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (169,170).

Kişinin kendi zihinsel durumunu temsil etmesinde sağ inferior parietal lob, diğer bireylerin zihinsel durumlarının temsilinde süperior temporal sulkus, kendi ve diğerlerinin zihinsel durumunu temsil etmede limbik-paralimbik bölgeler (özellikle amigdala, orbitofrontal korteks, ventral medial prefrontal korteks ve anterior singulat gyrus) ve prefrontal korteks (özellikle dorsal medial prefrontal korteksle, inferolateral frontal korteks) gibi beyin bölgelerinin olaya karıştığı gözlenmiştir. Kendi ve diğerinin zihinsel durumunu tahmin etmenin, öncelikle inferior parietal lob ve süperior temporal sulkus bölgelerinde algılandığı (temsil oluşturma), emosyonel girdi için limbik-paralimbik yapılardan geçtiği, kişi için anlamı yorumlanarak yürütücü kararların verilmesi için prefrontal korteksin dorsal ve lateral bölgelerine yönlendirildiği düşünülmektedir (171).

Nörogörüntüleme çalışmalarının gözden geçirildiği bir çalışmada şizofreni hastalarına ZK taskları uygulandığında medial prefrontal korteks alanında anormal hemodinamik yanıt tespit edilmiştir (170). ZK taskları kullanılarak şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizi sonucunda, hasta grubunun posterior singulat korteks, parasentral

lobülün somatosensoryal korteksi ve üst temporal girusunda aktivasyonda azalma, talamus, orta temporal girus ve mediyal prefrontal kortekste aktivasyonda artış saptanmıştır (169). Şizofreni hastalarında zihinselleştirme görevleri sırasında, bazı sebellar ve prefrontal bölgelerde, talamus, paryetal korteks, temporal korteksin orta ve üst bölgelerinde artmış aktivasyon gösterilmiştir. Ayrıca, şizofreni hastalarında lateral ve medial temporal lobun alt bölgeleri, alt oksipital korteks, orta prefrontal korteks ve insulanın yanındaki prefrontal korteksin lateral parçasında azalmış aktivasyon saptanmıştır (172).

Şizofrenide Zihin Kuramı

Frith (1992), şizofrenideki bazı belirtilerin zihinselleştirmedeki yetersizliklerle açıklanabileceğini savunarak şizofreni ve ZK'nın ilişkili olduğunu öne sürmüştür (173).

Frith (1992) tarafından, ZK bozuklukları ile ilişkilendirilen belirti grupları iradeli eylem (willed action), kendini izleme (self-monitoring) ve diğerlerini izlemedir (other-monitoring). İnançlarını gerçeğin subjektif bir temsili olarak almak yerine temsillerin gerçek olduğunu düşünenlerde sanrısız düşüncelere, diğerlerinin yolladığı sosyal işaretlerinin ve varsayılan niyetlerinin görmezden gelinmesi iletişimin sonlanmasına ve formel düşünce bozukluklarına yol açabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, kendi davranışlarını kendine ait niyetlerinin bir sonucu olarak algılamayan şizofreni hastalarında, davranışlarının dışardan kontrol edildiği düşüncesinin ortaya çıkabileceğini ifade etmiştir (162).

Abu-Akel ve Bailey (2000), başkalarının zihinsel durumlarının temsili olarak anlaşılabilirdiği fakat bu zihinsel durumların atfedilmesinde anormalliklerin olduğu ZK bozukluklarında ise aşırı bir temsillendirme oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Diğer insanların niyetleri açısından yanlış varsayımlarda bulunma riskinin bu sebeple ortaya çıktığını, kendi zihinsel durumlarını algılayamadıkları ve kendi zihinsel durumlarını başkalarına atfettiklerini ifade etmişlerdir (174).

Şizofreni ve ZK becerilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hem akut ve hem de kronik dönem şizofreni hastalarında ZK bozukluğunun bulunduğu saptanmıştır (173). Ayrıca çalışmalarda; şizofreni açısından yüksek riskli olarak tanımlanan bireylerde de ZK bozukluklarının bulunduğu gösterilmiştir (197). Sprong ve ark.

(2007) tarafından dezorganize, paranoid, dezorganize olmayan ve remisyon alt gruplarına ayırdıkları şizofreni hastalarındaki ZK bozukluğunun derecesi ve ilişkili etkenleri değerlendirdikleri meta-analiz çalışmasında, tüm belirti gruplarında anlamlı zihinselleştirme bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dezorganize belirtilere sahip hastalardaki bozukluğun diğer alt gruplardan anlamlı fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda, şizofreni hastalarındaki ZK bozukluğunun remisyonundaki hastalarda bile görülmesinin ve bu bozukluğun hastalık için olası bir yatkınlık yordayıcısı olabileceği öne sürülmüştür (173). Bora ve ark. (2009) tarafından yapılan şizofreni ve kontrol grubunda ZK becerilerini değerlendiren çalışmaların meta-analiz çalışması sonucunda, şizofreni hastalarında anlamlı ZK bozukluğunun olduğu, remisyonundaki hastalarda ise bozukluk derecesi azalmakla birlikte anlamlılığını sürdürdüğü saptanmıştır (6).

Yazın incelendiğinde, şizofreni belirtileri ve ZK becerilerinin ilişkisini gösteren çalışmalara rastlanmaktadır. Şizofreni hastalarında, paranoid belirtiler gösteren hastaların pasivite belirtileri (düşünce sokulması, etkilenme sanrıları, depersonalizasyon vb.) gösterenlere göre, negatif davranışsal belirtileri olanlarında (sosyal içe çekilme, konuşma içeriğinde fakirlik, dezorganize konuşma, duygulanımda küntleşme gibi) paranoid belirtileri olanlara göre daha şiddetli bozulma sergilediği gösterilmiştir (175). Başka bir çalışmada, psikomotor işlevlerde yavaşlama gösteren şizofreni hastalarının, dezorganize davranış ve gerçeği değerlendirmede bozulma belirtileri gösteren hastalara oranla birinci ve ikinci düzey yanlış inanç testlerinde daha kötü performans gösterdiği ortaya konmuştur (176).

Şizofrenide zihin kuramı becerilerindeki bozulmanın yapısal veya durumsal bir özellik mi gösterdiği konusu tartışmalıdır (177). Akut dönemde görülen ZK bozulmasının iyileşme döneminde düzeldiği ve iyilik dönemindeki hastaların performansının kontrol grubuna benzer olması ZK' daki bozukluğun durumsal bir bozukluk olabileceği hipotezini desteklemektedir (178,179). Ancak, birçok çalışmada remisyonundaki şizofreni hastaları ve bu hastaların sağlıklı yakınlarında da düşük ZK performansının gösterilmesiyle bozulmuş ZK yetilerinin altında yatan yapısal bir özellik olduğu yönünde kuvvetli bir kanıt oluşmuştur. Klinik olarak stabil dönem şizofreni hastalarında, kalıntı pozitif ve negatif bulguların iyilik dönemindeki

ZK bozukluğunu şiddetlendirdiği ve kalıntı bulguları olmayan hastalarda da ZK bozukluğunun bulunduğu tespit edilmiştir (177).

Yazın incelendiğinde, şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarının ZK' nı değerlendiren çalışmaların sonuçları incelendiğinde farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda, şizofreni hastalarının birinci derece yakınları ve kontrol grubu arasında ZK' nı değerlendiren test sonuçları açısından fark saptanmamıştır (196). Aksine, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ZK bozuklukları olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (197,198).

Şizofreni Tanılı Ailelerin Çocuklarında Yapılan Yİ, Bellek, Dikkat ve ZK Çalışmaları

Yazında şizofreni tanısı olan kişilerin yüksek risk (YR) grubundaki çocuklarında yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve zihin kuramı becerilerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (12,18,183).

Şizofreni tanılı hastalarının çocuklarının doğumdan ergenlik dönemine kadar izleminde, bir yaş civarında motor ve duyuşal disfonksiyon, okul çağında algısal ve motor yetersizlik ve ek olarak ergenlik döneminde dikkat sorunları ve sosyal bilişsel güçlüklerinin olduğu gösterilmiştir (180). Ozan ve ark. (2010) şizofreni için YR grubundaki 30 ve YR grubunda olmayan 37 çocuk ve ergeni çalışmaya almışlardır. Bu çalışma sonucunda YR grubunda bölünmüş dikkat, odaklanmış dikkat, işlem hızı, çalışma belleği, yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve açık bellekte bozulma olduğu ortaya konmuştur (12).

Fiş ve ark. (2008) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise, 30 kontrol ve 30 YR grubundaki çocuğun nöropsikolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda YR grubundaki çocukların kontrol grubuna göre sözel ZB, performans ZB ve toplam ZB, İz Sürme Testi A ve B bölümü (İST-A ve B) tamamlama süreleri ve kurulumu değiştirme, zihinsel esneklik ve dizileme yetenekleri açısından anlamlı düşük performans gösterdiği bulunmuştur (181). Başka bir çalışmada, Diwadkar ve ark. (2011) yaş, cinsiyet ve zeka bölümü puanı açısından eşleştirdikleri şizofreni ve bipolar bozukluk hastaların ergenlik dönemindeki çocukları ve kontrol grubundaki katılımcıların dikkati sürdürme (sustained attention) ve spasiyal çalışma belleği (spatial working memory) becerilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda,

şizofreni tanımlı hastaların çocuklarının (n:36) kontrol grubuna (n:41) göre prefrontal korteksle ilişkili çalışma belleğinde anlamlı düşük performans gösterdiği, dikkati sürdürme alanında ise kontrol grubundan düşük performans gösterdiği ancak sınırlı anlamlılığa ulaşabildiği belirtilmiştir (10). Diğer bir çalışmada, Cosway ve ark. (2000) şizofreni için YR grubundan 78 ve YR grubunda olmayan 22 katılımcıyı dahil ettikleri çalışmada, mental işlev, yürütücü işlevler, öğrenme, bellek, sözel ve dil becerilerini değerlendirmişlerdir. Değerlendirme sonucunda YR grubunda, genel ZB, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde tutarlı bir şekilde anlamlı düşük performans saptanmıştır. Geçmiş çalışmalar tarafından da desteklenen bu düşük performans tanımlanan bu bölgelerin şizofreni için muhtemel trait markerlar olduğu öne sürülmüştür (182).

Ross ve ark. (2008), 6-15 yaş grubundaki 25 YR çocuğa sözel çalışma belleği, inhibitör tepki süresini ve çalışma belleğini değerlendiren nöropsikoloji testler ortalama 2,6 yıl arayla iki kez uygulanmıştır. YR grup çocuklarda, kontrol grubuna göre hem sözel çalışma belleği hem de inhibitör tepki süresi açısından hafif bozukluk saptanmış ve her iki ölçümdeki etki büyüklüğü benzer bulunmuştur (11). Davalos ve ark. (2004) da, YR ve kontrol grubunun her biri için yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 6-15 yaş grubundaki 51 çocuk alınarak, duygusal algılama, sözel beceriler, inhibisyon, görsel-uzamsal beceriler ve çalışma belleği açısından karşılaştırmıştır. YR çocuklarda kontrol grubuna göre sözel beceriler, çalışma belleği ve inhibisyon alanlarında anlamlı farklılık bulunmuştur (9).

Gibson ve ark. (2010) tarafından şizofreni için genetik riski olan ergenlik dönemindeki çocuklar (n:23) ve kontrol grubuyla (n:31) yaptıkları çalışmada sosyal beceriler ve ZK yetilerini değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda şizofreni için genetik riski olan ergenlerde, sosyal beceri alanında bozukluk gösterilirken, Gözler Testi ile değerlendirilen ZK becerilerinde bozukluk saptanmamıştır (183).

Zihin Kuramı – Yürütücü İşlevler İlişkisi

İlk kez, Hardy-Bayle (1994) şizofrenideki bozulmuş zihin kuramının, yürütücü işlevler veya planlamadaki bir bozukluktan kaynaklandığını, özellikle dezorganize konuşma ve düşünce belirtilerine sahip olan hastaların daha fazla etkilenebileceğini ileri sürmüştür (164).

Yazın incelendiğinde ZK ve Yİ ilişkisini birlikte değerlendiren çalışmalara rastlanmakta ve farklı sonuçların olduğu görülmektedir (184). Şizofreni hastalarında hem ZK hem de Yİ performansının değerlendirildiği 17 çalışmanın gözden geçirildiği yazıda, hasta grubunda her iki alanda kontrol grubuna göre anlamlı bozukluk gösterilmiştir. ZK ve Yİ alanlarındaki bozuk performansın birbirinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda, Yİ ve ZK işlevlerinin yetişkinlerde ayrı beyin bölgelerinde gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (184). Şizofrenide sosyal işlevsellik, ZK ve nörobilişsel becerileri inceleyen başka bir çalışmada, ZK ve yürütücü işlev performansları işlevselliği iyi olan şizofreni tanılı grupta işlevselliği kötü olan şizofreni tanılı grubuna kıyasla daha iyi bulunmuştur. ZK performansları ile Yİ performansları arasında korelasyon bildirilmiştir. Sosyal işlevselliğin en iyi yordayıcısının Gözler test performansının olduğu, ayrıca negatif belirtilerinde zayıf sosyal işlevselliğe katkıda bulunduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda sosyal işlevselliğin en önemli bilişsel aracı zihinsel durumu anlama olarak görüldüğü belirtilmiştir (185). Sağlıklı bir grupta şizotipal özellikler ve ZK ilişkisini araştıran bir çalışmada, aynı grubun sözel IQ'ları ve yürütücü işlev performansları da değerlendirilmiştir. Toplam şizotipi skorları ile ZK arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, şizofrenide pozitif belirtilerin analogu olan şizotipal özelliklerle ZK kusurları arasında sözel IQ ve yürütücü işlev performansından bağımsız bir ilişki saptanmıştır (186).

Hem hastalar hem de etkilenmemiş yakınlarında ZK bozuklukları gösterilmiş olmasına rağmen, bu bozukluğun gruplardaki nörobilişsel bozukluk ya da genel entellektüel yeteneklere ikincil olup olmadığı henüz açık değildir (187).

Şizofrenide Endofenotip Yaklaşımı

Psikotik bozukluklarda çok sayıda genin hastalığın ortaya çıkması için risk oluşturduğu, genlerin etkileri toplamı sonucunda varsayılan bir yatkınlık eşliğini geçildiğinde klinik tablonun ortaya çıktığı öne sürülmektedir (188).

Hastalık genleri ile ilişkili olan, moleküler biyolojik yöntemleri daha etkin bir şekilde kullanmayı sağlayarak ruhsal bozuklukların genetik temellerini anlamayı kolaylaştıracağı öne sürülen, kompleks bir hastalığın parçası olabilen, açık klinik görünüme yol açmayan özelliklere endofenotip denmektedir (189). Endofenotipler

biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanatomik, nörobilişsel olabilmektedir. Bir biyolojik göstergenin endofenotip adayı olabilmesi için genel toplumda dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı; genetik olarak kalıtılmalı; aile içinde hastalık ile birlikte aktarılmalı; bireylerde durumdan bağımsız olarak hastalık aktifken ya da değilken gösterilebilmeli; hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek oranda bulunmalıdır (190).

Epidemiyolojik veriler, psikotik hastalıklara yatkınlığın fenotipin sürekli bir ölçek üzerinde incelenmesi ve fenotipin de nitelik değil nicelik ölçümlerine dayandırılması gerektiğine işaret etmektedir (188). Genetik çalışmalarda hangi endofenotipin kullanılacağına karar vermek için, öncelikle şizofrenide patofizyoloji çalışmalarından yararlanılarak süreklilik gösteren, ölçülebilir biyolojik göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir. Saptanan biyolojik göstergenin hastalığı olmayan ancak genetik risk taşıyan aile üyelerinde yığılma göstermesinin kanıtlanmasıyla aday endofenotip olarak değerlendirilip, hastalığa neden olacak mutasyonla ilişkisi kurulabileceği belirtilmektedir (191).

Şizofrenide Zihin Kuramı, Yürütücü İşlevler, Dikkat ve Bellek Alanında Yapılan Endofenotip Çalışmaları

Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarının bilişsel performans sonuçlarının, şizofreni hastaları ve kontrol grubu performansları arasında olması nedeniyle, nörobilişsel bozuklukların hastalığa yatkınlığın bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (192).

Kim ve ark.(2011) tarafından şizofreni açısından klinik olarak yüksek riskli grupta tanımlanan katılımcılarda yapılan izlem çalışmasında, izlemde şizofreni tanısı alan grupta sosyal biliş ve nörobilişsel görevlerde kötü performans saptanmıştır. Ayrıca, çalışma belleği, görsel bellek, yürütücü işlevler ve zihin kuramı testlerinin kombinasyonunun şizofreniye dönüşümü tanımlamada anlamlı olduğu saptanmıştır (193). Subklinik psikotik belirtileri olan ergenlerde yapılan başka bir çalışmada ise, kontrol grubuna göre alıcı dil, motor beceriler ve Yİ/işlem hızında anlamlı bozukluk gösterilmiştir (194). İlk psikotik atağını geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, ince motor beceriler, işleme hızı, dikkat, sözel hafıza, görsel hafıza ve Yİ alanlarında belirgin bozukluk bulunduğu, hastaların kardeşlerinin ise hasta ve sağlıklı grup

arasında bilişsel bozukluk sergilediği gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, semantik akıcılık ve Yİ'lerin hastalığın erken tanısında endofenotip olabileceği vurgulanmıştır (195).

Şizofreni hastalığında endofenotip belirleme amacıyla yapılan çalışmalarda, ZK bozukluklarının endofenotip adayı olup olmayacağı konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır.

ZK bozukluklarının, şizofreni için yatkınlık göstergesi olamayacağını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (187,196). Kelemen ve ark. (2004), zihin kuramı becerilerinde bozulmanın, sadece şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabalarında olmadığını, diğer hastalıklarda da olduğunu belirtmiş ve endofenotip olamayacağı öne sürmüştür (196). Birinci derece akrabalarında şizofreni tanısı bulunan ergenlerde gözler testi kullanılarak zihin kuramı becerilerinin değerlendirildiği çalışmada, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (183).

ZK bozukluklarının endofenotip olamayacağını destekleyen çalışmaların aksine, yazında hasta ve etkilenmemiş yakınlarında bu alanda bozukluk olduğunu ve şizofreniye yatkınlık göstergesi olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (197,198). Irani ve ark. (2006), 10 şizofreni hastası, 10 şizofreni tanılı hastaların akrabaları ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir örnekleme yaptıkları çalışmada, ZK kusurları ve şizotipal özellikler açısından gruplar birbiriyle karşılaştırılmıştır. Şizofreni hastalarında ZK kusurlarının bulunduğu, şizofreni tanılı hastaların akrabalarında ise ZK kusurunun kontroller ile hastalar arasında bir düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Şizotipal kişilik ölçeğinin sosyal-kişilerarası ilişkiler alt ölçeğinden yüksek puan alan şizofreni tanılı hastaların akrabalarında daha fazla ZK kusuru sergilediği saptanmıştır. Sonuçlar ışığında; ZK kusurlarının şizofreni için aday endofenotipler olabileceği ileri sürülmüştür (197). Benzer şekilde, Janssen ve ark. (2003) yaptıkları çalışma sonuçları, şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında, ZK becerilerinin kontrol grubundan daha kötü olduğunu göstermiştir (198). Yazında; şizofreni hastalarında ZK bozukluklarının gösterilmesi ve bu bozukluğun remisyon döneminde de tutarlı olarak kalması endofenotip adayı olabileceğini şeklinde yorumlanmıştır (173,199).

Sonuç olarak; mevcut çalışmaların, şizofreni hastalığındaki ZK bozuklukları hakkında önemli bilgiler ortaya koymasına rağmen, tanımlanan ZK bozukluklarına

demografik verilerin, bilişsel bozuklukların ve durum değişikliklerinin etkisinin incelenmesi ve psikoz gelişecek olan gruplarda yapılacak izlem çalışmalarının bu bozukluğun psikozun ortaya çıkmasındaki rolünü anlamamıza katkısı olacağı öne sürülmektedir (199).

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem Grubu:

Çalışma grubunun örnekleme; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Psikiyatri Anabilim Dalı ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde ayaktan ya da yatarak takip edilen, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı olan hastaların çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 30 çocuğundan oluşmaktadır.

Çalışma grubunun çalışmaya alınma ölçütleri;

Çocukların, 8-16 yaş aralığında olması, ebeveynlerinden en az birisinde şizofreni tanısının olması, okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmesi, zeka probleminin olmaması (IQ>70), psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk tanılarının olmaması, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olmaması, bir saatten fazla bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsünün olmaması, ciddi merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığının bulunmaması, gözlerde ileri derecede kırma kusurunun olmaması, son altı aylık dönemde psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olmaması, ebeveynleri tarafından çalışmaya katılmasına onay verilmesi ve gönüllü olmasıdır.

Çalışma grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri;

Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması (IQ<70), psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk tanılarının olması, bir saatten fazla bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsünün olması, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olması, ciddi MSS hastalığının bulunması, gözlerde ileri derecede kırma kusurunun olması ve son altı aylık dönemde psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olmasıdır.

Kontrol grubu ise çalışma grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş, ebeveyni tarafından çalışmaya katılmasına onay verilen 30 gönüllü çocuktan oluşturuldu.

Kontrol grubunun çalışmaya alınma ölçütleri;

Ebeveyn ve birinci derecede akrabalarında psikotik ve duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü bulunmaması, okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmesi, 8-16 yaş aralığında olması, zeka probleminin olmaması (IQ>70), psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk tanılarının olmaması, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olmaması, bir saatten fazla bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsünün olmaması, ciddi MSS hastalığının bulunmaması, gözlerde ileri derecede kırma kusurunun olmaması, son altı aylık dönemde psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olmaması ebeveynleri tarafından çalışmaya katılmasına onay verilmesi ve gönüllü olması olarak belirlendi.

Kontrol grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri;

Ebeveyn ve birinci derecede akrabalarında psikotik ve duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü bulunması, okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmemesi, tanısız amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması (IQ<70), psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk tanılarının olması, bir saatten fazla bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsünün olması, son bir yıl içinde alkol-madde kullanım öyküsünün olması, ciddi MSS hastalığının bulunması, gözlerde ileri derecede kırma kusurunun olması, son altı aylık dönemde psikotrop ilaç kullanım öyküsünün olmasıdır.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunularak, 28.09.2011 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/175 sayılı yazısıyla etik kurul onayı alındı. Çocukların ebeveynleri ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra, gönüllü olanlardan yazılı onay alınarak çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya katılmasına onay verilen çocuklara ilk görüşmede, ebeveyn ve çocuklarla DSM-IV-TR'ye dayalı klinik görüşme ve Okul Çağı Çocukları İçin

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe uyarlaması-ÇDŞG-ŞY isimli yarı yapılandırılmış klinik görüşme yapıldı. Tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu, zeka düzeyini değerlendirmek için Wechsler Çocuklar İçin Zeka Testi (WISC-R) ve zihin kuramı testleri (Gözlerden Zihin Okuma Testi- Çocuk Versiyonu, Sally- Anne Testi, Bonibon Testi (Smarties task), Çukulata Testi (Chocolate bar task) ve Dondurma Kamyonu Testi (Ice-cream truck task) uygulandı. İkinci görüşmede, yürütücü işlevleri değerlendirmek amacıyla Stroop Testi TBAG Formu, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Sözel Akıcılık Testi (SAT), İz Sürme Testi (İST), California Sözel Öğrenme Testi – Çocuk Versiyonu (CSÖT-Ç) ve Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (ROKŞT; 30) uygulandı.

Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

Çocukların sosyodemografik özellikleri, Şizofreni tanısı olan ebeveynlerle ilgili sosyodemografik veri formu; ebeveynin sosyodemografik özelliklerini, hastalıklarının geçmiş ve güncel durumlarını, hastalığın başlangıç yaşını, hastalık süresini, varsa yatış sayılarını, aldıkları tedavileri, ek tanı durumlarını, aile öykülerini değerlendirmek için araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniğiyle doldurulmuştur.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY)

ÇDŞG-ŞY, çocuk ve ergenlerde DSM-III-R (APA 1987) ve DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) tanı ölçütlerine göre çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan ruhsal bozuklukları saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (200). Ölçeğin Türk örnekleme için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (201).

Form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde, çocuğun demografik özellikleri, sağlık durumu, psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü, okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri ile ilgili bilgiler alınmaktadır. İkinci bölüm, tanı amaçlı tarama görüşmesiyle 200 kadar özgül belirti ve davranışın sorgulandığı sorular ve değerlendirme ölçütlerini içermekte, tarama görüşmesi sonucunda pozitif belirtiler mevcutsa tanıyı doğrulamak amacıyla 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır.

ÇDŞG-ŞY aracılığıyla duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir. Üçüncü bölümde, çocuğun değerlendirme yapıldığı sırada işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeği uygulanmaktadır (200).

Çalışmada, ÇDŞG-ŞY kullanılarak psikopatoloji değerlendirmesi çocuk hakkında bilgi verebilecek en az bir ebeveyden ve çocuktan alınan bilgiler ile klinisyenin görüşleri birleştirilerek yapılmıştır.

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WISC-R)

Çalışmada Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeğinin (WISC) 1974 yılında gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R kullanılmıştır (202). Zeka düzeyi tespiti için araştırmalarda en çok kullanılan WISC - R, Sözel ve Performans olmak üzere iki alt bölümden oluşmakta, birer tanesi yedek test olmak üzere her bölüm 6 alt test içermekte ve 6-16 yaş grubuna uygulanmaktadır. Sözel Zeka Bölümü (SZB) Sözcük Dağarcığı, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizisi alt testlerini; Performans Zeka Bölümü (PZB) ise Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alt testlerini içermektedir. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği'nin Türk örnekleme için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (203).

Çalışmamızda katılımcılara Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği'nin (WISC-R), Sözel Zeka Bölümü ve Performans Zeka Bölümlerinden beşer alt test uygulanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Bu test, soyutlama ve çevresel durumlardaki değişikliklere yanıt olarak bilişsel stratejileri değiştirme becerisini değerlendirmektedir. Böylece, stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme yeteneğini içeren yürütücü işlevler değerlendirilmiş olmaktadır (204).

Grant ve Berg tarafından 1948 yılında geliştirilen testin (205) Türk toplumu (206) ve ilköğretim dönemi çocuklarında standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (207).

Bu testte, 4 adet model kart ve 64 karttan oluşan 2 adet deste bulunmaktadır. Katılımcının destedeki kartları model kartlar ile her eşlemesi sonrasında doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirim verilir. Katılımcının, zaman sınırlaması olmaksızın, geri bildirimleri dikkate alarak eşleme kuralını tespit etmesi ve altı kategoriye (sırasıyla renk, şekil, miktar, renk, şekil, miktar şeklinde) tamamlaması beklenmektedir (204).

WKET'nin değerlendirilmesinde, testi tamamlamada kullanılan, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, toplam tepki sayısı, tamamlanan kategori sayısı, yineleyici (perseveratif) tepki sayısı, yineleyici hata sayısı, yineleyici olmayan hata sayısı, yineleyici hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanı, öğrenmeyi öğrenme puanı olmak üzere 13 ayrı puan hesaplanmaktadır (208).

Stroop Testi TBAG Formu

Stroop Renk ve Kelime Testi, ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiş ve yazında seçici dikkat ve tepki inhibisyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır (209).

Stroop etkisi, ifade ettiği renkten farklı bir renk kullanılarak basılmış olan uyuşmayan (örneğin mavi kelimesinin sarı renkle yazılmış olması) uyarıcıların renklerinin söylenmesinin gerektiği durumda ortaya çıkmakta ve otomatik temelli okuma tepkisinin renk söylemeye bozucu etki yaparak tepki süresinin uzamasını ifade etmektedir (210). Denekten ilk iki aşamada kartın üzerindeki kelimeleri okuması, son üç aşamada ise kelime ve şekillerin basımında kullanılan renkleri söylemesi istenir. Test sonucunda beş bölümden elde edilen tepki süreleri, hata ve düzeltme sayıları elde edilir (211). Renk ismi olan kelime renginin söylendiği bölüm süre puanından, şekil renginin söylendiği bölüm süre puanının çıkarılmasıyla Fark 3 puanı elde edilir ve bu puan bozucu etkinin (Stroop etkisi) belirlenmesinde önemlidir (212).

Çalışmada kullanılan Stroop Testi TBAG (Tübitak “Temel Bilimler Araştırma Grubu”) formuysa orijinal Stroop testiyle, Victoria formunun birleştirilmesinden oluşturulmuştur ve BİLNOT bataryasında yer almaktadır (206). Türk ilkökul çocuklarında standardizasyonu mevcuttur (212).

İz Sürme Testi A ve B Bölümleri (İST A, İST B)

İST, Reitan tarafından 1958’de geliştirilmiştir (213). Testin A bölümünde, düzensiz olarak yerleştirilmiş ve 1’ den 25’e kadar numaralandırılmış 25 daire içeren bir sayfa katılımcıya verilerek, katılımcıdan bu daireleri tek sürekli bir çizgiyle birleştirmesi istenmektedir. B bölümünde ise aynı sayfa üzerinde daireler içerisine 1’den 13 e kadar olan sayılar ve A’dan L’ye kadar olan harfler karışık olarak yerleştirilerek, katılımcıdan sayıdan başlanarak bir sayı bir harf olacak şekilde daireleri (1-A-2-B gibi) birleştirmesi istenmektedir (214). Bizim çalışmamızda, Türkçe alfabe esas alınarak ‘Ç’, ‘Ğ’ ve ‘İ’ harflerinin eklendiği Bölüm B test formu kullanılmıştır (215).

İST, görsel arama, tarama, işlem hızı, zihinsel esneklik ve yürütücü işlevlerle ilgili bilgi vermektedir (214). İST B bölümü performansının, çoğunlukla bilişsel esneklik, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, zihinden iz sürme ve kurulumu değiştirme gibi işlevleri değerlendirdiği belirtilmektedir (216).

Bu çalışmada her bölüm için elde edilen süreler ve hata puanları değerlendirilmeye alınmıştır. B bölümünün süresinin, A bölümünün süresine bölünmesiyle (B/A) ve B bölümü süresinden, A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi alınmaktadır.

California Sözel Öğrenme Testi –Çocuk Versiyonu (CSÖT-Ç)

Delis ve arkadaşları tarafından 1987 tarihinde yetişkinler için geliştirilen testin (217), 1994 yılında çocuk versiyonunun standardizasyonu yapılmıştır (218).

CSÖT-Ç, öğrenme süreci, zaman içinde öğrenmenin devamlılığı, kısa ve uzun süreli bellek, öğrenme stratejileri, depolama-geri getirme ve bozucu uyaranlara yatkınlığı değerlendirmektedir (219).

A listesinde her birisinden beşer tane olmak üzere giysi, oyuncak ve meyve kategorilerinden 15 sözcük seçilmiştir. Sözcükler birer saniyelik aralıklarla

okunmaktadır. İlk denemeden sonra mümkün olduğu kadar çok sayıda maddenin hatırlanması istenmekte ve benzer şekilde uygulama 5 kez yinelenmektedir. Beş tekrar sonrasında, ilk listeden farklı 15 maddeden oluşan B listesi okunarak sözcüklerin hatırlanması istenmektedir. Sonrasında A listesine dönülerek, hatırlatma yapmaksızın listede yer alan maddelerin tekrarlanması istenerek “kısa süreli hatırlama”, daha sonra kategoriler hatırlatılarak içlerinde yer alan maddelerin tekrarlanması istenerek “kısa süreli ipucuyla hatırlama” değerlendirilmektedir. Yaklaşık 20 dakikalık sözel olmayan testlerin uygulandığı bir aradan sonra listenin tekrarlanması ve ipucuyla hatırlanması istenerek “uzun süreli hatırlama” ve “uzun süreli ipucuyla hatırlama” değerlendirilmektedir. Testin sonunda 45 maddelik, içinde ilk listedeki sözcüklerinde yer aldığı liste okunarak, her sözcük okunduktan sonra katılımcının ilk listede yer alan maddeleri tanıması ve “evet” ya da “hayır” demesi istenmektedir. Bu şekilde kısa süreli bellek, uzun süreli bellek hakkında ve B listesinin hatırlanması otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilmeye (enterferans) yatkınlık hakkında bilgi vermektedir (220).

Bu çalışmada testin İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda Prof. Dr. Hakan Gürvit tarafından tercüme edilip kullanılmakta olan Türkçe formu uygulandı.

Çalışmamızda A listesi deneme 1, deneme 5 ve deneme 1-5 toplam doğru sayısı; B listesi doğru sayısı; kısa süreli serbest hatırlama ve ipucuyla hatırlama; uzun süreli serbest ve ipucuyla hatırlama; semantik kümelenme; ilk, orta ve son bölge hatırlama yüzdeleri; serbest, ipucuyla ve toplam perseverasyon sayıları; serbest, ipucuyla ve toplam karışım sayıları; tanıma doğruları, ayrımlanabilirlik ve cevap eğilimi puanları değerlendirmeye alındı.

Sözel Akıcılık Testi (SAT)

SAT, katılımcının geri getirme fonksiyonunu yansıtan belirli bir zaman için belirli bir kategoride kelime üretme becerisini ölçmektedir (221).

SAT, Newcombe tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir (222). Fonetik akıcılığın değerlendirildiği testin orijinalinde F, A, S harfleri kullanılmakta ve katılımcıdan bu harflerle başlayan (önce “F”, sonra “A” ve “S”; özel isim ve tekrar olmaksızın) mümkün olduğu kadar fazla kelime söylemesi istenmektedir. Her bir

harf için 60 saniye süre verilmektedir (223). Umaç (1997) tarafından yapılan ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S kelimeleri kullanılmıştır (224).

Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi:

Bu Test, 1941 yılında Rey tarafından geliştirilmiş (225), 1944 yılında Osterrieth tarafından standardize edilmiştir (226). ROKŞT, görsel mekansal yapılandırma ve görsel belleği değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (227).

Rey Karmaşık Şekil Testi, kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama uygulamaları olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Her üç kategorinin de puanlama sistemleri ayrıdır ve ayrı ayrı olarak puanlanır. Şekil, 18 puanlanabilir (2, 1, 0,5 veya 0 puan biçiminde) birimden oluşmaktadır. Birim doğru çizilmiş ve doğru yerleştirilmişse 2; yanlış çizilmiş fakat doğru yerleştirilmişse veya doğru çizilmiş fakat yanlış yerleştirilmişse 1; yanlış çizilmiş ve yanlış yerleştirilmiş fakat tanınabilir durumda ise 0.5; yanlış çizilmiş, yanlış yerleştirilmiş ve tanınmaz halde ise veya çizilmemişse 0 puan verilir. 18 birimden alınan puanların toplamı o bölüm için toplam puanı verir. Her bir bölümden alınabilecek en yüksek puan 36'dır. Tanıma puanlaması ise, büyük şeklin parçası olan hedef birimlerden (2, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 19, 20, 22 ve 24'üncü birimler) katılımcı tarafından gösterilmiş olanların toplamı tanıma doğru pozitif puanını verir. Büyük şeklin parçası olmayan birimlerden (1, 3, 4, 6, 10, 11,14, 16, 17, 18, 21 ve 23'üncü birimler) katılımcının gösterilmiş olanların toplamı tanıma yanlış pozitif puanını verir. 12 sayısından tanıma yanlış pozitif puanı çıkarılarak tanıma doğru negatif puanı bulunur. 12 sayısından tanıma doğru pozitif puanının çıkarılmasıyla ise tanıma yanlış negatif puanı elde edilir. Tanıma doğru pozitif puanı ile tanıma doğru negatif puanlarının toplamı ise tanıma toplam doğru puanını verir (227).

Testin, Türk toplumunda klinik uygulamalarda kullanımını sağlamak amacıyla normal yetişkin örnekleme (17-82 yaş) yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerine göre normatif değerleri belirlenmiştir (228).

Sally ve Anne Testi:

Yanlış inanç testi olarak, 1983 yılında Wimmer ve Perner tarafından okul öncesi ve okul çağı çocuklarında kullanmak amacıyla geliştirilmiş (229), Baron-Cohen ve ark. (1985) tarafından modifiye edilmiştir (168). Birinci düzey ZK testi olarak bilinen Sally ve Anne Testi'nde; katılımcının bir nesnenin durumundaki bir değişikliği, hikayedeki bir karakterin bildiğini, ama diğer kişinin bunu bilmediğini anlaması ve diğer kişinin eylemini bu ayrıma dayanarak öngörebilme becerisi değerlendirilmektedir (230).

Bu çalışmada, Sally ve Anne karakterlerinin adları, yaygın kullanıma sahip olmaları nedeni ile Selin ve Ece olarak değiştirilip, Türkiye'de kullanılması geçerli ve güvenilir olarak değerlendirilen formu kullanılmıştır (231).

İlk kartta, Selin ve Ece karakterleri, bir kutu ve bir sepet bulunmaktadır. İkinci kartta, Selin topunu sepetin içine koymaktadır. Üçüncü kartta Selin dışarı çıkmaktadır. Dördüncü kartta, Selin odadan ayrıldıktan sonra, Ece topu sepetten alıp kutunun içine koymakta ve odadan ayrılmaktadır. Beşinci kartta, Selin odaya geri dönüp topunu almak istemektedir. Katılımcıya, hikaye tamamlandıktan sonra, "Selin topunun nerede olduğunu düşünüyor?" (düşünce sorusu), "Selin topunu aramak için ilk önce nereye bakacak?" (davranış sorusu) ve "Top nerede" (kontrol sorusu) soruları yöneltilmekte ve cevapları kaydedilmektedir (231).

Bonibon (Smarties) Testi

Test, Hogrefe, Wimmer ve Perner tarafından (1986) geliştirilmiş (232), Girli ve ark. (2009) tarafından Türkçe'ye çevrilip geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Türkçe formunda, M&M ya da Smarties markalı şeker paketi yerine, Türkiye'de yaygın kullanımı olan Bonibon markalı şeker kutusu kullanılmıştır (231).

Beklenmedik İçerik testinde, testten önce içi boşaltılarak, içine kalem konan şeker kutusu katılımcıya gösterilerek "Bunun içinde ne var?" sorusu sorulur. Katılımcı soruyu yanıtladığında, kutu açılmakta fakat kutunun içinden şeker yerine kalem çıkmaktadır. Araştırmacı tarafından "Aaa kalem çıktı. Sen içinde ne olduğunu düşünmüştün? Peki aslında içinde ne varmış?" diyerek, kalemi kutunun içine koyarak kapağı kapatılır. Kutu tekrar katılımcıya gösterilerek, o sırada odada olmayan birinin adını söyleyerek "Bu kutuyu'a göstersek, içinde ne

var desek,..... ilk olarak ne der?” sorusu sorulur ve cevap kaydedilir (231).

Testi geçmek için deneğin esas olarak ikinci soruyu doğru cevaplama gerekmektedir (233).

Çukolata (Chocolate Bar) Testi:

Hogrefe ve Wimmer (1986) tarafından, birinci derece yanlış inanç testinin uyarlanması sonucunda geliştirilen ikinci düzey yanlış inanç testidir (234). İkinci düzey yanlış inanç testleri daha karışık olup katılımcının; hikayedeki kişinin diğer bir karakterin üçüncü bir kişi hakkındaki bilgisini dikkate alarak tahminde bulunma yetisini değerlendirmektedir (228).

Bu çalışmada, karakterlerin ismi Türkçe’de yaygın kullanılan Arda ve Ceren şeklinde değiştirilerek, Türkçe’ye çevrilip geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan formu kullanılmıştır. İçerisinde kutu ve çekmecenin olduğu pencereci bir odada Ceren ve Arda isimli iki çocuk bulunmaktadır. Arda’nın annesi odaya girerek Ardaya çikolata vermekte, Arda çikolatayı çekmeceye koyarak odadan çıkmaktadır. Arda odadan ayrıldıktan sonra, Ceren çikolatayı çekmecedan alıp kutunun içine koymakta ve bu sırada Arda pencereden gizlice odayı izlemektedir. Sonrasında, Arda tekrar odaya girmekte ve çikolatasını almak istemektedir. Araştırmacı tarafından katılımcıya, “Ceren, Arda’nın ilk nereye bakacağını düşünüyor?” şeklinde ikinci derece inanç sorusu ve “Arda ilk nereye bakacak?” şeklinde kontrol sorusu sorulur ve kaydedilir (231).

Dondurma Kamyonu (Ice-cream Truck) Testi

Perner ve Wimmer tarafından 1985 yılında geliştirilmiş, orijinal adı “Ice-Cream Van” olan ikinci derece yanlış inanç testidir (232).

Bu çalışmada, Türkçeye çevrilip geçerlilik ve güvenilirliği yapılan formu kullanılmıştır. Türkçe formunda karakter isimleri Meltem ve Can olarak belirlenmiş ve kilise yerine okul resmi kullanılmıştır. Meltem ve Can parkta yürürken dondurmacı ile karşılaşır. Can dondurma almak ister, ancak parası yoktur. Gidip dondurmacı ile konuşarak, dondurmacıdan bütün gün parkta olacağını öğrenir ve para almak için eve gider. Can ayrıldıktan sonra, dondurmacı fikrini değiştirir ve

Meltem'e okulun önüne gideceğini söyler. Can eve para almaya giderken yolda dondurmacı ile tekrar karşılaşır ve dondurmacı ona da okulun önüne gideceğini söyler. Meltem Can'ın evine gider ve Annesi Can'ın dondurma almak için evden çıktığını söyler. Araştırmacı tarafından katılımcıya, "Meltem Can'ın nereye gittiğini düşünür, parka mı okulun önüne mi?" ve "Can dondurma almak için nereye gitmiş?" şeklinde sorulur ve cevaplar kaydedilir (231).

Gözlerden Zihin Okuma Testi-Çocuk Versiyonu

İleri düzey zihin kuramı testlerinden olup, Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından (1997) geliştirilmiş (235), 2001 yılında 28 adet kadın ve erkek göz resmi içerecek şekilde Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından revize edilerek çocuklar için de kullanıma uygun versiyonu hazırlanmıştır. Yanıtlar 4 seçenektir (236).

Gözler testi, insanların sadece göz fotoğraflarına bakarak kişinin zihinsel durumu hakkında çıkarımda bulunmayı içermektedir. Ek olarak, yüz algılama ve duygu tanıma gibi işlevleri de kapsamaktadır. Bu test katılımcının kendisini diğerinin yerine ne kadar iyi koyabildiğini ve onların zihinsel durumlarını kavrayabildiğini test etmek amaçlı tasarlanmıştır (236).

Bu çalışmada, Testin Alev Girli tarafından Türkçeleştirilmiş formu kullanılmıştır (237).

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmanın verileri hazırlanan bir veri tabanı aracılığı ile Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (X^2) ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Gruplar arasında nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için Bağımsız gruplarda t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U test kullanıldı. Örneklem grubu, şizofreni tanılı hastaların çocukları ve birinci ve ikinci derece yakınlarında şizofreni tanısı olmayan çocuklar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Karşılaştırmalar bu iki grup arasında yapılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruplardaki Çocukların Sosyodemografik Özellikleri:

Çalışma grubu için davet edilen çocuklardan, mental retardasyon ve epilepsi tanısı olan birer çocuk ile halen psikostimulan tedavisi olan bir çocuk çalışmaya alınmadı. Kontrol grubundaki çocuklardan, biri testlere devam etmek istemediğini bildirdiği için, biriside testleri anlamakta belirgin güçlük yaşadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocuklar, yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından eşleştirilerek oluşturulmuştur. DSM IV-TR'e göre en az bir ebeveyninde şizofreni tanısı bulunan 30 çocuk ile ebeveyn ve birinci derecede akrabalarında psikotik ve duygudurum bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü olmayan 30 çocuktan oluşan toplam 60 katılımcı çalışmayı tamamladı. Çalışma grubuna alınan çocukların (n:30); annesinde şizofreni tanısı bulunanların oranı %33,3 (n:10) iken, babasında şizofreni tanısı bulunanların oranı %66,7 (n:20) olarak bulundu.

Yaş:

Çalışmaya alınan tüm çocukların yaş ortalaması $11,85 \pm 2,44$ yıl (8-16 yıl) olarak bulundu. Çalışma grubunun yaş ortalaması $11,86 \pm 2,70$ yıl (8-16 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $11,83 \pm 2,19$ yıl (8-16 yıl) olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.958$).

Cinsiyet:

Çalışmaya alınan tüm çocukların %28,3'ü (n:17) kız iken, %71,7'si (n:43) erkek cinsiyette idi. Çalışma grubunun %70'i (n:21) erkek, %30'u (n:9) kız iken, kontrol grubunu %73'ü (n:22) erkek, %27'si (n:8) kızdı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,500$).

Eğitim süresi:

Çalışmadaki tüm çocukların eğitim süresi ortalaması $5,78 \pm 2,34$ (2-10 yıl) yıldır. Çalışma grubunun eğitim süresi ortalaması $5,80 \pm 2,53$ yıl (2-10 yıl), kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması $5,76 \pm 2,17$ yıl (2-10 yıl) yıldır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,957$).

Okul başarısı:

Çalışmadaki çocukların tümüne bakıldığında aileleri tarafından okul başarısı iyi olarak tanımlananların oranı %90 (n: 54) iken, orta olarak tanımlananların oranı %10 (n:6) idi. Çalışma ve kontrol grubunda okul başarısını iyi ve orta olarak tanımlama oranı sırasıyla %90 (n:27) ve %10 (n:3) olarak bulundu. Gruplar arasında okul başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p=1,000).

Gruplardaki Çocukların Bedensel Hastalık Öyküsü:

Çalışmaya katılan çocukların tümüne bakıldığında, %25'inde (n:15) çeşitli bedensel hastalıklar tariflenirken, %75'inde (n:45) önemli bir bedensel hastalık tanımlanmadı.

Çalışma grubundaki çocukların %76,7'sinde (n:23) önemli bedensel bir hastalık tanımlanmazken, %3,33'ünde (n:1) akut romatizmal ateş, %10'unda (n:3) inguinal herni, %3,33'ünde (n:1) akciğer enfeksiyonu, %3,33'ünde (n:1) inguinal herni ve %3,33'ünde (n:1) ortopedik bir sorun nedeniyle operasyon öyküsünün olduğu saptandı. Kontrol grubundaki çocukların ise %73,3'ünde (n:22) önemli bedensel bir hastalık tanımlanmazken, %26,7'sinde çeşitli bedensel hastalıklar tanımlandı. Kontrol grubundaki çocuklardan, 6,7'sinde (n:2) adenoidektomi, %3,33'ünde (n:1) ortopedik sorun ve %3,33'ünde (n:1) hipospadias nedeniyle operasyon, %3,33'ünde (n:1) kardiyak üfürüm, %3,33'ünde kardiyak üfürüm ve adenoidektomi (n:1), %3,33'ünde (n:1) demir eksikliği anemisi ve % 3,33'ünde (n:1) vezikoureteral reflü öyküsü tanımlandı. Gruplar arasında bedensel hastalık öyküsü açısından anlamlı farklılık yoktu (p= 1,000).

Gruplardaki Çocukların Ailesine ait Özellikler

Anne ve babaların yaşı:

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin yaş ortalaması 37,16±5,80 yıl (28-50 yıl), babaların yaş ortalaması 40,18±5,26 yıl (32-56 yıl) olarak bulundu. Yalnız 1 çocuğun babası hayatta değildi.

Çalışma grubundaki çocukların annelerinin yaş ortalaması 36,70±05,84 yıl (30-50 yıl) iken, kontrol grubunun annelerinin yaş ortalaması 37,63±05,82 yıl (28-50 yıl)

bulundu. Gruplar arasında anne yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,538$).

Çalışma grubundaki çocukların babaların yaş ortalaması $40,13\pm 05,25$ yıl (32-53 yıl) iken, kontrol grubunun babalarının yaş ortalaması $40,24\pm 05,36$ yıl (32-56 yıl) bulundu. Gruplar arasında baba yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,938$). Grupların anne yaş ortalamaları Tablo-1’de, baba yaş ortalamaları Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Grupların anne yaş ortalamaları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Anne	$36,70\pm 05,84$	$37,63\pm 05,82$	$37,16\pm 5,80$	0,619	0,538

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır.

Tablo-2: Grupların baba yaş ortalamaları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:29)	Toplam (n:59)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Baba	$40,13\pm 05,25$	$40,24\pm 05,36$	$40,35\pm 5,37$	0,078	0,938

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır.

Anne ve Babaların Eğitim Süresi:

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin eğitim süresi ortalaması $6,66\pm 3,02$ yıl (5-15 yıl) iken, çalışma grubunda $5,5\pm 1,38$ yıl (5-11 yıl) ve kontrol grubunda $7,83\pm 3,72$ yıl (5-15 yıl) bulundu. Çalışma ile kontrol grubu arasında anne eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,003$).

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların babalarının eğitim süresi ortalaması $7,96\pm 3,33$ yıl (5-15 yıl) iken, çalışma grubunda $7,80\pm 3,57$ yıl (5-15 yıl) ve kontrol grubunda $8,13\pm 3,12$ yıl (5-15 yıl) bulundu. Çalışma ile kontrol grubu arasında baba

eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,701$). Grupların anne ve baba eğitim süreleri ortalamaları Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-3: Grupların anne eğitim süreleri ortalamaları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Anne	5,50±1,38	7,83 ±3,72	6,66±3,02	3,217	0,003**

* Bağımsız örneklemlerde t testi uygulanmıştır. ** $p<0.05$

Tablo-4: Grupların baba eğitim süreleri ortalamaları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:29)	Toplam (n:59)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Baba	7,80±3,57	8,13±3,07	7,96±3,30	,386	0,700

* Bağımsız örneklemlerde t testi uygulanmıştır.

Anne ve Babaların Mesleki Dağılımları:

Çalışmaya katılan çocukların tamamında annenin iş durumuna bakıldığında %41,7 (n:25) oranında işçi, %48,3 (n:29) oranında ev hanımı ve %10 (n:6) oranında memur olduğu görüldü. Çalışma grubundaki çocukların annelerinde aktif çalışma oranı %36,7 (n:11) iken, kontrol grubunda %66,6 (n:20) olarak bulundu. Çalışma grubunda ki çocukların annelerinin iş durumu incelendiğinde %46,7 (n:14) oranında işçi, %33,3 (n:10) oranında ev hanımı ve %20 (n:6) oranında memur, kontrol grubunda ise %36,7 (n:11) oranında işçi ve %63,3 (n:19) oranında ev hanımı idi. Gruplar arasında annenin çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,020$).

Çalışmaya katılan çocukların tamamında babaların iş durumuna bakıldığında %45,7’sinin (n:27) işçi, %8,5’inin (n:5) esnaf, %13,6’sının (n:8) malulen emekli, %15,2’inin (n:9) memur ve %17’sinin (n:10) işsiz olduğu görüldü. Çalışma grubundaki çocukların babalarının iş durumu %36,7’sinin (n:11) işçi, %26,7’sinin (n:8) malulen emekli, %3,3’ünün (n:1) memur ve %33,3’ünün (n:10) işsiz, kontrol

grubunda ise %48,3'ünün (n:14) işçi, %17,2'sinin (n:5) esnaf, %6,9'unun (n:2) emekli ve %27,6'sının (n:8) memur olduğu görüldü. Kontrol grubundaki 1 çocuğun babası hayatta değildi.

Çalışma grubundaki çocukların babalarında aktif çalışma oranı %40 (n:12) iken, kontrol grubunda %93,1 (n:27) olarak bulundu. Gruplar arasında babanın çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001).

Ailede Ruhsal ve Bedensel Hastalık Öyküsü:

Çalışma grubunda birinci ve ikinci derece akrabasında şizofreni dışında ruhsal hastalık öyküsü tanımlanan çocukların oranı %16,6 (n:5) iken, kontrol grubunda bu oran %50 (n:15) olarak bulundu. Çalışma grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının; %3,33'ünde primer enürezis nokturna (PEN) (n:1), %3,33'ünde PEN ve ÖF (n:1), 6,67'sinde sekonder enürezis nokturna (SEN) ve özgül fobi (ÖF) (n:2), %3,33'ünde major depresif bozukluk (n:1) saptandı. Kontrol grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının, %20'sinde major depresif bozukluk (n:6), 13,33'ünde PEN (n:4), 6,67'sinde artikülasyon bozukluğu (n:2), %3,33'ünde anksiyete bozukluğu (n:1), %3,33'ünde mental retardasyon (n:1) ve %3,33'ünde alkol bağımlılığı (n:1) öyküsü tanımlandı. Kontrol grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının, çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla şizofreni harici ruhsal bozukluk öyküsüne sahip olduğu bulundu (p=0,013).

Çalışma grubunda birinci ve ikinci derece akrabasında bedensel hastalık öyküsü tanımlanan çocukların oranı %6,7 (n:2) iken, kontrol grubunda bu oran %13,3 (n:4) idi. Çalışma grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının; %6,7'sinde hipertansiyon (n:2) tanımlanırken, kontrol grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının; %6,7'sinde serebrovasküler hastalık (SVH) (n:2), %3,33'ünde SVH ve hiperkolesterolemi (n:1) ve %3,33'ünde (n:1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanımlandı.

Gruplar arasında birinci ve ikinci derece akrabasında bedensel hastalık görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,389).

Aile yapısı:

Tüm çocukların ebeveynleri ile yaşama durumu değerlendirildiğinde, tek ebeveynle yaşama oranı %18,3 (n:11) olarak bulundu. Çalışma grubundaki çocuklarda tek ebeveynle yaşama oranı %30 (n:9) iken, kontrol grubundaki çocuklarda tek ebeveynle yaşama oranı %6,7 (n:2) bulundu. Gruplar arasında ebeveynle yaşama oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,042).

Evde yaşayan kişi sayısına bakıldığında çalışma grubunda ortalama 4,10±1,12 (2-6 kişi) kişi iken, kontrol grubunda ortalama 4,20±0,66 (3-5 kişi) kişi saptandı. Gruplar arasında evde yaşayan kişi sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,677).

Çalışma grubundaki çocukların ortalama kardeş sayısı 2,06±0,90 (1-4 kişi) olduğu, kontrol grubunda ise ortalama kardeş sayısının 2,16±0,59 (1-3 kişi) olduğu bulundu. Gruplar arasında kardeş sayıları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,615).

Gruplardaki Çocukların Doğum Öncesi Dönemine ait Veriler:

Çalışmaya alınan tüm çocukların anne gebelik yaşı ortalaması 24,45±5,23 yıl (17-36 yıl) idi. Çalışma grubunda anne gebelik yaş ortalaması 23,96±5,20 yıl (17-36 yıl), kontrol grubundaki çocukların anne gebelik yaşı ortalaması 24,93±5,29 yıl (17-36 yıl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anne gebelik yaşı ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,479).

Tüm çocuklarda gebelik şekline bakıldığında %78,33'ünün (n:47) istenen ve planlanan, %18,33'ünün (n:11) istenen ama planlanmayan ve %3,33'ünün (n:2) istenmeyen gebelik sonucu doğduğu saptandı. Çalışma grubundaki çocukların %83,33'ünün (n:25) istenen ve planlanan, %13,33'ünün (n:4) istenen ama planlanmayan ve %3,33'ünün (n:1) istenmeyen gebelik, kontrol grubunda ise %73,33'ünün (n:22) istenen ve planlanan, %23,33'ünün (n:7) istenen ama planlanmayan ve %3,33'ünün (n:1) istenmeyen gebelik sonucu doğduğu saptandı. Gruplar arasında gebelik şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,604).

Çalışmaya katılan çocuklarda, annenin gebelik sürecindeki doktor izlemi incelendiğinde, %85'inin (n:51) düzenli, %13,3'ünün (n:8) düzensiz ve yetersiz izleminin olduğu, %1,7'sinin (n:1) ise hiç izlemi olmadığı saptandı. Çalışma grubundaki çocukların annelerinin gebelik takibinin %86,7'sinin (n:26) düzenli, %10'unun (n:3) düzensiz ve yetersiz, %3,3'ünün (n:1) hiç doktor izlemi olmadığı, kontrol grubunda ise %83,3'ünün (n:25) düzenli, %16,7'sinin (n:5) düzensiz ve yetersiz gebelik izlemi olduğu görüldü. Gruplar arasında annenin gebelik izlemi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,468).

Çalışmaya katılan tüm çocuklarda prenatal dönemde sorun yaşama oranı %18,33 (n:11) bulundu. Prenatal dönemde sorun yaşama oranı çalışma grubunda %20 (n:6), kontrol grubunda %16,66 (n:5) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında prenatal dönemde sorun yaşama açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,500).

Grublardaki Çocukların Doğumuna İlişkin Veriler:

Çalışmaya katılan çocukların doğum zamanına bakıldığında %88,3'ünün (n:53) miad, %10'nun (n:6) preterm ve %1,7'sinin (n:1) postterm olduğu görüldü. Çalışma grubundaki çocukların doğum zamanı incelendiğinde %83,3'ünün (n:25) miad, %13,4'ünün (n:4) preterm ve %3,3'ünün (n:1) postterm, kontrol grubunda ise %93,3'ünün (n:28) miad, %6,7'sinin (n:2) preterm olduğu saptandı. Gruplar arasında doğum zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,306).

Tüm gruplardaki çocukların doğum şekli incelendiğinde %71,7'sinin (n:43) normal spontan vajinal yolla (nsvy), %28,3'ünün (n:17) sezeryan-sectio (c/s) ile doğduğu görüldü. Çalışma grubunda ki çocukların %73,3'ünün (n:22) nsvy ve %26,7'sinin (n:8) c/s, kontrol grubunda ise %70'inin (n:21) nsvy ve %30'unun (n:9) c/s ile doğduğu saptandı. Gruplar arasında doğum şekli açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,500).

Tüm çocukların doğum yerleri incelendiğinde %93,3'ünün (n:56) hastanede, %6,7'sinin (n:4) evde doğduğu görüldü. Çalışma grubundaki çocukların doğum yerleri %93,3'ünün (n:28) hastane ve %6,7'sinin (n:2) evde; kontrol grubundaki çocukların doğum yerleri %93,3'ünün (n:28) hastane ve %6,7'sinin (n:2) evde olmak üzere benzerdi. Gruplar arasında doğumun gerçekleştiği yerler açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,694).

Çalışma grubundaki çocukların ortalama doğum ağırlığı 3007,69±588,67 gram (2000-4300 gram) iken, kontrol grubunda ortalama 3153,70±656,75 gr (1800-4300 gram) gramdı. Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,399).

Çalışmadaki tüm çocukların, %11,7'sinde (n:7) doğum komplikasyonu tanımlanırken, %88,3'ünde (n:53) herhangi bir komplikasyon tanımlanmadı. Çalışma grubundaki çocukların %6,7'sinde (n:2) doğum komplikasyonu yaşadığı belirtilirken, %93,3'ünde (n:28) tanımlanmadı. Kontrol grubunda ise çocukların %16,7'sinde (n:5) doğum komplikasyonu tanımlanırken, %83,3'ünde (n:25) tanımlanmadı. Gruplar arasında doğum komplikasyonu yaşama açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,212).

Gruplardaki Çocukların Doğum Sonrası Dönemine İlişkin Veriler:

Çalışma grubundaki çocukların %83,3'ünde (n:25) doğum sonrası dönemde sorun tanımlanmazken, % 16,7'sinde (n:5) tıbbi sorun tanımlandı. Kontrol grubundaki çocukların %83,3'ünde (n:25) doğum sonrası dönemde sorun tanımlanmazken, % 16,7'sinde (n:5) tıbbi sorun tanımlandı. Gruplar arasında postnatal dönemde sorun yaşama açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,635).

Gruplardaki Çocukların Gelişim Öyküsüne İlişkin Veriler:

Çalışma grubunda tanımlanan gelişim öyküsüne ilişkin ortalama verilere bakıldığında, emekleme 8,89±2,92 ay (7-18 ay), yürüme 13,23±3,44 ay (9-24 ay), tek kelime kullanma 13,56±2,94 ay (9-24 ay), tuvalet eğitimini kazanma 25,50±5,06 ay (18-36 ay) idi. Kontrol grubunda ise, emekleme 8,52±1,63 ay (6-13 ay), yürüme 12,43±1,59 ay (10-18 ay), tek kelime kullanma 12,13±2,76 ay (8-24 ay), tuvalet eğitimini kazanma 23,80±6,08 ay (14-36 ay) olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında, emekleme (p=0,818), yürüme (p=0,672), tek kelime kullanma (p=0,775) ve tuvalet eğitimini (p=0,166) kazanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubundaki çocuklarda tanımlanan cümle kurma süresi ortalama 21,38±4,08 ay (18-30 ay) iken, kontrol grubunda ise ortalama 18,66±3,98 ay (12-30 ay) olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grupları arasında cümle kurma süresi

ortalaması açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,010). Gruplarda tanımlanan ortalama cümle kurma süreleri Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Gruplarda tanımlanan ortalama cümle kurma süreleri

	Çalışma	Kontrol	Toplam	Z	p değeri*
	(n:24)	(n:29)	(n:53)		
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Cümle Kurma	21,38±4,08	18,66±3,98	19,89±2,89	-2,585	0,010

*Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Çalışma grubundaki çocukların ortalama anne sütü alma süresi 11,65±8,55 ay (0-30 ay) iken, kontrol grubunda ise ortalama 15,96±7,93 ay (0-30 ay) bulundu. Gruplar arasında ortalama anne sütü alma süresi açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,54).

Gruplarda Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) Sonuçları

Çalışma grubundaki çocuklarda ÇDŞG-ŞY-T'ye göre geçmiş tanılar değerlendirildiğinde, %50'sinde (n:15) herhangi bir ruhsal tanı saptanmazken, %10'unda primer enürezis nokturna (PEN) (n:3), %3,33'ünde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (n:1), %3,33'ünde PEN, DEHB ve özgül fobi (ÖF) (n:1), %3,33'ünde PEN ve ÖF(n:1), %3,33'ünde PEN ve geçici motor tik bozukluğu (GMTB) (n:1), %3,33'ünde DEHB ve ÖF (n:1), %10'unda ÖF (n:3), %3,33'ünde ÖF ve enkoprezis (n:1), %6,7'sinde sekonder enürezis nokturna (SEN) (n:2) ve %3,33'ünde sosyal fobi (SF) (n:1) tanımlandı.

Kontrol grubundaki çocuklarda ÇDŞG-ŞY-T'ye göre geçmiş tanılar değerlendirildiğinde, %60'ında (n:18) herhangi bir ruhsal tanı saptanmazken, %10'unda PEN (n:3), %3,3'ünde PEN ve DEHB (n:1), %3,3'ünde DEHB (n:1), %6,7'sinde ÖF (n:2), %6,7'sinde (n:2) SF, %3,3'ünde PEN ve SF (n:1) ve %6,7'sinde (n:2) GMTB saptandı.

Çalışma grubundaki çocuklarda geçmiş ruhsal psikopatoloji oranı %50 (n:15) iken, kontrol grubunda % 40 (n:12) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında geçmiş ruhsal psikopatoloji oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,604). Gruplardaki, ÇDŞG-ŞY-T'ye göre geçmişteki tanı dağılımları Tablo-6'da, geçmiş tanı oranları ise Tablo-7'de belirtilmiştir.

Tablo-6: Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan geçmiş tanı dağılımları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)	
	n	%	n	%	n	%
Yok	15	50	18	60	33	55
DEHB*	1	3,33	1	3,33	2	3,33
PEN** ve DEHB	-	-	1	3,33	1	1,66
ÖF***	3	10	2	6,66	5	8,33
PEN, DEHB, ÖF	1	3,33	-	-	1	1,66
DEHB ve ÖF	1	3,33	-	-	1	1,66
Sosyal Fobi	1	3,33	2	6,66	3	5
Sosyal Fobi ve PEN	-	-	1	3,33	1	1,66
PEN	3	10	3	10	6	10
PEN ve ÖF	1	3,33	-	-	1	1,66
SEN	2	6,66	-	-	2	3,33
ÖF ve Enkoprezis	1	3,33	-	-	1	1,66
GMTB****	-	-	2	6,66	2	3,33
PEN ve GMTB	1	3,33	-	-	1	1,66

*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu **Primer Enürezis Nokturna ***Özgül Fobi ****Geçici Motor Tik Bozukluğu

Tablo-7: Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan geçmiş tanı oranları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)		X ²	p değeri*
	n	%	N	%	n	%		
Yok	15	50	18	60	33	55	0,606	0,604
Var	15	50	12	40	27	45		
Toplam	30	100	30	100	60	100		

*Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Çalışma grubundaki çocuklarda ÇDŞG-ŞY-T'ye göre çalışma esnasındaki tanılar değerlendirildiğinde, %60'ında (n:18) herhangi bir ruhsal tanı saptanmazken, %6,7'sinde PEN (n:2), %3,33'ünde DEHB (n:1), %3,33'ünde PEN ve ÖF (n:1), %6,7'sinde DEHB ve ÖF (n:2), 13,3'ünde ÖF (n:4), %3,33'ünde SEN (n:1) ve %3,33'ünde SF (n:1) tanıları bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuklarda ÇDŞG-ŞY-T'ye göre çalışma esnasındaki tanılar değerlendirildiğinde, %66,7'sinde (n:20) herhangi bir ruhsal tanı saptanmazken, %13,3'ünde PEN (n:4), %3,33'ünde DEHB ve PEN (n:1), %3,33'ünde DEHB (n:1), %6,7'sinde (n:2) SF ve %6,7'sinde (n:2) ÖF tanıları saptanmıştır.

Çalışma grubundaki çocuklarda çalışma esnasındaki ruhsal psikopatoloji oranı %40 (n:12) iken, kontrol grubunda % 33,33 (n:10) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında çalışma esnasındaki ruhsal psikopatoloji varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,789). Gruplardaki, ÇDŞG-ŞY-T'ye göre çalışma esnasındaki tanı dağılımları Tablo-8'te, çalışma esnasındaki tanı oranları ise Tablo-9'da belirtilmiştir.

Tablo-8: Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan çalışma esnasındaki tanı dağılımları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)	
	n	%	n	%	n	%
Yok	18	60	20	66,7	38	63,33
DEHB*	1	3,33	1	3,33	2	3,33
DEHB ve ÖF**	2	6,66	-	-	2	3,33
DEHB ve PEN	-	-	1	3,33	1	1,66
Özgül Fobi	4	13,33	2	6,66	6	10
Sosyal Fobi	1	3,33	2	6,66	3	5
PEN***	2	6,66	4	13,33	6	10
PEN ve ÖF	1	3,33	-	-	1	1,66
SEN	1	3,33	-	-	1	1,66

*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ** Özgül Fobi *** Primer Enürezis Nokturna

Tablo-9: Gruplardaki ÇDŞG – ŞY-T ile saptanan çalışma esnasındaki tanı oranları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)		X ²	p değeri*
	n	%	N	%	n	%		
Yok	18	60	20	66,6	38	63,3	0,287	0,789
Var	12	40	10	33,3	22	36,6		
Toplam	30	100	30	100	60	100		

*Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Nöropsikolojik Test Sonuçları

Gruplara ait WISC-R Test Sonuçları:

WISC-R sonucunda, ortalama Sözel Zeka Bölümü (ZB) puan ortalaması çalışma grubunda 95,56±14,4 (67-123 puan) iken, kontrol grubunda 99,63±13,35 (69-122 puan) bulundu. Gruplar arasında WISC-R'in Sözel ZB puan ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0, 262).

Çalışma grubunda ortalama performans ZB puan ortalaması 101,53±14,30 (73-130 puan) bulunurken, kontrol grubunda 106,90±13,10 (84-128 puan) idi. Grupları arasında WISC-R'in Performans ZB puan ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0,135).

Toplam Zeka Bölümü puanı ortalaması, çalışma grubunda 98,26±14,60 (71-125 puan), kontrol grubunda ise 103,93±13,27 (74-124 puan) olarak saptandı. Gruplar arasında WISC-R'in Toplam ZB puanı ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0,121). Çalışma ve kontrol grupları arasında WISC-R alt test puanları açısından DA anlamlı farklılık saptanmadı.

Grupların, WÇZÖ-R sözel ZB, performans ZB ve Toplam ZB ortalama puanları Tablo-10'da, çalışma ve kontrol gruplarındaki çocukların WISC-R alt test puanları Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-10: Çalışma ve kontrol gruplarının WÇZÖ-R Sözel Zeka Bölümü (ZB), Performans ZB ve Toplam ZB ortalama puanları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Sözel ZB	95,56±14,41	99,63±13,35	97,60±13,93	1,133	0,262
Performans ZB	101,53±14,30	106,90±13,10	104,21±13,86	1,515	0,135
Toplam ZB	98,26±14,60	103,93±13,27	101,10±14,12	1,573	0,121

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır.

Tablo-11: Çalışma ve kontrol Gruplarının WSC-R'm alt testlerinden aldıkları ortalama puanlar

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Sayı Dizisi	7,43±2,48	8,53±2,62	7,98±2,59	1,667	0,101
Küplerle Desen	11,06±3,20	11,3±2,56	11,21±2,88	0,400	0,690
Benzerlikler	11,03±2,45	12,06±2,87	11,55±2,70	1,496	0,140
Sözcük Dağarcığı	8,06±3,10	8,43±2,48	8,25±2,79	0,505	0,616
Aritmetik	10,93±3,20	11,83±3,07	11,38±3,14	1,110	0,272
Yargılama	9,60±2,62	9,46±2,35	9,53±2,47	-0,207	0,837
Resim Tamamlama	10,0±2,97	11,26±2,63	10,63±2,85	1,746	0,086
Resim Düzenleme	8,80±2,75	9,03±2,78	8,91±2,75	0,326	0,746
Parça Birleştirme	10,6±3,12	11,8±2,46	11,23±2,84	1,560	0,124
Şifre	10,73±2,61	11,83±3,07	11,28±2,55	1,691	0,096

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET) Sonuçları:

Çalışma ve kontrol grubu arasında WKET alt parametre puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunun WKET alt parametre puanlarının karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo-12: Çalışma ve kontrol gruplarının WKET alt parametre puanlarının ortalaması

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
WKET1	114,46±18,60	114,06±16,7	114,26±17,52	-0,088	0,930
WKET2	43,76±22,53	41,46±18,37	42,61±20,41	-0,433	0,666
WKET3	70,70±11,37	72,00±9,94	71,35±10,60	0,471	0,6391
WKET4	4,40±1,56	4,86±1,33	4,63±1,46	1,243	0,219
WKET5	15,23±16,04	10,56±11,63	12,90±14,09	-1,289	0,202
WKET6	12,40±12,46	9,23±9,12	10,81±10,94	-1,123	0,266
WKET7	31,26±17,71	31,63±10,37	31,45±14,39	0,098	0,922
WKET8	9,75±9,75	9,25±11,05	9,50±10,34	-0,186	0,853
WKET9	17,80±15,57	16,66±9,18	17,23±12,69	-0,343	0,733
WKET10	57,46±14,61	61,60±11,58	59,53±13,24	1,214	0,230
WKET11	52,67±18,85	55,25±14,42	53,96±16,69	0,596	0,533
WKET12	0,86±0,97	0,80±1,03	0,83±0,99	-0,258	0,798
WKET13	-4,91±6,06	-1,96±4,93	-3,84±5,65	1,972	0,054

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır.

WKET1: Toplam tepki sayısı, WKET2: Toplam yanlış sayısı, WKET3: Toplam doğru sayısı, WKET4: Tamamlanan kategori sayısı, WKET5: Toplam perseveratif tepki sayısı, WKET6: Toplam perseveratif hata sayısı, WKET7: Toplam perseveratif olmayan hata sayısı, WKET8: Perseveratif hata yüzdesi, WKET9: İlk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, WKET10: Kavramsal düzey tepki sayısı, WKET11: Kavramsal düzey tepki yüzdesi, WKET12: Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, WKET13: Öğrenmeyi öğrenme puanı

Gruplara ait Stroop Testi TBAG Formu Sonuçları:

Çalışmamızda 1. Kart okuma süresi, çalışma grubunda ortalama 12,48±3,62 saniye (s) (8-20 s) iken, kontrol grubunda ortalama 11,30±2,44 s (7-19,5 s) bulundu. Gruplar arasında ortalama 1. Kart okuma süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,144).

Her iki grupta 1. Kart okuma sırasında hiç hata yapılmadı. Çalışma grubunda 1. Kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı 0,10±0,30 iken (0-1 düzeltme), kontrol grubunda 0±0 idi. Gruplar arasında ortalama 1. Kart okuma süresi sırasında yapılan ortalama düzeltme sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,083).

Çalışma grubunda ortalama 2. kart okuma süresi 13,35±3,38 s (8-21 s) iken, kontrol grubunda 11,88±2,29 s (8-18) bulundu. Gruplar arasında ortalama 2. kart okuma süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,055).

Her iki grupta 2. kart okuma sırasında hiç hata yapılmadı. Çalışma grubunda 2. Kart okuma sırasında yapılan düzeltme sayısı ortalama 0,43±0,72 (0-3 düzeltme) iken, kontrol grubunda 0±0 bulundu. 2. Kartın okunması sırasında yapılan düzeltme sayısında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003).

Çalışmamızda 3. Kart okuma süresi, çalışma grubunda ortalama 17,53±6,54 s (11-35 s) iken, kontrol grubunda ortalama 17,13±4,34 s (9,5-29 s) bulundu. Gruplar arasında ortalama 3. Kart okuma süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,781).

Çalışma grubunda 3. kart okuma sırasında yapılan ortalama hata sayısı 0,06±0,36 (0-2 hata) iken, kontrol grubunda 0±0 idi. 3. Kartın okunması sırasında yapılan ortalama hata sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,326).

Çalışma grubunda 3. kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı 1,03±1,09 (0-4 düzeltme) iken, kontrol grubunda 0,86±0,89 (0-4 düzeltme) olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında 3. kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,523).

Çalışmamızda 4. kart okuma süresi, çalışma grubunda ortalama 26,63±10,44 s (14-53,5 s) iken, kontrol grubunda ortalama 23,90±8,77 s (12-49 s) idi. Gruplar

arasında ortalama 4. kart okuma süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,277$).

Çalışma grubunda 4. kart okuma sırasında yapılan ortalama hata sayısı $0,10\pm0,30$ (0-1 hata) iken, kontrol grubunda $0,03\pm0,18$ (0-1 hata) bulundu. 4. kartın okunması sırasında yapılan ortalama hata sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,310$).

Çalışma grubunda 4. kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı $1,43\pm1,47$ (0-6 hata) iken, kontrol grubunda $0,96\pm0,88$ (0-3 hata) olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında 4. kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,145$).

Çalışmada 5. kart okuma süresi, çalışma grubunda ortalama $38,08\pm17,86$ s (13-92 s) iken, kontrol grubunda ortalama $32,58\pm9,82$ s (16,5-58 s) idi. Gruplar arasında ortalama 5. kart okuma süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,146$).

Çalışma grubunda 5. Kart okuma sırasında yapılan düzeltme ve hata sayıları ortalamaması sırasıyla $0,66\pm0,10$ (0-7 düzeltme) ve $2,93\pm1,73$ (0-3 hata), kontrol grubunda ise ortalama $0,10\pm0,30$ (0-4 düzeltme) ve $1,73\pm1,14$ (0-1 hata) olarak bulundu. 5. Kart okuma sırasında yapılan düzeltme ve hata sayıları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,008$). Çalışma grubunda fark 3 puanı ortalama $20,45\pm13,22$ (2-61) iken, kontrol grubunda $15,61\pm6,58$ (7-33) olarak bulundu. Gruplar arasında fark 3 puanı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,080$). Gruplardaki Stroop Testi TBAG Formu puanlarının ortalaması Tablo-8’de özetlenmiştir.

Tablo-13: Gruplardaki Stroop Testi TBAG Formu puanlarının ortalaması

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Stroop-1S	12,48±3,62	11,30±2,44	11,89±3,12	-1,483	0,144
Stroop-1D	0,10±0,30	0±0	0,05±0,219	-1,795	0,083
Stroop -2S	13,35±3,38	11,88±2,29	12,61±2,96	-1,963	0,055

* Bağımsız örneklemelerde t testi uygulanmıştır. ** $p<0,05$

Tablo-13: Gruplardaki Stroop Testi TBAG Formu puanlarının ortalaması (Devam)

Stroop -2D	0,43±0,72	0±0	0,21±0,55	-3,261	0,003**
Stroop -3S	17,53±6,54	17,13±4,34	17,33±5,50	-0,279	0,781
Stroop -3H	0,06±0,36	0±0	0,03±0,25	-1,000	0,781
Stroop -3D	1,03±1,09	0,86±0,89	0,95±0,99	-0,643	0,523
Stroop -4S	26,63±10,44	23,90±8,77	25,26±9,66	-1,097	0,277
Stroop -4H	0,10±0,30	0,03±0,18	0,06±0,25	-1,027	0,310
Stroop -4D	1,43±1,47	0,96±0,88	1,20±1,23	-1,481	0,145
Stroop -5S	38,08±17,86	32,58±9,82	35,33±14,55	-1,478	0,146
Stroop -5H	0,66±1,06	0,10±0,30	0,38±0,82	-2,811	0,008**
Stroop -5D	2,93±1,77	1,73±1,14	2,33±1,60	-3,108	0,003**
Fark3-P	20,45±13,22	15,61±6,58	18,03±10,64	-1,792	0,080

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır. **p<0.05

Stroop -1S: Stroop testi-1. bölüm-süre, Stroop -1D: Stroop testi-1. bölüm-düzeltilme sayısı, Stroop -2S: Stroop testi-2. bölüm-süre, Stroop -2D: Stroop testi-2. bölüm-düzeltilme sayısı, Stroop -3S: Stroop testi-3.bölüm-süre, Stroop -3H: Stroop testi-3. bölüm-hata sayısı, Stroop -3D: Stroop testi-3. bölüm-düzeltilme sayısı, Stroop -4S: Stroop testi-4. bölüm-süre, Stroop -4H: Stroop testi-4. bölüm-hata sayısı, Stroop -4D: Stroop testi-4. bölüm düzeltilme sayısı, Stroop -5S: Stroop testi-5. bölüm-süre, Stroop -5H: Stroop testi-5. bölüm-hata sayısı, Stroop -5D: Stroop testi-5. bölüm-düzeltilme sayısı, Fark3-P: Stroop testi 5. Bölüm süresi - Stroop testi 3.bölüm süresi

Gruplara ait Sözel Akıcılık Test (SAT) Sonuçları:

Sözel akıcılık testinde toplam söylenen kelime sayısı t-test ile değerlendirildiğinde, çalışma grubunda ortalama 23,40±8,72 (5-45 kelime) bulunurken, kontrol grubunda ortalama 25,63±9,69 (7-51 kelime) idi. Çalışma ile kontrol grubu arasında söylenen toplam kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,352).

Bir dakikada “K” harfi ile başlayacak şekilde söylenen kelime sayısı, çalışma grubunda ortalama 8,9±4,08 (2-18 kelime) iken, kontrol grubunda 9,8±4,14 (3-18 kelime) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,401).

Bir dakikada “A” harfi ile başlayacak şekilde söylenen kelime sayısı, çalışma grubunda ortalama $7,26 \pm 3,02$ (1-15 kelime) iken, kontrol grubunda $7,40 \pm 3,09$ (1-15 kelime) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,867$).

Bir dakikada “S” harfi ile başlayacak şekilde söylenen kelime sayısı, çalışma grubunda ortalama $7,23 \pm 2,86$ (2-13 kelime) iken, kontrol grubunda $8,43 \pm 3,28$ (2-18 kelime) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,137$).

SAT tekrar sayısı çalışma grubunda ortalama $0,26 \pm 0,52$ bulunurken, kontrol grubunda ortalama $0,13 \pm 0,43$ tekrar bulundu. Çalışma ile kontrol grubu arasında yapılan tekrar sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,286$).

Tablo-14: Grupların Sözel Akıcılık Testlerinden aldıkları ortalama puanlar (toplam kelime sayıları)

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
K	8,90±4,08	9,8±4,14	9,35±4,10	0,846	0,401
A	7,26±3,02	7,40±3,09	7,33±3,03	0,169	0,867
S	7,23±2,86	8,43±3,28	7,83±3,11	1,508	0,137
TKS	23,40±8,72	25,63±9,69	24,51±9,21	-1,077	0,352
TTS	0,260±0,52	0,13±0,43	0,20±0,48	0,938	0,286

* Bağımsız örneklemelerde t testi uygulanmıştır.

Gruplara ait İz Sürme Testi (İST) Sonuçları:

İST analizinde, çalışma grubunda A kısmını tamamlama süreleri ortalama $42,53 \pm 18,25$ s (18-88 s), kontrol grubunun ortalama $39,30 \pm 15,42$ s (20-79 s) olarak bulundu. B kısmını tamamlama süreleri ise çalışma grubunda ortalama $89,66 \pm 43,26$ s (35-224 s), kontrol grubunda ortalama $74,96 \pm 31,92$ s (34-164 s) idi. Gruplar arasında

A ve B kısmını ortalama tamamlama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,462$ ve $p=0,140$).

İST A bölümündeki hata puanları çalışma grubunda ortalama $0,13\pm0,34$ (0-1 hata) iken, kontrol grubunda ortalama $0,03\pm0,18$ (0-1 hata) saptandı. İST A bölümündeki hata puanları ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p=0,168$).

İST B bölümündeki hata puanları çalışma grubunda ortalama $1,5\pm1,45$ (0-5 hata) iken, kontrol grubunda ortalama $0,70\pm0,95$ (0-3 hata) saptandı. İST B bölümündeki hata puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,015$).

İST'deki toplam hata puanları çalışma grubunda ortalama $1,6\pm1,49$ (0-5 hata) iken, kontrol grubunda ortalama $0,73\pm0,98$ (0-3 hata) saptandı. İST toplam hata puanları ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$).

İST B bölümü tamamlama süresinin A bölümü tamamlama süresine oranı (B/A) incelendiğinde, çalışma grubunda $1,70\pm0,87$ (1-5) iken, kontrol grubunda $1,95\pm0,51$ (1-3) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,182$).

İST B bölümü tamamlama süresinden A bölümü tamamlama süresinin çıkarılmasıyla hesaplanan B-A sayısı, çalışma grubunda ortalama $46,76\pm33,08$ (4-146) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda $35,66\pm23,70$ (4-109) idi. Gruplar arasında B-A sayısı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,141$). Grupların İST sonuçlarının ortalama puanları Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Çalışma ve kontrol gruplarının İz Sürme Testi'nden (İST) aldıkları ortalama puanlar

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
İST-A	42,53±18,25	39,30±15,42	40,91±16,83	-0,741	0,462
İST-B	89,66±43,26	74,96±31,92	82,31±38,42	-1,497	0,140
B-A	46,76±33,08	35,66±23,70	41,21±29,07	-1,494	0,141

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır. ** $p<0,05$

Tablo-15: Çalışma ve kontrol gruplarının İz Sürme Testi'nden (İST) aldıkları ortalama puanlar (Devam)

B/A	1,70±0,87	1,95±0,51	1,82±0,72	1,355	0,182
İST-A Hata	0,13±0,34	0,03±0,18	0,08±0,27	-1,401	0,168
İST-B Hata	1,50±1,45	0,70±0,95	1,10±1,28	-2,518	0,015**
İST-Toplam Hata	1,60±1,49	0,73±0,98	1,16±1,32	-2,650	0,011**

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır. **p<0.05

İST-A: İz Sürme Testi A bölümü tamamlama süresi, İST-B: İz Sürme Testi B bölümü tamamlama süresi,
İST-A Hata: İz Sürme Testi A bölümü toplam hata sayısı, İST-B Hata: İz Sürme Testi B bölümü toplam hata sayısı, B-A: İST-B - İST-A, B/A: İST-B/ İST-A, İST Toplam Hata: İST-A Hata + İST-B Hata

Gruplara ait California Sözel Öğrenme Testi-Çocuk Versiyonu (CSÖT-Ç)

Sonuçları:

CSÖT-Ç'de, çalışma grubunda A listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı ortalama 6,40±1,27 (4-8 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 7,23±1,52 (4-10 kelime) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında A listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,025).

Çalışma grubunda A listesi beşinci denemede öğrenilen ortalama kelime sayısı 12,10±1,47 (9-14 kelime) iken, kontrol grubunda 12,60±1,73 (9-15 kelime) idi. Gruplar arasında beşinci denemede öğrenilen ortalama kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,233).

CSÖT-Ç'de, 5 denemenin toplamında çalışma grubunun ortalama 49,56±6,94 kelimeyi (34-61 kelime), kontrol grubunun ortalama 53,66±7,20 (35-64 kelime) kelimeyi öğrendiği bulundu. Gruplar arasında 5 deneme sonrasında A listesinden öğrenilen kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,029).

Çalışma grubunda B listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı ortalama 6,46±1,85 (3-10 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 6,70±1,46 (4-10 kelime) olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında B listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,590).

Çalışma grubunda ilk bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı ortalama 17,53±3,71 (7-14 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 19,20±2,63 (13-24 kelime) bulundu. Gruplar arasında ilk bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,049).

Orta bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı çalışma grubunda ortalama 15,43±2,71 (10-20 kelime), kontrol grubunda ise 16,40±4,78 (3-29 kelime) idi. Gruplar arasında orta bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,340).

Çalışma grubunda son bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı ortalama 16,60±2,94 (12-22 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 18,40±3,30 (9-24 kelime) bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında son bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,030).

Çalışma grubunda A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı ortalama 10,03±2,37 olarak, kontrol grubunda ise ortalama 11,80±1,74 bulundu. Gruplar arasında A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002).

A listesi kısa gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı çalışma grubunda ortalama 10,00±2,54 (5-15 kelime) iken, kontrol grubunda ise 10,83±1,89 (7-15 kelime) bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında A listesi kısa gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,156).

Çalışma grubunda, A listesi kısa süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı ortalama 10,66±1,98 (5-15 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 11,63±1,71 (9-15 kelime) bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında A listesi kısa süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,048).

Çalışma grubunda, A listesi uzun süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı ortalama 10,90±2,18 (5-15 kelime) iken, kontrol grubunda ortalama 12,13±1,56 (9-15 kelime) bulundu. Gruplar arasında A listesi uzun süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,015).

Çalışma grubu toplam perseverasyon sayısı ortalama $7,63 \pm 3,84$ (1-15), kontrol grubu ortalaması ise $5,50 \pm 2,63$ (1-11) bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında toplam perseverasyon sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$).

Ayrımlanabilirlik çalışma grubunda ortalama $\%95,63 \pm 4,02$ (% 86-100), kontrol grubunda $\%97,76 \pm 3,38$ (% 86-100) olarak bulundu. Gruplar arasında ayrımlanabilirlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,030$).

CSÖT-Ç'de, ortalama toplam karışma sayısı çalışma grubunda $3,90 \pm 4,26$ (0-15 karışma) bulunurken, kontrol grubunda $2,86 \pm 3,65$ (0-12 karışma) bulundu. Gruplar arasında ortalama toplam karışma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,318$).

Ortalama cevap eğilimi puanı çalışma grubunda $0,37 \pm 0,62$ (-0,50-1 puan), kontrol grubunda ise $0,60 \pm 0,51$ (-0,33-1 puan) olarak hesaplandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama cevap eğilimi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,116$).

Çalışma grubunda semantik kümelenme puanı ortalaması $11,56 \pm 2,60$ (4-18 puan) iken, kontrol grubunda $12,76 \pm 3,12$ (5-18 puan) idi. Gruplar arasında semantik kümelenme puanı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,112$).

Ortalama sıra kümesi puanı çalışma grubunda $9,63 \pm 4,28$ (2-18 puan), kontrol grubunda ise $10,76 \pm 4,09$ (5-25 puan) bulundu. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama sıra kümesi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,299$).

Çalışma grubunda ortalama doğru tanıma sayısı $14,06 \pm 1,20$ (11-15 kelime) iken, kontrol grubunda $14,46 \pm 0,73$ (13-15 kelime) bulundu. Gruplar arasında ortalama doğru tanıma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,125$).

Ortalama yanlış tanıma sayısı çalışma grubunda $0,86 \pm 0,97$ (0-3 kelime), kontrol grubunda ise $0,40 \pm 0,96$ (0-4 kelime) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama yanlış tanıma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,068$).

Tablo-16: Gruplarda CSÖT-Ç’de alınan ortalama puanlar

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
A1	6,40±1,27	7,23±1,52	6,81±1,45	2,296	0,025**
A5	12,10±1,47	12,60±1,73	12,35±1,61	1,205	0,233
A1-5	49,56±6,94	53,66±7,20	51,61±7,31	2,243	0,029**
B	6,46±1,85	6,70±1,46	6,58± 1,66	0,541	0,590
A KGSH	10,00±2,54	10,83±1,89	10,41±2,26	1,438	0,156
A UGSH	10,03±2,37	11,80±1,74	10,91±2,24	3,284	0,002**
A KİH	10,66±1,98	11,63±1,71	11,15±1,90	2,018	0,048**
A UİH	10,90±2,18	12,13±1,56	11,51±1,98	2,509	0,015**
Tanıma	14,06±1,20	14,46±0,73	14,26±1,00	1,558	0,125
Yanlış Tanıma	0,86±0,97	0,40±0,96	0,63±0,99	-1,862	0,068
Perseverasyon	7,63±3,84	5,50±2,63	6,56±3,44	-2,506	0,015**
Karışma	3,90±4,26	2,86±3,65	3,38±3,97	-1,008	0,318
Semantik Kümelene	11,56±2,60	12,76±3,12	12,16±2,91	1,614	0,112
Ayrımlanabi- lirlik	95,63±4,02	97,76±3,38	96,70±3,84	2,221	0,030**
Cevap Eğilimi	0,37±0,62	0,60±0,51	0,48±0,57	1,288	0,116
Sıra Kümesi	9,63±4,28	10,7±4,09	10,20±4,19	1,048	0,299
İBHKS	17,53±3,71	19,20±2,63	18,36±3,29	2,006	0,049**
OBHKS	15,43±2,71	16,40±4,78	15,91±3,88	0,963	0,340
SBHKS	16,60±2,94	18,40±3,30	17,50±3,23	2.227	0,030

* Bağımsız örneklerde t testi uygulanmıştır. **p<0.05

A1: A listesi 1. denemede öğrenilen kelime sayısı, A5: A listesi 5. denemede öğrenilen kelime sayısı, A1-5: A listesi 5 denemede öğrenilen toplam kelime sayısı, B: B listesinden öğrenilen kelime sayısı, A KGSH: A listesi-kısa süreli serbest hatırlama, A UGSH: A listesi- uzun süreli serbest hatırlama, A KİH: A listesi- kısa süreli ipucuyla hatırlama, A UİH: A listesi- uzun süreli ipucuyla hatırlama, İBHKS: İlk Bölgeden Hatırlanan Kelime Sayısı, OBHKS: Orta Bölgeden Hatırlanan Kelime Sayısı, SBHKS: Son Bölgeden Hatırlanan Kelime Sayısı,

Gruplara ait Rey–Osterrieth Karmaşık Şekil Testi (ROKŞT) Sonuçları:

ROKŞT kopyalama aşamasından çalışma grubu ortalama puanı $31,96 \pm 4,80$ (15-36 puan) iken, kontrol grubunda $33,06 \pm 4,73$ (17,5-36 puan) idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında kopyalama puanı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,375$).

Anlık hatırlama aşamasında aldıkları puanlar çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla $17,51 \pm 8,19$ (4,5-33,5 puan) ve $21,05 \pm 8,51$ (5,5-35 puan) olarak bulundu. Grupların ortalama anlık hatırlama puanları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,107$).

Gecikmeli hatırlama aşamasında çalışma grubu ortalama puanı $17,51 \pm 8,19$ (5-33,5 puan) iken, kontrol grubunda $21,05 \pm 2,25$ (6,5-36 puan) bulundu. Gecikmeli hatırlama puanı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,048$).

Testin tanıma kısmında çalışma grubunun toplam tanıma doğru puanı $19,33 \pm 1,88$ (16-22 puan) iken kontrol grubunun $20,46 \pm 1,54$ (18-23 puan) idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında toplam doğru tanıma puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,014$).

Çalışma grubunda ortalama tanıma doğru pozitif puanı $9,96 \pm 1,51$ (6-12 puan), kontrol grubunda ise $10,63 \pm 1,24$ (8-12 puan) idi. Gruplar arasında ortalama tanıma doğru pozitif puanında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,068$).

Çalışma grubunda ortalama tanıma yanlış pozitif puanı $6,00 \pm 2,63$ (0-6 puan) iken, kontrol grubunda $2,13 \pm 1,10$ (0-5 puan) olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama tanıma yanlış pozitif puanı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,122$).

Çalışma grubunda ortalama tanıma doğru negatif puanı $9,96 \pm 1,51$ (6-12 puan), kontrol grubunda ise $10,63 \pm 1,24$ (8-12 puan) idi. Gruplar arasında ortalama tanıma doğru negatif puanında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,113$).

Çalışma grubunda ortalama tanıma yanlış negatif puanı $2,00 \pm 1,36$ (0-6 puan) iken, kontrol grubunda $1,46 \pm 1,19$ (0-4 puan) olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama tanıma yanlış negatif puanı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,122$). Çalışma ve kontrol gruplarının ROKŞT'den aldıkları ortalama puanlar Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Çalışma ve kontrol gruplarının ROKŞT’den aldıkları ortalama puanlar

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Kopyalama	31,96±4,80	33,06±4,73	32,51±4,76	0,893	0,375
Anlık Hatırlama	17,51±8,19	21,05±8,51	19,28±8,47	1,638	0,107
Gecikmeli Hatırlama	15,81±7,85	20,16±8,80	17,99±8,55	2,019	0,048**
Doğru Tanıma	19,33±1,88	20,46±1,54	19,90±1,80	2,548	0,014**
Doğru Pozitif	9,96±1,51	10,63±1,24	10,30±1,41	1,869	0,068
Yanlış Pozitif	2,63±1,35	2,13±1,10	2,38±1,24	-1,568	0,122
Doğru Negatif	9,40±1,32	9,86±1,10	9,63±1,23	1,479	0,145
Yanlış Negatif	2,00±1,36	1,46±1,19	1,73±1,30	-1,610	0,113

* Bağımsız örneklemlerde t testi uygulanmıştır. **p<0.05

Zihin Kuramı Testleri Sonuçları

Gruplara ait Sally-Anne Testi Sonuçları:

Çalışmadaki çocuklardan %90’ı (n:54) Sally-Anne Testi’nde başarılı oldu. Çalışma grubundaki çocuklardan %80’i (n:24) Sally-Anne Testi’nde başarılı olurken, %20’si (n:6) başarısız olmuştur. Kontrol grubunda ise çocukların %100’ü (n:30) Sally-Anne Testi’nde başarılı olmuştur. Çalışma grubundaki çocuklar, Sally-Anne Testi başarıları açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,024). Gruplardaki Gruplarda Sally-Anne Testi sonuçları Tablo-15’te belirtilmiştir.

Tablo-18: Gruplarda Sally-Anne Testi sonuçları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)		df	p değeri*
	n	%	N	%	n	%		
Doğru	24	80,0	30	100,0	54	90,0	1	0,024**
Yanlış	6	20,0	0	0	6	10,0		
Toplam	30	100	30	100	60	100		

*Fisher's Exact Testi uygulanmıştır. **p<0.05

Gruplara ait Bonibon Testi Sonuçları:

Bonibon (Smarties) Testi'nde çalışma ve kontrol grubundaki çocukların %100'ü (n:60) başarılı olmuştur.

Gruplara ait Çukolata Testi Sonuçları:

Çalışmadaki tüm çocukların, %98,3'ü (n:59) Çukolata (Chocolate Bar Test) Testi'ni geçerken, %1,7'i (n:1) testte başarısız oldu. Çalışma grubundaki çocuklardan %3,3'ü (n:1) başarısız olurken, %96,7'si (n:29) testi başarıyla tanımlamıştır. Kontrol grubundaki çocukların tamamı (%100) Çukolata Testi'nde başarılı oldu. Gruplara ait Çukolata Testi başarısı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0,999). Gruplardaki Gruplarda Çukolata Testi sonuçları Tablo-16'da belirtilmiştir.

Tablo-19: Gruplara ait Çukolata Testi sonuçları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)		p değeri*
	n	%	n	%	n	%	
Doğru	29	96,7	30	100,0	59	98,33	1,000
Yanlış	1	3,3	0	0	1	1,66	
Toplam	30	100	30	100	60	100	

*Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Gruplara ait Dondurma Kamyonu Testi Sonuçları:

Çalışmadaki tüm çocukların, %90'ı (n:54) Dondurma Kamyonu (*Ice-cream Truck*) Testi'nde başarılı olurken, % 10'u (n:6) başarısız oldu. Çalışma grubundaki çocukların %16,7'si (n:5) Dondurma Kamyonu Testi'nde başarısız olurken, %83,3'ü (n:25) ise testte başarılı olmuştur. Kontrol grubunun ise %3,33'ü (n:1) testte başarısız olurken, 29 çocuk (%97,7) testi geçmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında Dondurma Kamyonu Testi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,195). Grupların Dondurma Kamyonu Testi sonuçları Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-20: Dondurma Kamyonu Testi sonuçları

	Çalışma (n:30)		Kontrol (n:30)		Toplam (n:60)		p değeri*
	n	%	N	%	n	%	
Doğru	25	83,3	29	96,7	54	90	0,195
Yanlış	5	16,7	1	3,3	6	10	
Toplam	30	100	30	100	60	100	

*Fisher's Exact Testi uygulanmıştır.

Gruplara ait Gözler Testi Sonuçları:

Gözler Testi'nde, çalışma grubundaki çocukların ortalama doğru sayısı $17,73 \pm 3,61$ iken, kontrol grubunda ortalama $18,86 \pm 3,18$ olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grupları arasında gözler testi ortalama doğru sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,203). Gruplardaki Gözler Testi sonuçları Tablo-18'da belirtilmiştir.

Tablo-21: Gruplardaki ortalama Gözler Testi doğru sayıları

	Çalışma (n:30)	Kontrol (n:30)	Toplam (n:60)	t	p değeri*
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Gözler Testi Doğru Sayısı	$17,73 \pm 3,61$	$18,86 \pm 3,18$	$18,30 \pm 3,42$	1288	0,203

* Bağımsız örneklemlerde t testi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Şizofreni hastalarının çocuklarında ZK ve Yİ incelenmesi görece yeni bir çalışma alanıdır. Bu çalışmalar aracılığıyla geçerli bir endofenotip bulma çalışmaları ve gayretleri giderek artmaktadır.

Bu çalışmada, şizofreni açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanan şizofreni hastalarının çocuklarında Yİ, dikkat, bellek ve ZK testleri sonuçlarını sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmak ve şizofreni için geçerli endofenotipik belirteçleri saptamak amaçlanmıştır.

Sosyodemografik Veriler:

Biyolojik, sosyo-kültürel, bilişsel ve diğer faktörlerin etkileşiminin nöropsikolojik test performansını etkileyebileceği öne sürülmektedir (238). Yazında, yaş (239), cinsiyet, eğitim düzeyi, anne ve baba eğitim düzeyi ((240. Klenberg ve ark. (2001)), tek ebeveynle yaşama, düşük sosyoekonomik düzeyin (SED) (241) nöropsikolojik test performansını etkileyebileceği bildirilmektedir. Gur ve ark. (2012) tarafından 8-21 yaş grubunda 3500 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, nöropsikolojik test performansının yaşla birlikte geliştiği gösterilmiştir (239). Klenberg ve ark. (2001) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, çocuklardaki Yİ performansının, babanın eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ((Klenberg ve ark. (2001)). Diğer bir çalışmada, tek ebeveynle yaşama ve ailenin sosyoekonomik düzeyinin (SED) düşük olmasının, çocuğun inhibitör kontrol ve bilişsel esneklik becerileri arasında ilişki gösterilmiştir. Benzer SED'e sahip çocuklarda ise, tek ebeveynle yaşayan çocukların bu iki alanda daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (241).

Çalışmamızda, kontrol grubu ve çalışma grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilerek oluşturulmuştur. Bunun yanında, çalışma sonucuna etki edebilecek çocukların ortalama eğitim süreleri ve baba eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, anne eğitim süresi ve tek ebeveynle yaşama açısından kontrol grubu lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu yüzden, söz konusu iki etkenin gruplar arası karşılaştırma sonucuna etkisi dışlanamamıştır.

Çalışma grubundaki çocukların %33,3'ünün annesinde şizofreni tanısı bulunmaktaydı. Sınıf tekrarı ve okulu bitirmedeki zorluklar gibi düşük okul performansını gösteren etkenlerin şizofreni gelişimi için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (242). Bu nedenle, çalışma grubunda bulunan şizofreni tanılı anneler nedeniyle ortalama anne eğitim süresinin düşük olabileceği düşünülmüştür.

Şizofreni hastalarında, tanımlanan en yaygın psikososyal yetersizliklerden biri de mesleki sorunlardır. Goreishizadeh ve ark. (2012), şizofreni hastalarında %63,46 oranında mesleki işlevlerde sorun bildirmişlerdir (243). Bizim çalışmamızda da, çalışma grubundaki hem anne hem babaların çalışmama oranı kontrol grubuna göre fazla bulunmuş olması şizofreni hastalarının mesleki işlevselliğinin kötü olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Narvaez ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastaların, %56'sının hiç evlenmediği, %35'inin boşanmış, ayrılmış ya da dul olduğu, sadece %9'unun evli olduğu gösterilmiştir (244). Ülkemizde yapılan şizofreni hastalarının medeni durumunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların, %59'unun bekar, %30'unun evli ve %11'nin boşanmış olduğu saptanmıştır (245). Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki çocukların tek ebeveynle yaşama oranının yüksek olması, şizofreni hastalığında tanımlanan yüksek boşanma oranı bilgisiyle uyumludur.

Kontrol grubundaki çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarının, çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla şizofreni harici ruhsal bozukluk öyküsüne sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada; Şizofreni hastalarının birinci derece yakınları cerrahi kontrol grubu yakınları ile karşılaştırılmış. Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında; cerrahi kontrol grubu yakınlarına göre; artmış şizofreni, şizoaffektif bozukluk, paranoid bozukluk ve atipik psikoz riskine sahip olduğu, ancak anksiyete bozukluğu, alkolizm ve major depresif bozukluk açısından risk artışı bulunmadığı gösterilmiştir (246). Bizim çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocuklarının birinci ve ikinci derece akrabalarında daha az ruhsal bozukluk öyküsü bulunması, şizofreni yakınlarının psikotik bozukluklar dışındaki ruhsal hastalıklar açısından kontrol grubuna benzer olduğu bilgisi ile uyumlu değildir. Bu sonucun, ruhsal bozukluk öyküsünün tanımlanmasında bireylerin bildirimlerinin esas alınması ve şizofreni dışındaki tanıların göz ardı edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Şizofreni hastalarının, diabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, amfizem gibi çeşitli hastalıklara yakınlığının genel topluma göre daha fazla olduğu bilinmektedir (247). Bouza ve ark. (2010) tarafından şizofreni hastalarında, Uluslararası Hastalık Kodlama (ICD-9) sistemine göre %61'inde en az bir bedensel kod bulunurken, % 32 sinde birden fazla bedensel kod bulunduğu bildirilmiştir (248). Carney ve ark (2006) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, şizofreni hastalarının üçte birinde üç veya daha fazla sayıda kronik medikal komorbidite (kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, endokrinolojik durumlar) bulunduğu bildirilmiştir (249). Çalışmamızda, literatürün aksine, şizofreni tanımlı hastaların çocuklarının birinci ve ikinci derece akrabalarındaki bedensel hastalık görülme oranı kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu sonucun, bedensel hastalık verilerinin bireysel bildirimle elde edilmesi ve örneklem sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Yazında, preeklamsi, malformasyon, vakum uygulanması (250), doğumdaki baş çevresi (251), düşük doğum ağırlığı (252), Rh uyumsuzluğu (253), fetal distres (254), anormal prezentasyonlar (255), acil sezaryen uygulaması, asfiksi, uterin atoni, gebelikte kanamanın olması (256) ile şizofreni gelişimi arasında ilişkiden söz edilmektedir. Bizim çalışmamızda; çalışma grubu ile kontrol grubu arasında; anne gebelik yaşı ortalaması, gebelik şekli, annenin gebelik sürecindeki doktor izlemi açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında; prenatal dönemde sorun yaşama, doğum zamanı, doğum şekli, doğumun yapıldığı yer, doğum ağırlığı, doğum komplikasyonu açısından da gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Genel Psikomotor Gelişim:

Bizim çalışmamızda, başını dik tutma, emekleme, yürüme, tek kelime kullanma ve tuvalet eğitimini kazanma süreleri açısından gruplar arasında fark bulunmazken; çalışma grubunda kontrol grubuna göre cümle kurma açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

Doğum kohort çalışmalarında, şizofreni ile çocukluk ve ergenlik çağındaki bilişsel gelişimdeki farklılıklar arasında ilişki olduğu, şizofreninin öncülü olabilecek ana alanların; zeka, dil-konuşma, nöromotor ve eğitim olduğu bildirilmektedir (257).

Jones ve ark.(1994) tarafından yapılan bir izlem çalışmasında, şizofreni tanısı öncesinde çocukların 2 yaş ve 15 yaşına kadarki izleminde; konuşma alanında sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir (258). Başka bir çalışmada ise, şizofrenide hastalık öncesi 7, 11 ve 16 yaşlarında konuşma ve okumada alanında güçlük yaşadıkları saptanmıştır (259). Dil alanı ile ilgili tanımlanan bu bozuklukların şizofreniye neden olan nörogelişimsel anormalliklerin erken görünümüleri olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, erken dönemde görülen premorbid dil bozuklukları ve bazı nedensel faktörlerin, dille ilgili nöral bağlantılar ve yapılarıdaki nörogelişimsel sapmalardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (260).

Dil gelişiminde gecikme ile şizofreni gelişimi arasında ilişki gösteren önceki çalışma sonuçları ile uyumlu olarak, çalışma grubundaki çocuklarda ebeveynleri tarafından tanımlanan ortalama cümle kurma süresi açısından, kontrol grubu lehine anlamlı farklılık bulunmuştur.

Grupların Ruhsal Tanı Dağılımları:

Bizim çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocuklarında en az bir tane eksen bir tanısı bulunma oranı %40 olarak bulunmuştur. Yazında, şizofreni tanısı olan hastaların çocuklarında psikopatoloji gelişme riskinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Keshavan ve ark. (2008) ebeveynlerinde şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı bulunan çocukların, %60'ında en az bir tane eksen bir bozukluğu bulunduğunu bildirmişlerdir (261). Prasad ve ark. (2009) ise, en az bir ebeveyninde şizofreni tanısı olan bireylerde, %67 oranında eksen bir bozukluğu tanımlamıştır (262). Şizofreni açısından genetik riske sahip çocukların önemli bir kısmında psikiyatrik bozukluk bulunmasının, şizofreninin nörogelişimsel modeli ile tutarlı olduğu belirtilmektedir (262).

Geçmiş psikiyatrik tanı oranları şizofreni tanılı hastaların çocuklarında %50, kontrol grubunda % 40 bulunurken; şu anki ruhsal patoloji oranları şizofreni tanılı çocuklarda %40, kontrol grubunda % 33.33 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında geçmiş ve şu anki klinik görüşme ve ÇDŞG-ŞY-T'ye göre konan psikiyatrik tanı oranları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Keshavan ve ark. tarafından (2008) şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanılı ebeveynlerin çocuklarında bildirilen psikiyatrik bozukluk oranları, DEHB (%20),

karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) (%10,6), davranım bozukluğu (%8), depresyon (%14,6), posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) (%6,6), bipolar bozukluk (%2,6) ve madde kullanım bozukluğu (%5,3) şeklindedir (261). Şişmanlar ve ark. (2009), şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, DEHB (%18,5), major depresif bozukluk (%3,7), anksiyete bozukluğu (%3,7), özgül fobi (%3,7) ve uyum bozukluğu (%3,7) tanıları bildirilmiştir (263). Bizim çalışmamızda ise, şizofreni tanılı hastaların çocuklarındaki mevcut tanı dağılımları, DEHB (%10), özgül fobi (%23,3), sosyal fobi (%3,3), PEN (%10) ve SEN (%6,7) olarak bulunmuştur.

Yazın incelendiğinde, şizofreni için olası endofenotip adayı olabilecek ruhsal bozuklukların yüksek genetik risk gruplarında tanımlanmaya çalışılmasına rağmen, çalışma sonuçları açık değildir (261). Bu nedenle, şizofreni tanısının gelişeceğini yordayacak, erken tanı ve tedavi programları geliştirilmesine katkı sağlayacak psikopatolojik durumları tanımlamak için yüksek risk gruplarının dahil edileceği longitudinal izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

WISC-R Sonuçları:

Zeka, yeni deneyimler elde etme, saklama ve kullanma, yargılama, anlama, bilgilenme, yeni deneyimlerle akıl yürütme ve problemleri çözme yeteneğini kapsamaktadır (141).

Şizofreni hastalarında zeka düzeyinde düşüklük ilk atak sırasında (285), belirtisiz sağlıklı dönemde (264), klinik olarak şizofreni için yüksek riskli dönemde (265) ve birinci derece akrabalarda (266) gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının genel topluma göre daha düşük zeka düzeyine sahip oldukları ve zeka düzeyi ne kadar düşükse şizofreni gelişme riskinin o kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (267,268). Şizofreni tanısı alan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda hastalık öncesinde düşük ZB düzeyi saptanmıştır (269). Dickson ve ark. (2012) İsrail'de uzunlamasına yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 17 yaşındaki zeka düzeyinin beklenenden düşük olmasıyla süreçte şizofreni gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve zeka düzeyindeki düşüklüğün şizofreni için bağımsız bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir (263). Şizofreni başlangıcı öncesi zeka düzeylerinin incelendiği çalışmaların meta-analizinde de, ağırlaştırılmış ortalama etki büyüklüğüne (Cohen's $d = -0.54$) göre zeka düzeyinde orta düzeyde bozukluk olduğu gösterilmiştir (268).

28 yıllık bir izlem çalışmasında şizofreni hastalarının çocukluk dönemindeki zeka düzeylerinin akranlarına göre daha düşük olduğu ve süreçte de düşme gösterdiği bildirilen çalışmanın (271) aksine, bir meta-analiz çalışmasında hastalık öncesinde yaşla zeka bölümü puanlarında azalmanın olmadığı bulgulanmıştır (269).

Çoğu yüksek risk çalışmalarında, şizofreni gelişimi açısından riskli çocukların daha düşük zeka düzeyine sahip oldukları bildirilirken (181,271-275), bazı çalışmalarda ise anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (263,276).

Yüksek risk grubundaki çocukların WISC-R alt test sonuçları ile ilgili farklı sonuçlar görülmektedir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, WISC-R'nin yargılama, resim tamamlama, benzerlikler (181,272), genel bilgi, küp desen, parça birleştirme (181) ve şifre (181, 263) alt testlerinden anlamlı düzeyde düşük puan aldıkları bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda; nöropsikolojik testlerin uygulanabilmesi amacıyla ZB'i 70'in altında olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda; Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, kontrol grubu ile zeka puanları ve WISC-R testinin alt grup puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

WKET Sonuçları:

Bizim çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında, WKET'in tüm alt test performansları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. WKET, stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme yeteneğini içeren yürütücü işlevleri değerlendirmektedir (204).

Yazında; şizofreni tanılı hastaların WKET performansının düşük olduğu gösterilmektedir (277, 278). Greenwood ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, 203 şizofreni tanılı hastaya ve sağlık kontrol grubuna WKET uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, perseveratif yanıt ve tamamlanan kategori sayısı açısından kontrol grubu lehine anlamlı farklılık bildirilmiştir (277). Başka bir çalışmada WKET, 1207 şizofreni hastası ve 1035 hastalıktan etkilenmemiş birinci dereceden yakınların dahil edildiği geniş bir örnekleme uygulanmıştır. Hasta ve birinci derece hasta yakınlarının, azalmış doğru yanıt ve uzamış tepki süresini işaret eden tüm alt kategorilerde kontrol grubuna göre kötü performans tanımlanmıştır (278).

Şizofreni hastalarında tanımlanan Yİ bozukluklarının altında yatan nöral mekanizmaların ortaya konması amacıyla nörogörüntüleme çalışmaları yapılmasına rağmen, çalışmalarda gösterilen sonuçlar net değildir. Wilmsmeier ve ark. (2010) tarafından, şizofreni hastalarına kurulumu değiştirmeyi değerlendiren WKET uygulanarak yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, sırasıyla yüksek duygusal ve bilişsel taleplerin göstergesi olan rostral ve dorsal anterior singulat korteks aktivasyonunda artış tanımlanmıştır (279). Diğer bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi almamış şizofreni hastalarının WKET esnasında, sol serebellum, sağ frontal, presantral girus ve sol medial temporal lob bölgelerinde aktivasyon azalması saptanmıştır (280).

Şizofreni açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanan bireylerde yapılan birçok çalışmada, WKET performansında bozulma saptanmış ve şizofreniye yatkınlık işareti olabileceği öne sürülmüştür (12,275,281,282). Ancak, WKET'in uygulandığı yüksek riskli gruplarda, farklı alt kategori puanlarında düşük performans tanımlanmaktadır. Wolf ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada, şizofreni tanılı hastaların çocuklarında WKET'de tamamlanan kategori sayısı, kurulumu sürdürmemeye, toplam hata sayısı, toplam perseveratif hata sayısı ve toplam perseveratif tepki sayısı değerlerinde anlamlı kötü performans bildirmiştir (282). Prasad ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla perseveratif hata sayısı ve kavramsal düzey tepki sayısına sahip olduğu bulunmuştur (262). Diğer bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının çocukları ve kardeşlerinde, doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ve perseveratif hata sayısında daha kötü performans bulunmuştur (283).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, şizofreni tanılı ebeveyne sahip çocuklar WKET sonuçları şizofreni tanılı ebeveyne sahip olmayan çocuklar ile karşılaştırılmış ve perseverasyon hata yüzdesi, kavramsal düzey yanıt yüzdesi ve tamamlanan kategori sayısı alanlarında anlamlı farklılık saptanmıştır (263). Bu sonuçların aksine WKET sonuçları açısından şizofreni tanılı hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır (284). Kenar ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada, şizofreni tanılı ebeveyne sahip çocuklarla kontrol grubu arasında WKET sonuçları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır

(284). Kremen ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada, 660 ikizden (170 monozigotik çift ve 160 dizigotik çift) oluşan geniş örnekleme sahip çalışmada WKET performansında anlamlı kalıtsallık saptamamıştır (286).

Bizim çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocukları ile kontrol grubu arasında, WKET'in tüm alt test performansları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuçlarımız Kenar ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur (284). Szöke ve ark. (2004) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarından oluşan geniş bir örnekleme WKET performansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında WKET performansında bozukluk olmadığı bulgulanmış olup bizim çalışmamızda benzerdir. Bu sonuçlar WKET için endofenotip adayı olamayabileceğini düşündürmektedir. Szöke ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmada öne sürdükleri; şizofrenide yapılacak genetik çalışmalarda WKET ile ölçülen Yİ ölçütlerinin endofenotip olarak kullanılmaması gerektiği görüşünü desteklemektedir (287).

Stroop Testi TBAG Formu Sonuçları:

Çalışmamızda Stroop Testi TBAG Formu verilerinden 2. Kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı, bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm olan 5. Kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme ve hata sayıları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışma grubunda, tüm kartlar için ölçülen tepki süresi kontrol grubuna göre uzun olmasına rağmen, gruplar arasında süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre, şizofreni hastalarının çocuklarında, renk söyleme süresinin uzaması veya yanlış renk söyleme şeklinde kendini gösteren, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülmesi (otomatik bir tepkiye karşı koyma) becerisinde bozukluk olduğu söylenebilir.

Şizofrenide dikkatin; odaklanmış dikkatin uzun süre sürdürülmesi (sustained focused attention), seçici dikkat (selective attention) ve dikkatin bilişsel kontrolü gibi farklı biçimlerde bozulabileceği belirtilmektedir (288). Yapılan çalışmalarda; hem şizofreni hastaları (289-291), hem de şizofreni açısından yüksek riskli olarak tanımlanan birinci derece akrabalarında (289,290,292), kontrollere göre daha

başarısız Stroop Test performansı gösterdikleri belirtilmektedir. Yüksek riskli grup olarak tanımlanan şizofreni hastalarının çocuklarına Stroop Testi uygulandığında, bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre stroop testinde anlamlı düşük performans gösterilirken (12), bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunmamıştır (263,272).

Şizofreni hastalarında Stroop Testi kullanılarak yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, seçici dikkat performansı sırasında anterior singulat girus aktivasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir (293). Başka bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi almamış akut epizottaki şizofreni hastalarının, dorsolateral prefrontal, anterior singulat ve parietal bölgelerde azalmış aktivasyon gösterirken, posterior singulat ve temporal bölgelerde aktivasyon artışı saptanmıştır (294). Yapılan görüntüleme çalışmalarına rağmen, şizofreninin temel karakteristiklerinden birisi olan seçici dikkatte bozulmanın nöral temelleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (295). Çalışmalarda, Stroop testinde karıştırıcı uyarıların ihmal edebilme yetisi (enterferans) ve azalmış inhibisyonun şizofreni için ailesel yatkınlığın belirteci olabileceğini öne sürülmektedir (289).

Bizim çalışma sonuçlarında bulunan; şizofreni hastalarının çocuklarında, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülmesi (otomatik bir tepkiye karşı koyma) becerisinde bozukluk saptanmış olması bu alanların hastalığa yatkınlık belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Sonraki dönemlerde çevresel etkenlerin dışlanarak daha homojen ve daha çok katılımcı sayısıyla, nörogörüntüleme ve genetik analiz çalışmalarıyla birlikte Stroop test performansının değerlendirilmesi, hastalığın potofizyolojisi ve genetik alt yapısını anlamada yardımcı olabilecektir.

SAT Sonuçları:

Bizim çalışmamızda fonemik sözel akıcılık ve tekrar sayısı değerlendirilmiştir. Yüksek riskli grupta bir dakikalık sürede K, A, S harfleri ile üretilen kelime sayısı ortalamaları daha düşük ve tekrar edilen ortalama kelime sayısı daha fazla bulunmuştur. Ancak gruplar arasında SAT toplam ve her bir kategori puanı ('K', 'A' ve 'S') açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sözel akıcılık testiyle değerlendirilen, sözcüklerde akıcılık, zihinsel geri getirme ve sebat etme yetileri sıklıkla yürütücü işlevler olarak değerlendirilmektedir.

Sözel akıcılığın değerlendirildiği birçok çalışmada, şizofreni hastalarında (195,296-299), şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında (300) sözel akıcılıkta bozukluk saptanmış ve şizofreni açısından endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür. Şizofreni hastalarında tanımlanan dil alanındaki işlev bozukluklarının, hastalığın temel belirtilerinden olduğu ve çağrışım kaybı, teğetsellik, içerikte yoksulluk şeklinde ortaya çıkabildiği belirtilmektedir. Şizofrenideki dil işlev bozukluklarının, tanımlanan semantik işlem anormallikleri ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir (301).

Philips ve ark. (2004), SAT'leri uygulanan 33 şizofreni tanılı ergenin, fonemik akıcılık performansını kontrol grubuna benzer bulunurken, semantik akıcılık performansında anlamlı bozukluk saptanmıştır. Gruplar arasındaki semantik akıcılıktaki farklılığın yaş ve zeka düzeyinden bağımsız olarak, devam ettiği bildirilmiştir. Dilin lateralizasyonundaki olası yetersizlikle ilişkili olduğu düşünülen semantik akıcılıktaki bozukluğun, şizofreni için erken yatkinlik belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir (302).

Şizofreninin prodromal dönem çalışmalarında, olası prodromal dönemde olan grup ve grup içinden izlemde psikoz gelişenlerde, kontrol grubuna göre sözel akıcılık performansında istatistiksel olarak anlamlı kötü performans saptanmıştır. Becker ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada; sözel akıcılık performansı açısından, ultra yüksek risk (UYR) grubundaki (n:47) bireyler, psikoz hastaları (şizofreni ve şizoaffektif bozukluk) ve sağlıklı kontrol grubu fonemik ve semantik alt testler uygulanarak değerlendirilmiştir. UYR grubunun başlangıç semantik SAT performansı, psikoz hastalarına benzer bulunurken, kontrol grubundan anlamlı kötü bulunmuştur. UYR grubundan (n:47) 2 yıllık izlemde psikoz tanı ölçütlerini karşılayanların (%37), başlangıç SAT (kategori, semantik) performansı psikoz tanı ölçütlerini karşılamayanlara göre anlamlı kötü bulunurken, fonemik SAT performansı açısından bu fark saptanmamıştır (305). Başka bir çalışmada ise, 156 UYR grubu ile kontrol grubu sözel akıcılık açısından karşılaştırılmış, total ve her iki fonemik puanlarda ('P' ve 'R') fark bulunmazken, total semantik ve her iki kategori puanında ('hayvanlar' ve 'meyveler') kontrol grubu lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışma

sonucunda, psikozun prodromal döneminde, semantik sözel akıcılıkta kayıpların olduğu ve bu kayıpların temporal bölgedeki değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (304). Başka bir risk çalışmasında ise, şizofreni açısından yüksek genetik riske sahip psikotik olmayan ergen ve genç erişkinlerde (n:60), sağlıklı kontrol grubuna (n:42) göre sözel akıcılıkta anlamlı bozukluk saptanmıştır (300).

Şizofrenide nöral yanıtların farklı bileşenlerinin tanımlanmasının hastalığın tanısı için biyolojik belirteç sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Remisyondaki şizofreni (n:32) hastaları ve kontrol grubu (n:40) fonolojik SAT performansı esnasında işlevsel manyetik rezonans (fMRI) görüntüleme yapılarak sözel akıcılığın işlevsel nöroanatomi değerlendirilmiştir. SAT esnasında, anterior singulate, sol dorsolateral prefrontal korteks ve sağ putamen deaktivasyonunda azalma saptanmıştır. Dil işleminin fMRI değerleri sınıflandırmasının, şizofreni için olası tanısal belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir (305).

Bizim çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında SAT performansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç, şizofreni tanılı bireylerin çocukları ile yapılan bazı çalışmaların sonuçları ile benzerdir (281). Hughes ve ark. (2005), şizofreni hastalarının yüksek riskli kardeşlerinde sözel akıcılık performansı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başlangıçta bozukluk gösterilmiş iken, zeka puanındaki farklılıklar ortadan kaldırıldığında gruplar arasındaki farklılık kaybolmuştur (306). Diğer bir çalışmada da, şizofreni hastalarının SAT performansının zeka düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (307).

Bizim çalışmamızda sözel akıcılık açısından farklılık bulunmaması, gruplar arasında zeka puanlarının benzer olması ya da semantik akıcılık yerine şizofreni ile daha az ilişkisi gösterilen fonemik akıcılığın değerlendirilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Sonraki dönemlerde şizofreni açısından genetik YR sahip çocuklarda sözel akıcılığın değerlendirilmesi için, zeka gibi genel bilişsel etkenlerin sonuca etkisinin dışlandığı, hem semantik hem fonemik sözel akıcılık testlerinin uygulandığı çalışmalar daha faydalı olacaktır.

İST Sonuçları:

Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocuklarında; kurulumu değiştirme ve görsel tarama hızı ve görsel uyanıklığı ölçtüğü düşünülen İST B bölümü ve toplam

(İST-A ve İST-B bölümü hata toplamı) hata sayısı açısından kontrollere kıyasla anlamlı farklılık oluşturacak ölçüde kötü performans saptanmıştır.

İST' nin A bölümünün psikomotor hızı (308), B bölümünün ise bilişsel esneklik, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, zihinden iz sürme ve kurulumu değiştirme gibi işlevleri değerlendirmektedir (216).

İST A ve B bölümlerinin uygulandığı çok sayıda çalışmada, şizofreni hastalarında (289,309,) şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında (309,311) bozukluk saptanmış ve şizofreni açısından endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür. Zalla ve ark. (2004) tarafından, şizofreni hastaları, hastaların etkilenmemiş birinci derece yakınları ve kontrol grubunda Yİ bozukluklarının değerlendirildiği çalışmada, şizofreni hastalarının kontrol grubuna göre İST A ve B bölümü tamamlama süresinin daha uzun olduğu ve İST B-A puanında anlamlı bozukluk gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, Şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece yakınları ile kontrol grubu arasında İST puanları açısından fark bulunmamıştır (289). Quinones ve ark. (2009) tarafından yapılan başka bir çalışmada da, şizofreni hastalarının İST tüm puanlarında (İST A, İST B, B/A ve B-A) kontrol grubuna göre kötü performans gösterdiği bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece yakınlarının ise, kontrol grubuna göre İST B, İST B-A ve B/A puanlarında kötü performans sergilediği bulunmuştur (309). Yazında, şizofreni açısından yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır.

Yüksek riskli grubunda yapılan farklı çalışmalardaki İST sonuçları, İST A-B tamamlama süreleri ve hata sayıları açısından kontrol grubundan farklı olmadığı (289), sadece İST B tamamlama süresi (312), sadece İST A tamamlama süresi (283), hem İST A hem İST-B tamamlama süreleri açısından kontrol grubu lehine anlamlı farklılık bulunduğu şeklinde bildirilmiştir (181). Blanchard ve ark. (2010) tarafından, psikoza yatkınlığı olanların nörobilişsel becerilerini çok erken evrelerde değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, sublinik psikotik belirtileri olan ergenlerin, yürütücü işlevleri değerlendiren İST B bölümünde kontrol grubuna göre anlamlı kötü performans gösterdiği bildirilmiştir (194). Quinones ve ark. (2009), şizofreni hastalarının etkilenmemiş birince derece yakınlarının İST performansı açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında performans göstermesi

nedeniyle, İST bozukluklarının şizofreni için endofenotip adayı olabileceği öne sürmüşlerdir (309). Ayrıca, şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarına uygulanan bilişsel testlerin meta-analiz çalışması sonucunda da, İST B bölümünün etki büyüklüğü ($d= 41$) küçük-orta boyutta (0,26-0,49) bulunmuştur (313).

Nöral yapı-biliş ilişkisini açıklamak amacıyla, şizofreni hastaları ve kontrol grubuna İST uygulanarak F-18 fluorodeoksiglukoz (^{18}FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan nörogörüntüleme çalışmasında, hasta grubunun İST testinde anlamlı kötü performans gösterdiği bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında, İST A bölümü ile herhangi bir bölge arasında ilişki gösterilemezken, İST B bölümündeki daha iyi performansla bilateral superior, inferior ve mediyal frontal girus ^{18}FDG akümüasyonu arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca İST B tamamlama süresi ile temporal- pariyetal korteks, pre-postsantral girus, limbik bölgenin precuneus bölümü (anterior singulat ve uncus) ve poststaki ^{18}FDG akümüasyonu arasında negatif kovaryans saptanmıştır. Çalışma sonucunda, şizofrenide görülen İST B bölümü performansındaki bozukluğun nörobiyolojik temelinin, frontal lob metabolizmasında azalma ve temporo-pariyeto-limbik bölgede metabolizma artışı olduğunu bildirmişlerdir (314).

Şizofreni hastalarının yakınlarında yapılan çalışmaların çoğunda İST bozuklukları bildirilmekle birlikte, bazı çalışmalarda kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Szöke ve ark. (2006) tarafından, şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında İST A ve B bölüm performansının değerlendirildiği geniş örneklemli bir çalışmada, şizofreni hastalarının yakınlarında İST A ve B bölümlerindeki performansında bozukluk olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuca göre, karıştırıcı etkenler tespit edilip dışlanmadıkça şizofrenide yapılacak genetik çalışmalarda İST A ve B bölümleri ile ölçülen Yİ ölçütlerinin endofenotip olarak kullanılmamasını öne sürmüşlerdir (316).

Yüksek riskli grupta, İST A ve İST B'yi ortalama tamamlama süreleri daha uzun ve İST A bölümü ortalama hata sayısı daha fazla olmasına rağmen, aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İST A bölümü, kurulumu değiştirme ya da Yİ becerilerini içermeyip, çoğunlukla psikomotor hızı yansıttığı ve görece daha basit bir test olduğu belirtilmektedir (314). Bu çalışma sonuçları, şizofreni açısından genetik olarak yüksek riskli gruplarda mental izlem ve yürütücü işlevlerle ilişkili

çalışma belleği becerilerinde bozukluk yaşandığını göstermektedir. Şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında, İST performansında bozukluğu gösteren bulgular ile kalıtsallığı işaret eden kanıtların uyumlu olması, İST bozukluklarının kalıtsal olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada bulunan veriler, İST bozukluklarının, Yİ defisitlerinin bir ölçüsü olarak şizofreni için yüksek risk çalışmalarında kullanılabileceğini desteklemektedir.

CSÖT-Ç Sonuçları:

Çalışmamızdaki CSÖT-Ç sonuçları açısından şizofreni tanılı hastaların çocukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, A listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı, 5 denemenin toplamında öğrenilen kelime sayısı, ilk ve son bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı, A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı, A listesi kısa ve uzun süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı, toplam perseverasyon sayısı ve ayrımlanabilirlikte anlamlı kötü performans bulunmuştur.

CSÖT-Ç'nin, öğrenme süreci, zaman içinde öğrenmenin devamlılığı, kısa ve uzun süreli bellek, öğrenme stratejileri, depolama-geri getirme ve bozucu uyaranlara yatkınlığı değerlendirdiği bildirilmektedir (219).

Şizofreni hastalarında, öğrenme, geri çağırma ve sözel bellek işlemlerinin farklı süreçlerinde bozukluklar tanımlanmıştır (318). Yazın incelendiğinde, şizofreni hastalarında sözel bellek süreçlerinde yetersizlikler bildiren çalışmalara rastlanmaktadır. (266,318,303,320). Çalışmalarda, şizofreni tanısı olan hastalarda CSÖT 1-5 toplam doğru sayısı (319,320), A listesi deneme 1 ve 5 doğru sayısı, A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı, ayrımlanabilirlik, A listesi kısa gecikmeli serbest ve ipucuyla hatırlanan kelime sayısında (320) anlamlı düşük performans bulgulanmıştır.

Şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarının, CSÖT'nin uygulanan çalışmalar sonucunda sözel bellek alanında anlamlı bozukluk yaşadığı bildirilmiştir (271, 303, 321, 322). Şişmanlar ve ark. (2009) tarafından şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, CSÖT- Ç A listesi deneme-1 doğru sayısı, deneme- 1/5 toplam doğru sayısı ve uzun gecikmeli ipucuyla hatırlama puanları açısından şizofreni tanılı ebeveyni olmayan kontrol grubuna göre anlamlı kötü performans saptanmıştır (263).

Ayrıca, bir meta-analiz çalışmasında şizofreni hastalarının yakınları ve kontrol grubu sözel bellek işlevleri açısından karşılaştırıldığında, hasta yakınlarının sözel bellek alanında bozukluk yaşadığı ve orta derecede ($d=0,54$) ağırlaştırılmış ortalama etki büyüklüğüne sahip olduğu bildirilmiştir (265). Trandafir ve ark. (2006) tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında ise, şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabalarında CSÖT testinin ağırlaştırılmış ortalama etki büyüklüğü ($d= 0,34$) küçük-orta boyutta (0,13-0,55) bulunmuştur (315).

Şizofreni hastalarında, birinci derece akrabalarında ve klinik ve genetik olarak şizofreni için yüksek risk grubu olarak tanımlananlarda tutarlı bir şekilde sözel bellek bozukluklarının gösterilmesi, bu bozukluğun genetik bir komponente sahip olduğuna işaret etmektedir.

Şizofreni hastaları ve yakınlarında yapılan çalışmalarda bildirilen sözel bellek alanındaki bozukluklarla uyumlu olarak, çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların çocuklarında ilk andaki kavrama gücü (A liste-1), sözel öğrenme (A liste 1-5), uzun - kısa süreli sözel bellek ve dikkat (perseverasyon), sözel bilgiyi öğrenmede yeterli kodlama ve geri getirme becerisi (ayırılabilirlik) alanında bozukluk yaşandığı saptanmıştır. Bu sonuçla, sözel bellek bozukluklarının şizofrenide yapılacak genetik çalışmalarda endofenotip adayı olabileceği düşünülmüştür.

Sözel bellekte tanımlanan bu değişikliklerin şizofreni gelişiminin önlenmesi amacıyla tedavi hedefi olarak nasıl kullanılabileceği ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir. Öncelikle, daha geniş gruplarda bu bulgular desteklenmeli, şizofreni hastaları ve yakınlarında elde edilen sözel bellek sorunlarını değerlendiren görüntüleme çalışmaları yapılarak bozukluğun altında yatan nöral yapı ve ağların aydınlatılması gerekmektedir.

ROKŞT Sonuçları:

Bizim çalışmamızda, ROKŞT' da yüksek riskli grup ve kontrol grubu arasında (kontrol grubu lehine) gecikmeli hatırlama puanı ve tanıma puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ROKŞT, görsel mekansal yapılandırma ve görsel belleği değerlendirmek amacıyla şizofreni çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (323).

Şizofreni hastalarında görsel bellekte bozukluk olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (323-325). Seidman ve ark. (2003) tarafından, şizofreni hastalarında görsel belleğin kopyalama ve anlık hatırlama süreçlerinde anlamlı bozukluk saptanmıştır. Bu sonuçla görsel bilginin, şizofreni hastalarında görsel veriye maruz kalındığı andan itibaren başlayarak iyi korunmadığı öne sürülmüştür (323).

Şizofreni açısından klinik görünüm açısından UYR grup olarak tanımlanan katılımcılarla yapılan çalışmalarda da görsel bellek alanında çoğunlukla sağlıklı kontrol grubundan daha düşük puan aldıkları tanımlanmıştır (193). Kim ve ark. (2011) tarafından, psikoz gelişimi açısından klinik olarak UYR grubundaki katılımcıların ve kontrol grubunun dahil edildiği 5.2 yıllık bir izlem çalışmasında ROKŞT uygulanarak görsel bellek değerlendirilmiştir. Başlangıç ROKŞT puanlarına bakıldığında, kontrol grubuna göre anlık ve gecikmeli geri getirmede anlamlı bozukluk saptanmıştır. Psikoza dönüşümü yordama açısından sadece ROKŞT anlık hatırlama puanının belirleyici olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, şizofreni hastalarında görülen görsel bellek bozukluklarının, sadece hastalık belirtileri ile ilişkili olmayıp, hastalık öncesinde de bulunduğu ve devamlılık gösterdiği bildirilmiştir (193). Benzer olarak, Brewer ve ark. (2005) tarafından da, psikoz açısından UYR grubunda olanlarda görsel öğrenme fonksiyonlarında anlamlı bozukluk bildirilmiştir (326).

Şizofreni için klinik olarak UYR'e sahip olanlarda görsel bellekte bozukluk tanımlanan çalışmaların aksine, Pukrop ve ark. (2006) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, şizofreni hastaları, ilk psikoz atağı için riskli grupta olanlar ve kontrol grubu ROKŞT ile görsel bellek açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda birden fazla atağı olan hastaların, ilk atak hastalarına göre görsel bellekte daha fazla bozukluk yaşadığı gösterilmiştir. İlk atak hastalarının ise, görsel bellek alanında psikoz için yüksek riske sahip gruptan daha fazla bozukluk yaşadığı bildirilmiştir. Psikoz için yüksek riske sahip grubun, görsel bellek performansının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, görsel bellek sorunlarının psikoza geçiş açısından belirleyici olmadığı ileri sürülmüştür (327).

Yazında, şizofreni riski açısından genetik olarak yüksek riskli gruplarda ROKŞT kullanılarak nörobilişsel fonksiyonları değerlendiren çalışmalarda bulunmaktadır. Maziade ve ark. (2011), şizofreni hastalarının etkilenmemiş yetişkin

akrabalarında, ROKŞT' de (anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama puanı) görsel epizodik bellek performansını kontrol grubuna benzer bulunurken, şizofreni hastaları ve onların genç akrabalarında anlamlı bozukluk bildirmiştir. Ayrıca, şizofreni hastaların yüksek riskli çocuklarında, görsek bellek bozukluğunun (ROKŞT anlık ve uzak hatırlama puanı) 7-12 yaş arasında orta düzeyde olduğu, erken ergenlikte arttığı ve genç ergenlikteki olası iyileşme ile 20-22 yaşında kontrollerle arasındaki farklılığın azaldığı saptanmıştır. Çalışma sonucunda, ergenlerde bozulmuş görsel bellek fonksiyonlarının yüksek şizofreni gelişim riskini gösterdiğini, süreçte psikoz gelişip gelişmeyeceği ayrımını nöroplastik değişikliklerle düzelmenin yada stabil kalmanın belirleyeceğini bildirmişlerdir (271).

Şizofreni açısından yüksek riske sahip çocuk ve ergenlerde tanımlanan görsel bellekteki bozukluğun, işlevselliğe etkisi tam olarak bilinmemektedir. Davies ve ark. (2011), çeşitli nöropsikolojik bozukluğa (epilepsi, konjenital malformasyon, kromozom anomalileri vb.) sahip çocuklardaki ROKŞT sonuçları ile ebeveynleri tarafından tanımlanan akademik başarı, gelişimsel durum ve uyum becerileri arasında ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (328). Bu veriye dayanarak, şizofreni tanıli hastaların çocuklarında tanımlanan ROKŞT puanlarındaki bozukluğun olası akademik, gelişimsel ve uyumla ilgili sorunlara yol açabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın sonucu, şizofreni hastalarının çocuklarında görsel-mekansal kurulum ve görsel bellek açısından saklama ve geri getirmede olası bir bozukluğun olduğunu işaret etmektedir. Şizofrenideki genetik çalışmalarda, görsel-mekansal kurulum ve görsel bellek bozukluklarının endofenotip adayı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, şizofreni tanıli hastaların çocuklarında, görsel bellek ve nörogörüntüleme değerlendirmelerinin birlikte yapılarak, görsel bellek sorunlarının altında yatan nöral mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sunulabileceğine işaret etmektedir.

Birinci Düzey Yanlış İnanç Testleri Sonucu:

Bizim çalışmamızda, şizofreni tanıli hastaların çocuklarının, Sally-Anne testinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü performansa sahip olduğu saptanmıştır. Ancak, Bonibon testini çalışma ve kontrol grubundaki

çocukların tamamı (% 100) başarılı olmuştur. Bonibon testi sonucu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ZK becerilerinin sosyal-bilişsel komponenti, bireyin kendi inanç, düşünce ve niyetlerinden bağımsız olarak diğer insanların ayrı bir zihne sahip olduğunu fark etme ve başkalarının zihinsel durumunu anlama yeteneğini kapsamaktadır. Sosyal-bilişsel beceriler, insanların eylemlerini doğru tahmin etmek ve anlamak için önemlidir ve yanlış inanç testleri (Sally-Anne Test ve Smarties test) ile değerlendirilmektedir (329).

Sally ve Anne Testi, birinci düzey yanlış inanç testi olarak kabul edilmekte ve katılımcının bir nesnenin durumundaki bir değişikliği, öyküdeki bir karakterin bildiğini, ama diğer kişinin bunu bilmediğini anlaması ve diğer kişinin eylemini bu ayrıma dayanarak öngörme yetisini değerlendirdiği düşünülmektedir (230).

Şizofrenideki ZK becerilerinin değerlendirildiği çalışmalarda birinci düzey yanlış inanç testler yaygın olarak kullanılmıştır (162, 166, 176, 330). Birçok çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında klinik olarak yüksek şizofreni riski olan grupta (193) ve şizofreni hastalarında (162, 166, 176, 330) birinci düzey yanlış inanç testlerinde anlamlı düşük performans bildirilmiştir (162). Bosco ve ark. (2009) tarafından, 22 şizofreni hastasının Sally-Anne Testi ve Smarties Testi performansı kontrol grubundan kötü bulunmuştur (331). Mazza ve ark. (2001), 35 şizofreni hastasının katılımıyla yaptıkları çalışmada, hastaların birinci düzey yanlış inanç testlerinden kontrol grubuna göre anlamlı bozukluk yaşadığını bildirmiştir (176). Mazza ve ark. (2003), şizofreni hastalarında zihin kuramı ve makyavelist zekayı değerlendirdikleri çalışmada, şizofreni tanılı hastaların, kontrol grubuna göre insanların düşüncelerini ve eylemlerini değiştirme becerisinin az olduğu ve kasıtlı aldatma tekniklerini ve stratejik akıl yürütmeyi kullanamadıklarını bildirmişlerdir (332).

Şizofreni hastalarında, çoğunlukla birinci düzey yanlış inanç testlerinde bozukluk tanımlanmakla birlikte, bazı çalışmalarda kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (333). Janssen ve ark. (2002) tarafından, şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk hastaları ve hastaların psikotik olmayan yakınlarına birinci düzey yanlış inanç testi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, test sonucunun şizofreni riski ile pozitif ilişkisinin olduğu gösterilmesine rağmen, arasındaki ilişki istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçla, birinci düzey yanlış inanç testi duyarlılığının şizofrenideki zihin kuramı bozukluğunu tespit etmede düşük olduğunu öne sürmüşlerdir (198). Başka bir çalışmada da, 20 remisyonadaki şizofreni hastasının birinci düzey yanlış inanç testi başarısının kontrol grubuna benzer olduğu saptanmıştır (333).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, ZK becerileri ve belirtiler arasındaki ilişkide incelenmiştir. Mazza ve ark. (2003) tarafından negatif belirtili şizofreni hastalarının birinci düzey yanlış inanç testlerinde pozitif belirtili hastalara göre daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır (332). Corcoran ve ark. (1995) tarafından yapılan çalışma sonucunda, negatif belirtili hastalarda daha fazla ZK bozulmasının olduğunu, söz konusu bozukluğun prefrontal kortekse bağlı nörogelişimsel bir hasarlanmanın sonucu olabileceği öne sürülmüştür (166). Bu veriler sonucunda, şizofrenide ZK bozuklukların belirgin olduğu ve şizofreni için endofenotip adayı olabileceği öne sürülmüştür. ZK kavramının, farklı sosyal-bilişsel yapılardan oluşması nedeniyle bileşenlerine ayrılarak, standardize ve sınanmış testlerle daha büyük örneklemelerde çalışılması önerilmiş, ayrıca olası diğer bilişsel etkenlerin kontrol altına alınarak yapılacak nörogörüntüleme ve nöropsikolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (230).

Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında birinci düzey yanlış inanç testleri aracılığıyla ZK becerilerini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, klinik olarak yüksek şizofreni riski olan bireylerde ZK becerilerini değerlendirilen çalışmalar bulunmaktadır. Chung ve ark. (2008) tarafından, klinik olarak şizofreni için UYR sahip 33 katılımcının dahil edildiği grubun, kontrol grubuna benzer birinci düzey yanlış inanç test başarısı gösterdiği bildirilmiştir (334). Kim ve ark. (2011) ise, ortalama 2,8 yıl süren izlem çalışmasında klinik olarak UYR grubundaki katılımcıların, kontrol grubuna göre başlangıçta birinci derece yanlış inanç testlerinde bozukluk sergilediği ve söz konusu bozukluğun psikoza dönüşüm için yatkınlık belirleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir (193).

Bizim çalışmada bulunan Sally-Anne Testi sonucu, şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, kontrol grubuna göre ZK becerilerinde daha kötü performans göstereceği hipotezini desteklemektedir. Şizofreni hastaları ve klinik olarak UYR

grubunda yapılan bir çalışmada, her iki grupta birinci düzey yanlış inanç testi başarısının yaş ve cinsiyetten bağımsız, ancak sözel zeka ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (335). Bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet, yaş ve sözel zeka açısından farklılık olmamasına rağmen şizofreni tanılı hastaların çocuklarında kontrol grubuna göre birinci düzey yanlış inanç testlerinden Sally-Anne testinde anlamlı başarısızlık saptanmıştır. Bu sonuç, genetik olarak yüksek riskli grupta, Sally-Anne testi başarısızlığının şizofreni içi endofenotip adayı olabileceğini göstermektedir.

Tüm çocukların, bonibon testinde başarılı olmasının, Sally-Anne testine göre daha kolay olması (179) ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

İkinci Düzey Yanlış İnanç Testleri Sonucu:

Bizim çalışmamızda, ikinci düzey yanlış inanç testleri olarak kabul edilen, Dondurma Kamyonu (Ice-cream Truck) Testi ve Çukulata (Chocolate Bar) Testi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Şizofrenideki ZK becerilerinin değerlendirildiği çalışmalarda yaygın olarak kullanılan ikinci düzey yanlış inanç testleri katılımcının; hikayedeki kişinin diğer bir karakterin 3. bir kişi hakkındaki bilgisini dikkate alarak tahminde bulunma yetisini değerlendirmektedir (228). Birçok çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında (187,336), şizofreni hastalarında (337, 162, 166) ve şizofreni için klinik olarak UYR taşıyan grupta (193) ikinci düzey yanlış inanç testlerinde anlamlı düşük performans bildirilmiştir. Özgüven ve ark. (2010) tarafından, 20 şizofreni hastasının ikinci düzey yanlış inanç test performansının, kontrol grubundan anlamlı düşük olduğunu bildirilmiştir (337). Diğer bir çalışmada, 41 şizofreni hastasına birinci ve ikinci düzey yanlış inanç testleri uygulanmış, hastaların birinci düzey yanlış inanç testi performansı kontrol grubuna benzer bulunurken, ikinci düzey yanlış inanç testi performansı kontrol grubundan anlamlı kötü bulunmuştur (338).

Bazı çalışmalarda ise, şizofreni hastalarında davranışsal sorunların ZK bozukluğu ile ilişkili olduğu ve düzelen hastalarda ZK becerilerinin kontrol grubuna benzer olduğu bulunmuştur. Böylece, ZK bozukluğunun şizofreni patolojisinin bir parçası ve akut duruma özgü olduğu hipotezinin desteklendiği öne sürülmüştür (338).

Herold ve ark. (2002), remisyondaki şizofreni hastalarının ikinci düzey yanlış inanç testleri performansının kontrol grubuna benzer olduğunu bildirmiştir (333).

ZK bozukluğunun şizofrenideki akut atağa özgü olduğunu gösteren çalışmaların aksine, yapılan iki meta-analiz çalışması sonucunda remisyondaki şizofreni hastalarında ZK bozuklukları gösterilmiştir. Bu sonuçlarla, şizofrenideki ZK bozukluğunun anlamlı ve stabil olduğu, şizofreni için yatkınlık belirleyicisi olabileceği belirtilmiştir (6,173).

Genetik ve klinik olarak yüksek şizofreni riski olan bireylerde ZK becerilerini değerlendirmek amacıyla ikinci düzey yanlış inanç testleri kullanan çalışmalar bulunmaktadır. Chung ve ark. (2008), klinik olarak şizofreni açısından UHR grubuna dahil katılımcıların, kontrol grubuna göre ikinci düzey yanlış inanç testinde anlamlı bozukluk gösterdiği bildirilmiştir (334). Kim ve ark. (2011) ise, başlangıçta kontrol grubuna göre anlamlı bozukluk tanımlanan ikinci düzey yanlış inanç testlerinin, UYR grubundaki katılımcıların psikoza dönüşümü için yatkınlık belirleyicisi olabileceğini bildirmişlerdir (193).

Mazza ve ark. (2008), şizofreni hastaları ve onların psikotik olmayan yakınlarının, kontrol grubuna göre genel ZP ve nöropsikolojik işlevlerden (Yİ, bellek vb.) bağımsız olarak yanlış inanç testlerinde kötü performans gösterdiğini bildirmiştir (336). Başka bir çalışmada ise, şizofreni hastaları (n:21), hastaların etkilenmemiş anne (n:21) ve babaları (n:21), sağlıklı kontrol grubu (n:21) ve onların sağlıklı anne (n:21) ve babalarına (n:21) ikinci düzey yanlış inanç testleri uygulanmıştır. Hastaların etkilenmemiş anne ve babalarının, ikinci düzey yanlış inanç testlerinde bozukluk gösterdiği, ancak söz konusu bozukluğa genel zeka işlevindeki yetersizliklerin aracılık ettiği bildirilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda ise, şizofreni tanılı hastaların çocukları birinci düzey yanlış inanç testinde başarısız olmasına rağmen, daha ileri düzey ZK becerilerini değerlendirdiği belirtilen ikinci düzey yanlış inanç testinde kontrol grubuna benzer başarı gösterdi. Stratta ve ark. (2011) tarafından, birinci düzey yanlış inanç testlerinin şizofreninin klinik şiddetinin belirlenmesi açısından ikinci düzey yanlış inanç testlerine göre daha önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Zihin durumlarının hiyerarşik sıra yerine, birinci ve ikinci düzey yanlış inanç testlerinin farklı yapıları temsil edebileceği öne sürülmüştür. Birinci düzey yanlış inanç testinde başarısız olan

birinin, ikinci yanlış inanç testinde başarılı olmasının mümkün olabileceği belirtilmiştir (339).

Gözler Testi -Çocuk Versiyon Sonuçları:

Çalışmamızda, çalışma ve kontrol grupları arasında gözler testi doğru sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gözler Testi, ZK becerilerinden doğrudan gözlenebilen bilgiye dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılama yetisini değerlendirmektedir (234).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda, şizofrenide ZK yetilerini değerlendiren ve sayısal veri sağlayan kıymetli bir araç olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (179,197, 343).

Birçok çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında gözler testinde anlamlı düşük performans bildirilmiştir (179,197,340,341,342,343). Hirao ve ark. (2008), şizofreni hastalarının diğer insanların zihinsel durumunu anlama yeteneğini ölçen gözler testinde anlamlı düşük puan aldığını ve bu sonucun genel bilişsel işlevlerden bağımsız olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, şizofreni hastalarında sol ventrolateral prefrontal korteksdeki (VLPFK) gri cevher miktarındaki azalma ile ZK bozuklukları ilişkili bulunmuştur. Çalışma sonucunda, gözler test puanındaki bozukluğun, şizofreni hastalığının zihin kuramı bileşenine ait olduğunu öne sürmüşlerdir (344). Diğer bir çalışmada, 10'ar kişiden oluşan şizofreni hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrol grubuna Gözler Testi uygulanmış olup, şizofreni hastalarının ve yakınlarının kontrol grubuna göre anlamlı kötü performans gösterdiği bildirilmiştir (197).

ZK bozuklukları ile psikoz riski ilişkisini değerlendirmek için şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalar, özel bir öneme sahiptir (199). Yazındaki çalışmalar incelendiğinde, şizofreni hastalarının yakınlarının Gözler Testi performansının, şizofreni hastalarından fazla ve kontrol grubundan düşük olma eğiliminde olduğu görülmektedir (197,345). Achávala ve ark. (2010) tarafından, 20'şer katılımcıdan oluşan şizofreni hastası, birinci derece hasta yakını ve kontrol grubuna Gözler Testi uygulanmıştır. Şizofreni hastaları ve yakınlarında Gözler Testi performansı kontrol grubundan anlamlı düşük bulunmuştur (345). Ancak, bazı çalışmalarda hasta yakınlarının Gözler Test performansı kontrol grubundan farklı

bulunmamıştır (196). Kelemen ve ark. (2004) tarafından, 79 tane birinci derece şizofreni yakını ve 40 tane kontrol grubunda Gözler Testi kullanılarak ZK becerileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, etkilenmemiş hasta yakınları kontrol grubuna benzer performans gösterirken, etkilenmiş hasta yakınlarında ise ZK becerilerinde bozukluk olduğu saptanmıştır (341). Gözler Testi ile değerlendirilen ZK becerisinin, hastalığın nedeni olmaktan çok hastalığın bulunması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (196).

Ayrıca, şizofreni için klinik olarak UYR grubunda olan hastalarda da Gözler Test performansını değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (346). Cature ve ark. (2008), şizofreni açısından klinik olarak UYR grubunda tanımlanan katılımcı ve şizofreni hastasının Gözler Testi performansını kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Gözler Testi'nde; şizofreni hastalarının hem kontrol hem UYR grubuna göre anlamlı düşük performans sergilerken, kontrol ve UYR grubu performansları ise benzer bulunmuştur (346). Başka bir çalışmada, şizofreni açısından genetik olarak yüksek riskli gruba dahil edilen ergenlerin gözler testi kullanılarak değerlendirilen zihin kuramı becerileri kontrol grubuna benzer bulunmuştur (183). Stanford ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada da, şizofreni açısından klinik olarak yüksek riskli grup şeklinde tanımlanan 63 genç bireyin, kontrol grubuna benzer gözler testi performansına sahip olduğu gösterilmiştir (335).

Çalışmamızdaki sonuç, şizofreni tanımlı hastaların çocuklarında Gözler Testi ile değerlendirilen ZK yetilerinde daha fazla bozukluk olduğu hipotezini desteklememektedir. ZK bozukluklarının, genel ZB puanındaki bozukluklardan kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (347). Bizim çalışma grupları arasında ZB puanları açısından fark bulunmaması, ZK sonuçlarına zekanın etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu nedenle, şizofreni tanımlı hastaların çocuklarında, doğrudan gözlenebilen bilgiye (yüzdeki duygular ve bedensel anlatımlar) dayanarak başkalarının zihinsel durumunu algılama yetisinde (Sosyal-Algisal ZK) bozulma olmadığı söylenebilir. Sabbagh (2004), ZK becerilerinin zihinsel durumun çözümlenmesi (mental state decoding) ve zihinsel durumun muhakemesi (mental state reasoning) olarak iki alana ayrılabilirliğini belirtmiştir (329). Gözler testinin, görsel uyaranları kullanarak diğerinin zihinsel durumunu değerlendirmeyi sağlayan zihinsel durumun çözümlenmesi (mental state decoding) alanını ölçtüğü öne

sürülmüştür. Şizofrenide ZK becerilerinin yatkınlık belirteci olarak rolünü açıklamak için birinci ve ikinci Yİ testlerine benzer zihinsel durumun muhakemesi alanını değerlendirecek testlerin kullanılabilmesi belirtilmektedir (183).

Şizofreni açısından yüksek genetik ve klinik riske sahip çocuklarda, sosyal-algısal ZK becerilerini değerlendiren Gözler Testi sonuçları net değildir. Şizofreni için yüksek genetik riske sahip kişilerde Gözler Testi'nin, bilişsel ve çevresel etkenlerin sonuçlara olası etkisi dışlanarak daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Şizofreni tanı hastaların çocuklarında Yİ, zeka düzeyi, dikkat, bellek ve ZK becerilerini değerlendiren bu çalışma sonucunda, hepsinde olmamakla birlikte söz konusu alanlarda kontrol grubundan farklılık tanımlanarak, şizofreni etiopatogenezini açıklamak için öne sürülen nörogelişimsel hipotezi destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.

Çalışmamızın, en önemli kısıtlılığın birisi katılımcı sayısının az olmasıdır. Her bir katılımcının, kullanılan kapsamlı nörobilişsel bataryayla değerlendirilmesinin ortalama üç saat sürmesi ve çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olup çalışmaya katılmayı kabul eden kişileri bulma güçlüğü nedeniyle daha yüksek sayıya ulaşamadı. Yazında, şizofreni alt tipleri arasında nörobilişsel işlevler ve ZK becerileri açısından farklılıklar olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, şizofreni hastalarının çocuklarının alındığı yüksek risk çalışmalarında, şizofreni alt tiplerine göre gruplandırma yapılarak yatkınlık göstergelerinin değerlendirilmesi daha tutarlı veriler sağlayabilecektir. Ebeveynlerden birinin şizofreni tanısına sahip olması çocuğun eğitimini, uyaran ve öğrenmeye teşvik düzeyini, içinde bulunduğu aile yapısını ve sosyoekonomik durumunu etkileyerek, bilişsel test başarısını etkileyebilecektir. Bu nedenle, yüksek risk çalışma sonuçlarına genetik etkenlerin yanı sıra çevresel etkenlerinde yansımalarının olabileceği öne sürülebilir. Çalışmamızın deseninin kesitsel olması diğer bir sınırlılıktır. Genetik yüksek risk grubundaki çocukların, izlem çalışmaları ile nörobilişsel ve klinik açıdan takip ve değerlendirilmesi, şizofreni etiopatogenezini aydınlatacak veriler sağlaması, hastalığın erken tanınabilmesi, olası önleyici tedbirlerin alınması için daha yararlı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, yüksek risk gruplarında açık olarak tanımlanan Yİ, zeka düzeyi, dikkat, bellek ve ZK alanlarındaki farklı verilerin,

nörogörüntüleme ve genetik analiz çalışmalarıyla birlikte çalışılmasının, hastalığın potofizyolojisi ve genetik alt yapısını anlamada yardımcı olabilecektir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, şizofreni tanılı hastaların çocukları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, çocukların ortalama eğitim süresi, babaların eğitim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Gruplar arasında anne eğitim süresi, tek ebeveynle yaşama, anne ve baba aktif çalışma durumu açısından kontrol grubu lehine anlamlı farklılık saptanmıştır.
3. Gruplarda en az bir tane eksen bir tanısı bulunma oranları benzer bulunmuştur.
4. Gruplar arasında ebeveynler tarafından tanımlanan ortalama cümle kurma süresi, kontrol grubu lehine anlamlı farklı bulunmuştur.
5. Geçmiş psikiyatrik tanı oranları şizofreni tanılı hastaların çocuklarında %50, kontrol grubunda % 40 bulunurken; şu anki ruhsal patoloji oranları şizofreni tanılı çocuklarda %40, kontrol grubunda % 33.33 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında geçmiş ve şu anki klinik görüşme ve ÇDŞG-ŞY-T'ye göre konan psikiyatrik tanı oranları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.
6. Şizofreni tanılı hastaların çocukları ve kontrol grubu arasında, ZB puanı 70'in üzerinde olan popülasyondaki WISC-R in sözel, performans, toplam ve tüm alt test puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
7. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, stratejik planlama, organizasyon ve bilişsel setleri değiştirmek için çevreden gelen geri bildirimleri kullanabilme yeteneğini içeren Yİ alanlarını değerlendiren WKET'in tüm alt test performansları kontrol grubuna benzer bulunmuştur.
8. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülmesini değerlendiren Stroop Testi TBAG Formu'nda, 2. Kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme sayısı, bozucu etkinin ortaya çıktığı kritik bölüm olan 5. Kart okuma sırasında yapılan ortalama düzeltme ve hata sayıları açısından anlamlı bozukluk saptanmıştır.
9. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, sözcüklerde akıcılık, zihinsel geri getirme ve sebat etme yetilerini değerlendiren SAT'da, toplam ve her bir kategori puanı

(‘K’, ‘A’ ve ‘S’) performansı benzer olduğu için, sözel akıcılık işlevi normal bulunmuştur.

10. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, psikomotor hız, bilişsel esneklik, inhibisyon kontrolü, çalışma belleği, zihinden iz sürme ve kurulumu değiştirmeyi değerlendiren İST’de, İST B bölümü süresi ve toplam (İST-A ve İST-B bölümü hata toplamı) hata sayısı açısından anlamlı farklılık oluşturacak ölçüde kötü performans gösterdiği saptanmıştır.
11. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, öğrenme süreci, zaman içinde öğrenmenin devamlılığı, kısa ve uzun süreli bellek, öğrenme stratejileri, depolama-geri getirme ve bozucu uyaranlara yatkınlığı değerlendiren CSÖT-Ç sonuçları açısından; A listesinde birinci deneme sonrasında hatırlanan kelime sayısı, 5 denemenin toplamında öğrenilen kelime sayısı, ilk ve son bölge anlık serbest hatırlama kelime sayısı, A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlanan kelime sayısı, A listesi kısa ve uzun süreli ipucu ile hatırlanan kelime sayısı, toplam perseverasyon sayısı ve ayrımlanabilirlikte kontrol grubu lehine anlamlı farklılık bulunmuştur.
12. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, mekansal yapılandırma ve görsel belleği değerlendiren ROKŞT’nin gecikmeli hatırlama puanı ve tanıma puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bozukluk yaşadığı saptanmıştır.
13. Şizofreni tanılı hastaların çocukları, bir nesnenin durumundaki bir değişikliği, hikayedeki bir karakterin bildiğini, ama diğer kişinin bunu bilmediğini anlaması ve diğer kişinin eylemini bu ayrıma dayanarak öngörebilme becerisini değerlendiren birinci düzey yanlış inanç testlerinden Sally-Anne Test başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı kötü performansa sahip iken, Bonibon Testi performansı açısından bozukluk saptanmamıştır.
14. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarında, hikayedeki kişinin diğer bir karakterin üçüncü bir kişi hakkındaki bilgisini dikkate alarak tahminde bulunma yetisini değerlendiren ikinci düzey yanlış inanç testlerinden Dondurma Kamyonu (Ice-cream Truck) Testi ve Çukolata (Chocolate Bar) Testi performansı açısından bozukluk bulunmamıştır.

15. Şizofreni tanılı hastaların çocuklarının, insanların sadece göz fotoğraflarına bakarak kişinin zihinsel durumu hakkında çıkarımda bulunma işlevini değerlendiren gözler testi performansı açısından bozukluk saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA, Schizophrenia. In: Cancro R, Edmondson J, Gabbard GO, Grebb JA, Manley M, Pataki CS, Sussman N, eds. Kaplan and Sadock's Synapsis of Psychiatry Behavioral Sciens/Clinical Psychiatry, 9th Ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2003:471-504.
2. Haukka J, Suvisaari J, Lönnqvist J, Fertility of patients with schizophrenia, their siblings and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland, Am J Psychiatry 2003;160:460-3.
3. Hans SL, Auerbach JG, Styr B, Marcus J, Offspring of Parents With Schizophrenia: Mental Disorders During Childhood and Adolescence, Schizophr Bull 2004;30:303-315.
4. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;72:29-39.
5. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK ve ark. Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders Schizophrenia, Schizophr Bull 2009;35:1022-1029.
6. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis, Schizophrenia Research 2009;109:1-9.
7. Bora E, Sehitoglu G, Aslier M, Atabay I, Veznedaroglu B. Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia Is poor insight a mentalizing deficit? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007;257:104-11.
8. Murphy D, Theory of mind in a sample of men with schizophrenia detained in a special hospital: its relationship to symptom profiles and neuropsychological tests, Crim Behav & Ment Health, 1998;8:13-26.
9. Davalosa DB, Compagnona N, Heinleina S, Rossa RG. Neuropsychological deficits in children associated with increased familial risk for schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;67:123-130.

10. Diwadkar VA, Goradia D, Hosanagar A, Mermon D, Montrose DM, Birmaher B ve ark. Working memory and attention deficits in adolescent offspring of schizophrenia or bipolar patients: Comparing vulnerability markers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;13:49–1354.
11. Ross RG, Wagner B, Heinlein S, Zerbe GO. The Stability of Inhibitory and Working Memory Deficits in Children and Adolescents Who are Children of Parents With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:47-51.
12. Ozan E, Deveci E, Oral M, Karahan U, Oral E, Aydın N, Kırpınar İ. Neurocognitive functioning in a group of offspring genetically at high-risk for schizophrenia in Eastern Turkey. *Brain Research Bulletin* 2010;82:218–223.
13. Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC ve ark. Social Cognition Deficits Among Individuals at Familial High Risk for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:1081–1088.
14. Köroğlu E, Sargın E, Türkçapar H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Editor: Köroğlu E. *DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007; 419-487.
15. Soygür H, Erkoç Ş, Şizofreni kavramına tarihsel bir bakış. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H, eds. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007;1-12.
16. Zimmerman M, Spitzer R, Psychiatric classification. In: Sadock B, Sadock V, eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1034-1053.
17. Keller WR, Fischer BA, Carpenter WT, Revisiting the Diagnosis of Schizophrenia: Where have we been and Where are We Going? *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011;17:83–88.
18. Moskowitz A, Heim G, Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias: A Centenary Appreciation and Reconsideration *Schizophr Bull* 2011;37:471-479.

19. Saddichha S, Kumar R, Sur S, Sinha BNP. First rank symptoms: concepts and diagnostic utility. *Afr J Psychiatry* 2010;13:263-266.
20. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2. Baskı (DSM-II), Washington DC 1968.
21. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
22. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2:e141.
23. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
24. McGrath J, Saha S, Welham J, Saadi OE, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2004;2-13.
25. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J ve ark. Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes Findings From the 3-Center AESOP Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-258.
26. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistematik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22:40-5.
27. Çetingök M, Chu CC, Park DB. The effect of culture On the sex differences in Schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 1990;36:272-9.
28. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M ve ark. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-780.
29. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000;157:438-443.

30. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry* 2008; 63:809-815.
31. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sørensen TL, Hougaard D, Yolken RH. Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33:741-744.
32. Selten JP, van der Graaf Y, van Duursen R, Gispens-de Wied CC, Kahn RS. Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch Flood Disaster. *Schizophr. Res* 1999;35:243–245.
33. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res.* 2007;97:51-9.
34. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
35. Scherr M, Hamann M, Schwerthöffer D, Froböse T, Vukovich R, Pitschel-Walz G, Bäuml J. Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2012;66:107-14.
36. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
37. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
38. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt T.E. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 2002;325:1212-3.
39. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB. Higher risk of offspring schizophrenia following

antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:146-52.

40. Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, Nahon D ve ark. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 2008;21;8:71.

41. Harrison G, Owens D, Holton A, Neilson D, Boot D. A prospective study of severe mental disorder in Afro-Caribbean patients. *Psychol Med* 1988;18:643-57.

42. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12–24.

43. Alan S. Brown. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2011;93;23–58.

44. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey E.F, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2003;29:587-593.

45. Martínez-Ortega JM, Carretero MD, Gutiérrez-Rojas L, Díaz-Atienza F, Jurado D, Gurpegui M. Winter birth excess in schizophrenia and in non-schizophrenic psychosis: Sex and birth-cohort differences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35:1780–1784.

46. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA ve ark. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004;329:1070.

47. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, Goldstein JM, Seidman LJ, Liu T ve ark. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res*. 2009;114:1-5.

48. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaräsänen A, Järvelin MR, Koponen H ve ark. First Meta-analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male Versus Female Offspring. *Schizophr Bull* 2011;37:1039-1047.

49. McGrath J, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J* 2009;190:7.
50. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R ve ark. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:38-45.
51. Bebbington PE, Bhugra D, Brugha T, Singleton N, Farrell M, Jenkins R ve ark. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry* 2004;185:220-6.
52. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D ve ark. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:25-31.
53. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin MR ve ark. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth-cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-245.
54. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH ve ark. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:889-94.
55. Kim T Mueser, Susan R McGurk. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063–72.
56. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application Second Edition*. Cambridge: Cambridge University Pres,2000; 401-459.
57. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic Journal of Psychiatry* 2009;63:196-201.
58. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988:179–186.
59. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS ve ark. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:8104–8109.

60. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549–562.
61. Mark A. Geyer, Franz X. Vollenweider. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:445-53.
62. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001;15;56:495-507.
63. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:106-115.
64. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:357-72.
65. Ghosh A, Chakraborty K, Mattoo SK. Newer molecules in the treatment of schizophrenia: A clinical update. *Indian J Pharmacol* 2011;43:105-12.
66. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: Insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;15;50:729-42.
67. Cho RY, Konecky RO, Carter CS. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;26;103:19878-83.
68. Goto N, Yoshimura R, Moriya J, Kakeda S, Ueda N, Ikenouchi-Sugita A ve ark. Reduction of brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations in early-stage schizophrenia patients: 3T proton MRS study. *Schizophr Res* 2009;112:192-3.
69. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:479–489.
70. Smythies J. Section III. The norepinephrine system. *Int Rev Neurobiol* 2005;64:173-211.

71. Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 2007;113:523-36.
72. van Kammen DP, Kelley M. Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. An integrative perspective. *Schizophr Res* 1991;4:173-91.
73. Masana M, Bortolozzi A, Artigas F. Selective enhancement of mesocortical dopaminergic transmission by noradrenergic drugs: therapeutic opportunities in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14:53–68.
74. Arnsten AF. Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174:25-31.
75. Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H, Aboitiz F. Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications. *J Neurochem* 2009;111:891-900.
76. Bustillo JR, Chen H, Gasparovic C, Mullins P, Caprihan A, Qualls C et al. Glutamate as a Marker of Cognitive Function in Schizophrenia: A Proton Spectroscopic Imaging Study at 4 Tesla. *Biol Psychiatry* 2011;69:19-27.
77. Field JR, Walker AG, Conn PJ. Targeting glutamate synapses in schizophrenia. *Trends Mol Med* 2011;17:689-98.
78. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010;47:4-16.
79. McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:174-81.
80. Rijsdijk FV, Gottesman II, McGuffin P, Cardno AG. Heritability estimates for psychotic symptom dimensions in twins with psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:89-98.
81. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9.

82. Maier W, Lichtermann D, Franke P, Heun R, Falkai P, Rietschel M. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res.* 2002;57:259-66.
83. Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:67-74.
84. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:1-25.
85. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B ve ark. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:442-55.
86. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: a review of the recent literature. *Current Opinion in Psychiatry* 2003;16:157-170.
87. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1015-23.
88. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006;188:510-8.
89. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 2006;82:75–88.
90. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009;108:3–10.
91. Lehman AF, Lieberman CJA, Dixon VCLB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. eds. Practice Guideline for the Treatment of Patients With schizophrenia. Second Edition (APA,2004) 565-746.

92. San L, Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, Gilaberte I. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *European Psychiatry* 2007;22:490-498.
93. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-479.
94. Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M. Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:639-649.
95. Morgan V, Korten A, Jablensky A. Modifiable risk factors for hospitalization among people with psychosis: evidence from the National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:683-90.
96. Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-1131.
97. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2010;196, 116–121.
98. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county. Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-28.
99. Ran MS, Chen EY, Conwell Y, Chan CL, Yip PS, Xiang MZ ve ark. Mortality in people with schizophrenia in rural China: 10-year cohort study. *Br J Psychiatry* 2007;190:237-42.
100. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology* 2010;24:81–90.
101. Görken I. Çocukluk (Erken) Başlangıçlı Şizofreni: Tanısal Değerlendirmeler, Klinik Bulgular, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Düşünen Adam* 2001;14:211-216.

102. Adityanjee MD, Yekeen A, D. Theodoridis, W. Victor R. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999;53:437-448.
103. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
104. Nicolson R, Lenane M, Hamburger SD, Fernandez T, Bedwell J, Rapaport JL. Lessons from childhood-onset schizophrenia. *Brain Research Reviews* 2000;31,147–156.
105. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. AACAP official action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2001;40:4–23.
106. Margari F, Petruzzelli MG, Lecce PA, Todarello O, De Giacomo A, Lucarelli E ve ark. Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: a case control study. *BMC Psychiatry* 2011;11:60.
107. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T ve ark. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:649-654.
108. Sowell ER, Levitt J, Thompson PM, Holmes CJ, Blanton RE, Kornsand DS ve ark. Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *Am J Psychiatry* 2000;157:1475–1484.
109. Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Hadjulis M, Pipe R, Murray R ve ark. Superior temporal gyrus abnormalities in early-onset schizophrenia: similarities and differences with adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1299–1304.

110. Yoshihara Y, Sugihara G, Matsumoto H, Suckling J, Nishimura K, Toyoda T ve ark. Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia. *Annals of General Psychiatry* 2008;7:25.
111. Frazier JA, Alaghband-Rad J, Jacobsen L, Lenane MC, Hamburger S, Albus K ve ark. Pubertal development and onset of psychosis in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Research* 1997;70:1-7.
112. Rabinowitz J, Lewine SZ, Hafner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;88:96–101.
113. Lay B, Blanz B, Hartmann M, Schmidt MH. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:801-816.
114. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L ve ark. Double-Blind Comparison of First- and Second-Generation Antipsychotics in Early-Onset Schizophrenia and Schizo-affective Disorder: Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420-1431.
115. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Risperidone in Adolescents with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2009;19:611-621.
116. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S ve ark. A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1432-1441.
117. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Washington DC, APA, 1997.

118. S Miyamoto, GE Duncan, CE Marx, JA Lieberman. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry* 2005;10:79–104.
119. Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs* 2011;71:179-208.
120. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Kirk Pharmacology & Therapeutics* 2010;125:169–179.
121. Meltzer HY. Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1985;40:59-68.
122. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *European Psychiatry* 2005;20:15–27.
123. American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001.
124. Kelly KG, Zisselman M. Update on ECT in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 48:560-566.
125. Mueser KT, Bond GR. Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2000;13:27-35.
126. Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors as the course of psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1976;129:125-137.
127. Mueser KT, Drake RE, Bond GR. Recent advances in psychiatric rehabilitation for patients with severe mental illness. *Harvard Rev Psychiatry* 1997;5:123-137.
128. Gabbard GO, Combined psychotherapy and pharmacotherapy. BJ Sadock, VA Sadock (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. bask1, cilt.II, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2000;2225-2234.

129. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment (4th edition). New York: Oxford University Press. 2004.
130. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurological impairment in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:19–viii.
131. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex ‘‘Frontal Lobe’’ Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology* 2000;41: 49–100.
132. Fisk JE, Sharp CA. Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and Access, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004;26:874–890.
133. Gur RE. Neuropsychiatric Aspects of Schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011;17:45–51.
134. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37: 51-87.
135. Sergeant J. A theory of attention: an information processing perspective. *Attention, Memory and Executive Functions içinde*, GR Lyon, NA Krasnegor (editörler) Paul H Brookes. s:57-69.
136. *Attention, memory, and executive function*, Lyon, G. Reid(Ed); Krasnegor, Norman A.(Ed) Baltimore, Paul H Brookes Publishing. xvii 424 pp.1996.
137. Posner MI, Petersen SE, *The Attention System of the Human Brain*, *Annu. Rev. Neurosci.* 13,25-42.
138. Wanga H, Fanb J, Johnsona TR. A symbolic model of human attentional Networks. *Cognitive Systems Research* 2004;5:119–134.
139. Baddeley AD. *The Psychology of Memory*, In: Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA, eds. *The Handbook of Memory Disorders*, 2th Ed. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2002;3-17.

140. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13515–13522.
141. Lu Z, Heeramun-Aubeeluck A. Cognitive Markers in Schizophrenia Prodrome: A Review. *ASEAN Journal of Psychiatry* 2012;13(2):XX XX.
142. van Schaik CP, Burkart JM. Social learning and evolution: the cultural intelligence hypothesis. *Phil. Trans. R. Soc B* 2011;366:1008–1016.
143. Colom R, Karama S, Jung RE, Haier RJ. Human intelligence and brain Networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2010;12.
144. Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of Cognitive Treatment in Psychiatry Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 1999;25:657-676.
145. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
146. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Meary A, Schürhoffand F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192:248–257.
147. Carrión RE, Goldberg TE, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Impact of Neurocognition on Social and Role Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Am J Psychiatry* 2011;168:806-813.
148. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and Intellectual Markers for Schizophrenia in Apparently Healthy Male Adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328-1335.
149. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:806-813.

150. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, Blumenfeld RS, Gonzales SM, Glahn DC. Prefrontal Activation Deficits During Episodic Memory in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:863–874.
152. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond Hypofrontality: A Quantitative Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies of Working Memory in Schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60–69.
153. Sergi C, Cynthia F, Marco P, Timothea T, Colm M, Eugenia K ve ark. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2011;11:18.
154. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Schizophr Bull* 2011;37:1318-1326.
155. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41–51.
156. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2002;159:1395–402.
157. Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2011;99:245–253.
158. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS ve ark. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
159. Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Correa P ve ark. The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive

deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2010;10:47.

160. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005;8:457–472.

161. Tirapu-Ustárrroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. What is theory of mind? *Rev Neurol* 2007;44:479-89.

162. Harrington L, Siegert RJ, McClure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry* 2005;10:249-286.

163. Baron-Cohen S, Swettenham J. Theory of mind in autism: its relationship to executive function and central coherence, Cohen D, Volkmar F (editörler), *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 2nd Edition, John Wiley and Sons, 1997.

164. Brüne M, Brüne-Cohrs U. Theory of mind - evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:437-455.

165. Gallase V, Keysers C, Rizzolatti G. A unifying view of social cognition. *Trends Cog Sci* 2004;8:396-403.

166. Brüne M. Theory of Mind'' in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31:21–42.

167. Tager-Flusberg H, and Sullivan K. A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition* 2000;76:59-89.

168. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a 'theory of mind'? *Cognition* 1985;21:37-46.

169. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigall R, Taylor E, Frangou S. Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia: Meta-Analysis of the Neural Correlates of Social Cognition. *PLoS ONE* 2011;6:e25322.

170. Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2006;148:75–92.
171. Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews* 2003;43:29–40.
172. Varga E, Tényi T, Simon M, Fekete S, Herold R. Exploration of mentalizing skills with functional imaging methods in schizophrenia: a systematic review. *Psychiatr Hung.* 2009;24(2):108-23.
173. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2007;191:5-13.
174. Abu-Akel A, Bailey AL. The possibility of different forms of theory of mind impairment in psychiatric and developmental disorders. *Psychol. Med.* 2000;30: 735–738, Letter.
175. Corcoran R, Frith CD. Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1996;1:305-318.
176. Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R, Casacchia M. Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:299-308.
177. Bora E, Gökçen S, Kayahan B, Veznedaroglu B. Deficits of Social-Cognitive and Social-Perceptual Aspects of Theory of Mind in Remitted Patients With Schizophrenia Effect of Residual Symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:95–99.
178. Drury VM, Robinson EJ, Birchwood M. 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med* 1998;28:1101-12.
179. Frith CD, Corcoran R. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26:521-30.
180. Hans SL, Auerbach JG, Auerbach AG, Marcus J. Development from birth to adolescence of children at-risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:384–394.

181. Fis NP, Cetin FC, Erturk M, Erdogan E, Dedeoglu C, Yazgan Y. Executive dysfunction in Turkish children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:424–43.
182. Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Abukmeil SS ve ark. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine* 2000;30:1111-1121.
183. Gibson CM, Penn DL, Prinstein MJ, Perkins DO, Belger A. Social skill and social cognition in adolescents at genetic risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 2010;122:179-184.
184. Pickup GJ. Relationship between Theory of Mind and Executive Function in Schizophrenia: A Systematic Review. *Psychopathology* 2008;41:206-213.
185. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research* 2006;145:95-103.
186. Pickup GJ. Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry* 2006;11:177-192.
187. Pentaraki AD, Stefanis NC, Stahl D, Theleritis C, Touloupoulou T, Roukas D ve ark. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: A family study. *Cognitive Neuropsychiatry* 2012;17:64-89.
188. Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TG, Rosso IM. Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2001;105:16–19.
189. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
190. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998;21:102-105.

191. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:551-558.
192. Jabben N, Arts B, van Os J, Krabbendam L. Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:764-774.
193. Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY ve ark. Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophrenia Research* 2011;130:170-175.
194. Blanchard MM, Jacobson S, Clarke MC, Connor D, Kelleher I, Garavan H ve ark. Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr Res* 2010;123:71-76.
195. Hu M, Chen J, Li L, Zheng Y, Wang J, Guo X, Wu R, Zhao J. Semantic fluency and executive functions as candidate endophenotypes for the early diagnosis of schizophrenia in Han Chinese. *Neuroscience Letters* 2011;502:173-177.
196. Kelemen O, Kéri S, Must A, Benedek G, Janka Z. No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:146-149.
197. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ ve ark. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 2006;88:151-160.
198. Janssen I, Krabbendam L, Jolles J, van Os J. Alterations in theory of mind inpatients with schizophrenia and nonpsychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:110–117.
199. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:253-264.

200. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P ve ark. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:980-988.
201. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004;11:109-116.
202. Wechsler D, Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, New York: The Psychological Corporation, 1974.
203. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1995;13-52.
204. Marazziti D, Catena Dell'osso M, Conversano C, Consoli G, Vivarelli L, Mungai F ve ark. Executive function abnormalities in pathological gamblers. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2008;4:7.
205. Grant DA, Berger EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl type card sorting problem. Journal of Experimental Psychology 1948;38:404-411.
206. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları, Dizayn Ofset, 2004, Ankara.
207. Şahin-Aközel A, Irak M, Altınoğlu-Dikmeer İ ve ark. (2006) İlköğretim çağı çocuklarında yönetici işlevlerin Wisconsin Kart Eşleme Testi kullanılarak incelenmesi. 13. Ulusal Psikoloji Kongresi. Türk Psikologlar Derneği & Hacettepe Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Ankara
208. Karakaş S. Bilnot bataryası El kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları (2.baskı). Ankara: Eryılmaz Ofset 2006.
209. Stroop J R. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 1935;18:643-662.

210. MacLeod CM. The Stroop task: The “Gold Standard” of attentional measures. *J Exp Psychol Gen* 1992;121:12-14.
211. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999;2:75-88.
212. Kılıç BG, Koçkar AI, Irak M, Şener Ş, Karakaş S. Türk ilkökul çocuklarında Stroop Testi TBAG formunun standardizasyon çalışması. 12. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi poster sunumu, İstanbul; 2002.
213. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958;8:271-276.
214. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education, *Archives of Clinical Neuropsychology* 2004;19:203-214.
215. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testi”nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2007;10:73-82.
216. Sánchez-Cubillo I, Periáñez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J ve ark. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2009;15:438-450.
217. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
218. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA, California Verbal Learning Test - Children’s Version, San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1994.
219. Quintero-Gallego EA, Gómez CM, Casares EV, Márquez J, Pérez-Santamaría FJ. Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions* 2006;2:9.

220. Nichols S, Jones W, Roman MJ, Wulfeck B, Delis DC, Reilly J, Bellugi U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. *Brain and Language* 2004;88:180-189.
221. Tallberg IM, Carlsson S, Lieberman M. Children's word fluency strategies. *Scand J Psychol* 2011;52:35-42.
222. Newcombe F. *Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits*, London: Oxford University Press, 1969
223. Herrmann MJ, Ehli AC, Fallgatter AJ. Bilaterally Reduced Frontal Activation During a Verbal Fluency Task in Depressed Patients as Measured by Near-Infrared Spectroscopy *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2004;16: 170-175.
224. Umaç A, *Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, İstanbul üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, 1997.*
225. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 1941;28:215-285.
226. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. / Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory, *Archives de Psychologie* 1944;30:206-356.
227. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nature Protocols* 2006;1:892-899.
228. Varan E, Tanör Ö, Gürvit H. Rey Karmaşık Figür Testi ve Tanıma Uygulaması (RKFT-T): Bir Yetişkin Türk Örnekleme Üzerinde Norm Belirleme Çalışması. *Türk Nörol Derg.* Yıl: 2007;13:387-394.
229. Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983;13:103-128.

230. Bora E. Şizofreni Spektrum Bozukluklarında Zihin Kuramı. Türk Psikiyatri Dergisi 2009;20(3):269-281.
231. Girli A, Tekin D. Investigating False Belief Levels of Typically Developed Children and Children with Autism. Procedia Social and Behavioral Sciences 2010;2:1944-1950.
232. Hogrefe GJ, Wimmer H, Perner J. Ignorance versus false belief: a developmental lag in attribution of epistemic states. Child Development 1986;57:567-582.
233. Sabbagh MA, Bowman LC, Evraire LE, Ito JM. Neurodevelopmental Correlates of Theory of Mind in Preschool Children. Child Development 2009; 80(4):1147-62.
234. Perner J, Wimmer H. 'John thinks that Mary thinks that.' Attribution of second-order beliefs by 5-10 years old children. Journal of Experimental Child Psychology, 1985;39:437-471.
235. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger Syndrome. Journal of Child Psychology and Psychiatry 1997;38:813-822.
236. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger's syndrome or high functioning autism. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:241-251.
237. The Autism Research Centre, http://www.autismresearchcentre.com/arc_tests, Erişim tarihi: 28 Haziran 2012.
238. Jeanie C, Kate G, Quality of education and neuropsychological test performance <http://www.unisa.ac.za/contents/faculties/humanities/psy/docs>. 03 Temmuz 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
239. Gur RC, Richard J, Calkins ME, Chiavacci R, Hansen JA, Bilker WB ve ark. Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. Neuropsychology 2012;26:251-265.

240. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. Differential Development of Attention and Executive Functions in 3- to 12-Year-Old Finnish Children. *Dev Neuropsychol*. 2001;20:407-28.
241. K Sarsour, Sheridan M, Jutte D, Nuru-Jeter A, Hinshaw S, Boyce WT. Family socioeconomic status and child executive functions: the roles of language, home environment, and single parenthood. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(1):120-32.
242. Isohanni I, Järvelin M.-R, Nieminen P, Jones P, Rantakallio P, Jokelainen J ve ark. School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life. A 28-year follow-up in the Finnish 1966 Birth Cohort. *Psychol Med* 1998;28:967-74.
243. Goreishizadeh MA, Mohagheghi A, Farhang S, Alizadeh L. Psychosocial Disabilities in Patients with Schizophrenia. *Iranian J Publ Health* 2012;41:116-121.
244. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Subjective TL. Objective Quality of Life in Schizophrenia. *Patterson Schizophr Res* 2008;98:201-208.
245. Erol A, Ünal EK, Aydın ET, Mete L. Predictors of Social Functioning in Schizophrenia. *Turkish Journal of Psychiatry* 2009;20:313-321.
246. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Psychiatric Illness in First-degree Relatives of Schizophrenic and Surgical Control Patients A Family Study Using DSM-III Criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:770-779.
247. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM ve ark. Physical Health Monitoring of Patients With Schizophreni. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-1349.
248. Bouza C, López-Cuadrado T, Amate JM. Physical disease in schizophrenia: a population-based analysis in Spain. *BMC Public Health* 2010;10:745.
249. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical Comorbidity in Women and Men with Schizophrenia A Population-Based Controlled Study. *J Gen Intern Med* 2006; 21:1133–1137.

250. Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Köster M. Obstetric Complications and the Risk of Schizophrenia A Longitudinal Study of a National Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:234-240.
251. Kunugi H, Takei N, Murray RM, Saito K, Nanko S. Small head circumference at birth in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:165-170.
252. Rifkin L, Lewis S, Jones P, Toone B, Murray R. Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;165:357-362.
253. Hollister JM, Laing P, Mednick SA. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:19-24.
254. O'Callaghan E, Givson T, Colohan HA, Buckley P, Walshe DG, Larkin C, Waddington JL. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *BMJ* 1992;305:1256-1259.
255. Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM ve ark. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 1997;154:1220-1227.
256. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-1092.
257. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35:603-623.
258. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-1402.
259. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1995;245:61-69.

260. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger SD ve ark. Premorbid Speech and Language Impairments in Childhood-Onset Schizophrenia: Association With Risk Factors. *Am J Psychiatry* 2000;157:794-800.
261. Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R, Diwadkar V, Prasad K, Sweeney JA. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: Relationship to premorbid impairments. *Schizophrenia Research* 2008;103:114-120.
262. Prasad KM, Sanders R, Sweeney J, Montrose D, Diwadkar V, Dworakowski D, Miewald J, Keshavana M. Neurological abnormalities among offspring of persons with schizophrenia: Relation to premorbid psychopathology. *Schizophr Res* 2009;108:163-169.
263. Şişmanlar ŞG, Coşkun A, Ağaoğlu B, Zaimoğlu S, Karakaya I, Yavuz CI. Şizofreni Tanılı Hastaların Çocuklarında Dikkat, Bellek ve Yürütücü İşlevler. *Klinik Psikiyatri* 2009;12:161-171.
264. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J ve ark. Elaboration on Premorbid Intellectual Performance in Schizophrenia Premorbid Intellectual Decline and Risk for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-1304.
265. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:863-71.
266. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels MCM, Kahn RS. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-95.
267. Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P ve ark. Predictors of schizophrenia—a review. *British Medical Bulletin* 2005;1-15.
268. Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, Reinisch JM, Maeda J, Mednick SA. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: A 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia Research Volume* 2010;118:41-47.

269. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-587.
270. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Tssuang MT. Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exper Neuropsychology* 2006;28:225-42.
271. Maziade M, Rouleau N, Cellard C, Battaglia M, Paccalet T, Moreau I ve ark. Young Offspring at Genetic Risk of Adult Psychoses: The Form of the Trajectory of IQ or Memory May Orient to the Right Dysfunction at the Right Time. *PLoS ONE* 2011;6:e19153.
272. Öner Ö, Munir K. Attentional and neurocognitive characteristics of high-risk offspring of parents with schizophrenia compared with DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder children. *Schizophr Res* 2005;76:293–299.
273. Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychological Medicine* 1999;29:1161-1173.
274. Qoldstein JM, Seidman LJ, Buka SL, Horton NJ, Donatelli JL, Rieder RO ve ark. TsuangImpact of Genetic Vulnerability and Hypoxia on Overall Intelligence by Age 7 in Offspring at High Risk for Schizophrenia Compared With Affective Schizophrenia *Bulletin* 2000;26:323-334.
275. Bhojraj TS, Diwadkar VA, Sweeney JA, Prasad KM, Eack SM, Montrose DM. Longitudinal alterations of executive function in non-psychotic adolescents at familial risk for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:469-474.
276. Sohlberg SC. Personality and neuropsychological performance of high-risk children. *Schizophrenia Bulletin* 1985;11:48-60.

277. Greenwood TA, Light GA, Swerdlow NR, Radant AD, Braff DL. Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes. *PLoS ONE* 2012;7:e29630.
278. Lien YJ, Liu CM, Faraone SV, Tsuang MT, Hwu HG, Hsiao PC ve ark. A genome-wide quantitative trait loci scan of neurocognitive performances in families with schizophrenia Genes. *Brain and Behavior* 2010;9:695–702.
279. Wilmsmeier A, Ohrmann P, Suslow T, Siegmund A, Koelkebeck K, Rothermundt M ve ark. Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:321-329.
280. Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Christian G, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test-a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:66–71.
281. Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A ve ark. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia-the Maudsley family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:285-93.
282. Wolf LE, Cornblatt BA, Roberts SA, Shapiro BM, Erlenmeyer-Kimling L. Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophrenia Research* 2002;57:173-182
283. Klemm S, Schmidt B, Blanz B. Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:400-408.
284. Kenar JG. Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastaların çocuklarının kontrol grubu ailelerin çocukları ile nörokognitif işlevler açısından karşılaştırılması. İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2006.

285. Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P ve ark. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry*. 2010;167:78-85.
286. Kremen WS, Eisen SA, Tsuang MT, Lyons MJ. Is the Wisconsin card sorting test a useful neurocognitive endophenotype? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2007;144:403–406.
287. Szöke A, Schürhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Méary A ve ark. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research* 2004;121:207–217.
288. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyicilerin (Endofenotip) Yeri. *Klinik Psikiyatri* 2008;11:12-19
289. Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;121:207-17.
290. Giakoumaki SG, Roussos P, Pallis EG, Bitsios P. Sustained attention and working memory deficits follow a familial pattern in schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 2011;26:687-95.
291. Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V. Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord* 2006;8:47-55.
292. Mulet B, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, Montserrat C, Cortés MJ, Jarrod M. Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *Eur Psychiatry* 2007;22:171-6.
293. Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. Anterior Cingulate Gyrus Dysfunction and Selective Attention Deficits in Schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET Study During Single-Trial Stroop Task Performance. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-1675.
294. Weiss EM, Siedentopf C, Golaszewski S, Mottaghy FM, Hofer A, Kremser C ve ark. Brain activation patterns during a selective attention test - a functional MRI

study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2007;154:31–40.

295. Ungar L, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Wible CG, Kubickia M. Color Stroop and Negative Priming in Schizophrenia: An fMRI Study. *Psychiatry Res.* 2010;181:24–29.

296. Bozikas VP, Kosmidis MH, Peltekis A, Giannakou M, Nimatoudis I, Karavatos A. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010;44:333-41.

297. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10:1-33.

298. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA. Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2012;136:63-9.

299. Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:672-5.

300. Bhojraj TS, Francis AN, Rajarethinam R, Eack S, Kulkarni S, Prasad KM ve ark. Verbal fluency deficits and altered lateralization of language brain areas in individuals genetically predisposed to schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:202-8.

301. Bokar CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2003;64:73–78.

302. Phillips TJ, James ACD, Crow TJ, Collinson SL. Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;70:215-222.

303. Becker HE, Nieman DH, Dingemans PM, van de Fliert JR, Haan LD, Linszen HD. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis. *European Psychiatry* 2010;25:105-110.

304. Magaud E, Kebir O, Gut A, Willard D, Chauchot F, Oliea JP ve ark. Altered semantic but not phonological verbal fluency in young help-seeking individuals with ultra high risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 2010;123:53-58.
305. Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M, Touloupoulou T, McDonald C, Kravariti E. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2011;11-18.
306. Hughes C, Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sumich A, Sharma T. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:185-92.
307. Sumiyoshi C, Matsui M, Sumiyoshi T, Yamashita I, Sumiyoshi S, Kurachi M. Semantic structure in schizophrenia as assessed by the category fluency test: Effect of verbal intelligence and age of onset. *Psychiatry Research* 2001;105:187-199.
308. Reitan RM. The relation of the Trial Making Test to organic brain damage. *J Cons Psychol* 1995;19:393-394.
309. Quiñones RM, Calderín YC, Domínguez M, Bravo TM, Berazaín AR, García A ve ark. Heritability of Trail Making Test performance in multiplex schizophrenia families: implications for the search for an endophenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:475-81.
310. Stone WS, Giuliano AJ, Tsuang MT, Braff DL, Cadenhead KS, Calkins ME ve ark. Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res* 2011;128:102-10.
311. Szöke A, Schürhoff F, Mathieu F, Meary A, Ionescu S, Leboyer M. Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 2005;35:771-82.
312. Bhatia T, Garg K, Pogue-Geile M, Nimgaonkar VL, Deshpande SN. Executive functions and cognitive deficits in schizophrenia: comparisons between probands, parents and controls in India. *J Postgrad Med* 2009;55:3-7.

313. Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179-94.
314. Horacek J, Dockery C, Kopecek M, Spaniel F, Novak T, Tislerova B, et al. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18FDG PET covariation study. *Neuro Endocrinology Letters* 2006;27:587-594.
315. Trandafir A, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M, Szöke A. Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2006;81:217-226.
316. Szöke A, Schürhoff F, Méary A, Mathieu F, Chevalier F, Trandafir A. Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:504-12.
317. Quintero-Gallego EA, Gómez CM, Casares EV, Márquez J, Pérez-Santamaría FJ. Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions* 2006;2:9.
318. Gsottschneider A, Keller Z, Pitschel-Walz G, Froböse T, Bäuml J, Jahn T. The role of encoding strategies in the verbal memory performance in patients with schizophrenia. *J Neuropsychol* 2011;5:56-72.
319. Kopald BE, Mirra KM, Egan MF, Weinberger DR, Goldberg TE. Magnitude of impact of executive functioning and IQ on episodic memory in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:545-51.
320. Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA. Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68:127-36.

321. Nuyen J, Sitskoorn MM, Cahn W, Kahn RS. Verbal memory in first-episode schizophrenia: heterogeneity in performance? *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:152-62.
322. Christodoulou T, Messinis L, Papathanasopoulos P, Frangou S. The impact of familial risk for schizophrenia or bipolar disorder on cognitive control during episodic memory retrieval. *Psychiatry Res* 2012.
323. Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:949-64.
324. Kim MS, Namgoong Y, Youn T. Effect of organizational strategy on visual memory in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(4):427-34.
325. Zanello A, Perrig L, Huguelet P. Cognitive functions related to interpersonal problem-solving skills in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Psychiatry Research* 2006;142:67-78.
326. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ ve ark. Memory Impairments Identified in People at Ultra-High Risk for Psychosis Who Later Develop First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:71-78.
327. Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bechdolf A ve ark. Neurocognitive Functioning in Subjects at Risk for a First Episode of Psychosis Compared with First- and Multipleepisode Schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006;28:1388-1407.
328. Davies SR, Field AR, Andersen T, Pestell C. The ecological validity of the Rey-Osterrieth Complex Figure: predicting everyday problems in children with neuropsychological disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:820-31.
329. Sabbagh MA. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition* 2004;55:209-219.

330. Greig TC, Bryson GJ, Bell MD. Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:12-8.
331. Bosco FM, Colle L, Fazio SD, Bono A, Ruberti S, Tirassa M. Th.o.m.a.s.: An exploratory assessment of Theory of Mind in schizophrenic subjects. *Consciousness and Cognition* 2009;18:306-319.
332. Mazza M, Risio AD, Tozzini C, Roncone R, Casacchia M. Machiavellianism and Theory of Mind in people affected by schizophrenia. *Brain and Cognition* 2003;51:262-269.
333. Herold R, Tényi T, Lénárd K, Trixler K. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine* 2002;32:1125-1129.
334. Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008;99:111-118.
335. Stanford AD, Messinger J, Malaspina D, Corcoran CM. Theory of Mind in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 2011;13:111-17.
336. Mazza M, Di Michele V, Pollice R, Casacchia M, Roncone R. Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology* 2008;41:254-63.
337. Özguven HD, Öner O, Baskak B, Öktem F, Ölmez S, Munir K. Theory of Mind in Schizophrenia and Asperger`s Syndrome: Relationship with Negative Symptoms. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010;20:5-13.
338. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine* 2001;31:207-220.
339. Stratta P, Bustini M, Daneluzzo E, Riccardi I, D'Arcangelo M, Rossi A. Theory of Mind in patients at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Research* 2011;190:32–36.

340. Craig JS, Hatton C, Craig FB, Bentall RP. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr Res* 2004;69:29-33.
341. Kelemen O, Erdélyi R, Pataki I, Benedek G, Janka Z, Kéri S. Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology* 2005;19:494-500.
342. Marjoram D, Gardner C, Burns J, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10:347-59.
343. Murphy D. Theory of mind in Asperger's syndrome, schizophrenia and personality disordered forensic patients. *Cogn Neuropsychiatry* 2006;11:99-111
344. Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Yamada M, Namiki C, Shimizu M, et al. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research* 2008;105:165–174.
345. de Achával D, Costanzo EY, Villarreal M, Jáuregui IO, Chiodi A, Castro MN, et al. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2010;48:1209-15.
346. Couture SM, Penn DL, Addington J, Woods SW, Perkins DO. Assessment of Social Judgments and Complex Mental States in the Early Phases of Psychosis. *Schizophr Res* 2008;100:237-241.
347. Brüne M. Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;60:57-64.

EK

ŞİZOFRENİ EBEVEYN SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı- Soyadı: **Cinsiyeti:**
Doğum tarihi: **Doğum yeri:**
Eğitim Düzeyi:
Meslek:
Çalışabilirlik: 1. Çalışıyor /öğrenci 2.Emekli 3. EH 4. İşsiz 5. Çalışmıyor.
Medeni Durum:
Çocuk sayısı: **Gebelik sayısı:**

**Sosyo-ekonomik durum(hasta ve klinisyene göre) 1.Alt 2.Orta-alt 3.Orta-üst
4.Üst**
Yaşadığı yer: 1.Kent 2.İlçe 3.Kasaba 4. Köy
Sosyal güvence:
Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı:

Özgeçmiş, Psikiyatrik öykü:
Hastalığının başlangıç yaşı :
Hastalık süresi:
Hastaneye yatış sayısı:

İntihar öyküsü:
Travma öyküsü:

Alkol- madde kullanımı(sigara dahil):
Soygeçmiş:
Tanı:

Diğer tanıları:

Mevcut ilaçlar:

Önceden kullanılan ilaçlar ve değişim sebepleri:

Hasta bayan ise hamilelik döneminde ilaç kullanımı/ilaç kullanımı varsa hangi ilaç ve dozu:

1. DÜZEY YANLIŞ İNANÇ TESTLERİ

Sall Ann Testi (Wimmer ve Perner, 1983; Leslie ve Frith, 1988)

Kartları elinizde tutarak başlayınız. İlk kartı çocuğun önüne koyunuz. Yönergeler söylendikçe sırası gelen kartı alt alta koyarak resmi tamamlayınız ve test sorularını sorunuz.

1. Kart çocuğa gösterilir, işaret edilerek kart anlatılır.
“Bu Selin ve bu da Ece. Bak, burada da bir sepet ve bir kutu var.”

2. Kart çocuğa gösterilir,
“Selin’in bir topu var. Onu buraya, sepetin içine koyuyor. Sonra Selin dışarı çıkıyor.”

3. Kart çocuğa gösterilir,
“Ece topu sepetten alıp kutuya koyuyor.”

4. Kart çocuğa gösterilir,
“Selin geri dönmüş, topunu almak istiyor.”

Sorular:

- a) “Selin topunun nerede olduğunu düşünüyor?”
- b) “Selin topunu aramak için ilk önce nereye bakacak?”
- c) “Top nerede?”

Beklenmedik İçerik Testi” (Perner, 1987)

Bonibon testi

Bonibon kutusunu sallamadan kaldırarak çocuğa gösteriniz.

“Bu ne?”

Çocuk “bonibon kutusu” dediğinde teste devam ediniz. “bonibon” derse ya da değişik bir yanıt verirse “bonibon kutusu” diyerek çocuğun da yanıtı tekrarlamasını isteyiniz.

“Bunun içinde ne var?”

Çocuk “bonibon” derse teste devam ediniz.

“Açalım, bakalım içinde ne varmış?” diyerek kutuyu çocuğa uzatın ve açmasını isteyin.

“Aaa kalem çıktı. Sen içinde ne olduğunu düşünmüştün? Peki aslında içinde ne varmış?”

Kutuyu tekrar elinize alın kalemi kutunun içine koyup kapağını kapatın. O anda odada olmayan birinin adını söyleyerek (arkadaşı, ailesinden biri ya da öğretmeni olabilir)

“Bu kutuyu’a göstersek, içinde ne var desek,..... ilk olarak ne der?”

2. DÜZEY YANLIŞ İNANÇ TESTLERİ (yer değiştirmeli)

Çikolata Testi” (Chocolate bar task) (Flobbe, Verbrugge, Hendriks, & Krämer, 2008)

Kartları elinizde tutarak başlayınız. İlk kartı çocuğun önüne koyunuz. Yönergeler söylendikçe sırası gelen kartı yanyana koyarak resmi tamamlayınız ve test sorularını sorunuz.

1.Kart gösterilir,

“Bu Ceren ve bu da Arda.”

2.Kart gösterilir,

“Bu Arda’nın annesi. Arda’ya çikolata veriyor.”

3.Kart gösterilir,

“Arda çikolatayı çekmeceye koyuyor ve sonra dışarıya çıkıyor.”

4.Kart gösterilir,

“Ceren çikolatayı çekmeceден alıyor ve kutuya koyuyor. Aaa, Arda gizlice pencereden Ceren’i izliyor.”

5.Kart gösterilir,

“Arda çikolatasını almak istiyor,bak, ’çikolatamı alacağım’ diyor.”

Soru:

“Ceren Arda’nın ilk nereye bakacağını düşünüyor?”

“Arda ilk nereye bakacak?”

Dondurma Kamyonu Testi” (Ice-cream truck task) (Perner ve Wimmer 1985)

Kartları elinizde tutarak başlayınız. İlk kartı çocuğun önüne koyunuz. Yönergeler söylendikçe sırası gelen kartı yan yana koyarak resmi tamamlayınız ve test sorularını sorunuz.

“Meltem ve Can parkta yürürken dondurmacı ile karşılaşmışlar. Can dondurma almak istemiş. Ama parası yokmuş. Gidip dondurmacı ile konuşmuş. Dondurmacı bütün gün parkta olacağını söylemiş. Can para almak için eve koşmuş. Ama dondurmacı fikrini değiştirmiş ve Meltem’e okulun önüne gideceğini söylemiş. Can eve para almaya giderken yolda dondurmacı ile karşılaşmış. Dondurmacı ona da okulun önüne gideceğini söylemiş. Sonra Can eve koşmaya devam etmiş. Biraz sonra Meltem Can’ın evine gitmiş. Annesi Can’ın dondurma almak için evden çıktığını söylemiş.

Meltem Can’ın nereye gittiğini düşünür, parka mı okulun önüne mi?

Can dondurma almak için nereye gitmiş?”

Yanlış İnanç Testleri

Çocuğun adı-soyadı:.....

Çocuğun yaşı:.....

Uygulamacı:.....

Tarih :.....

1.Düzy Testler

Sally-Anne

1.soru	2.soru	3.soru

Açıklama:.....

.....

Bonibon testi

1.soru	2.soru	3.soru

Açıklama:.....

.....

.....

2.Düzy Testler

2.düzy, yer değiştirme testi

1.soru	2.soru

Açıklama:.....

.....

.....

2.düzy dondurma kamyonu testi

1.soru	2.soru

Açıklama:.....

.....

.....

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

‘Şizofreni Hastalarının Çocuklarında Yürütücü İşlevler ve Zihin Kuramı İncelenmesi’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Yapılacak olan bu araştırmada şizofreni için yüksek risk grubundaki çocuklarda ve kontrol grubu çocuklarda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Şizofreni hastalarının yüksek riskli grup olarak adlandırılan çocuklarında zihin kuramı ve yürütücü işlevleri değerlendirip karşılaştıran araştırmalar ülkemizde ve başka ülkelerde yapılmamıştır. Araştırmaya 50 kişi alınması ve 5 (beş) ay sürmesi planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Araştırma sürecinde size yüz yüze görüşme yöntemi ile tanı koydurucu psikiyatrik testler uygulanacak ve zihin kuramı ve yürütücü işlevler değerlendirilecektir.

Çalışmada yer almaman yararları nelerdir?

Çalışmamız araştırma amaçlıdır. Çalışmamızda yer almak size tıbbi olarak bir yarar sağlamayacaktır. Araştırmamız sonucunda elde edeceğimiz veriler, şizofreni hastalarının çocuklarında yürütücü işlevler ve zihin kuramı yetilerinin değerlendirilmesi, hastalığa yatkınlığı yordayıcılığı ve birbiriyle olan ilişkisini anlamamızda bize yol gösterecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ali KORKMAZ
GÖREVİ : Araştırma görevlisi doktor
TELEFON : 05062918193

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Ali KORKMAZ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim).

c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ali KORKMAZ, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Zemin Kat Bayramyeri 0258 444 07 28 (1259)’ dan arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı :

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcının Vasisi:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Uzman Hekim*

Adı, soyadı: Yrd.Doç.Dr.Gülşen ÜNLÜ

Adres: PAÜTF Çocuk ve Ergen

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD/DENİZLİ

Tel: 02584440728-1261

İmza:

Tarih: