

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA METABOLİK SENDROM,
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
BİRBİRLERİ İLE İLİŞKİLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
UZMAN DR. SERHAN IŞIKLI**

İZMİR

TEMMUZ – 2016

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA METABOLİK SENDROM,
BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
BİRBİRLERİ İLE İLİŞKİLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
UZMAN DR. SERHAN IŞIKLI**

İZMİR

TEMMUZ – 2016

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına sahip olduğum ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Psikiyatri eğitimim içerisinde bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında emeği ve desteği ile yanımda olan danışman hocam Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya,

İhtisasım boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Şeref Gülseren'e, Doç. Dr. Leyla Gülseren'e, Doç. Dr. Almıla Erol'a, Doç. Dr. Demet Gülpek'e, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Doç. Dr. Elif Oral'a, Yard. Doç. Dr. Aybala Sarıçiçek Aydoğan'a, Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya ve Uzm. Dr. Esin Evren Kılıçaslan'a,

Uzmanlık eğitimim içerisinde rotasyonlarım esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım nöroloji kliniğinden Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a, Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hüseyin Burak Baykara'ya,

Süreç içerisinde birlikte çalıştığım diğer eğitim görevlisi hocalarıma ve uzman doktor, psikolog, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bir bütünün parçası olarak daha güçlü olduğumuzu bana gösteren, zorlu eğitim sürecimi keyifli hale getiren, her birinden çok şey öğrendiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda desteği ile birlikte emeği ile de yanımda olan sevgili arakadaşım Dr.Melike Ece Esen'e

Sevgilerini ve desteklerini her zaman bana hissettiren babam Hasan Şahin'e, annem Zübeyde Şahin'e ve ablam Pınar Şahin'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mustafa Şahin

II. İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR	ii
II.İÇİNDEKİLER.....	iii
III.KISALTMALAR	v
IV.ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
V.TABLO LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ	1
1.1. Metabolik Sendromun Genel Toplumda ve Şizofreni Hastalarında Yaygınlığı	1
1.2. Şizofreni ve Metabolik Sendrom	2
2.BİLİŞSEL FONKSİYONLAR.....	7
2.1. Genel Bilgiler	7
2.2. Nöral Mekanizmaları Açıklayıcı Modeller	11
2.3. Şizofrenide Dikkat ve Bilgi İşleme	14
2.3.2. Şizofrenide Bellek ve Öğrenme	14
2.3.3. Şizofrenide Çalışma Belleği (Working Memory)	15
2.3.4. Şizofrenide Yürütücü İşlevler	16
2.3.5. Şizofrenide Sosyal Bilişsel İşlevler	17
3.D VİTAMİNİ	18
3.1. D vitamini kaynağı ve sentezi	18
3.2. D vitamini metabolizması	19
3.3. D vitamini ve Kranial sistem.....	20
3.4. D Vitamininin Nöronal Sistemdeki Etkileri	21
a. Nörotrofik Durum	21
b. Nörotransmisyon.....	21
c. Nöroproteksiyon.....	21
d. Nöroplastisite	22
3.5. D Vitamini ve Beyin Gelişimi.....	22
3.6. Psikiyatrik Hastalıklarda D Vitamini	23
4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1. Çalışma Örnekleme.....	27
4.2. Gereçler	28

4.2.1. Sosyodemografik bilgi formu	28
4.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)	28
4.2.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS37	
4.2.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test A ve B) (TMT-A, TMT-B)	29
4.2.5. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)(Wisconsin Card Sorting Test)	29
4.2.6. Stroop Testi	29
4.2.7. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD- B	30
4.2.8 Klinik Laboratuvar İncelemeler	30
4.3. Uygulama	31
4.4. İstatistiksel yöntem	31
5. BULGULAR	33
5.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	33
5.2. Şizofreni Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri	34
5.3. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılması	36
5.4. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom ve parametreleri açısından karşılaştırılması	38
5.5. Hasta ve kontrol grubunun nörokognitif testler açısından karşılaştırılması ...	40
5.6. D vitamini düzeylerinin metabolik sendrom parametreleri ve nörokognitif test puanları ile korelasyonu	42
5.7. Metabolik sendrom varlığının klinik değerlendirme ölçekleri ve nörokognitif test puanları ile ilişkisi	43
6. TARTIŞMA	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
8. ÖZET	58
9. SUMMARY	60
10.KAYNAKLAR	62
11.EKLER	77

III. KISALTMALAR

ATPIII: Erişkin Tedavi Protokolü III (Adult Treatment Protocol III)

ATP IIIA: Uyarlanmış Erişkin Tedavi Protokolü III (Adult Treatment Protocol III Adapted)

BKI: Beden Kitle İndeksi

DM: Diabetes Mellitus

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (High Density Lipoprotein Cholesterol)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (Low Density Lipoprotein Cholesterol)

MetS: Metabolik Sendrom

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PTH: Parathormon

WCST : Wisconsin Kart Eşleme Testi

METSAR : Metabolik Sendrom Araştırması

LEPR: Leptin Receptor

MTHFR: Methylenetetrahydrofolate Reductase

FTO: Fat mass and Obesity Associated

SREBF2 : Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 2

TMT-A, TMT-B: İz Sürme Testi

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

ALP: Alkalen Fosfataz düzeyi

Ca : Kalsiyum

P: Fosfor

Mg: Magnezyum

K : Potasyum

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat Transaminaz,

İKÇAEAH: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİSD-B : Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu

CDSS : Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)

IV. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1. D vitamini metabolizması.....	18
Şekil.2. D vitamini katabolizması.....	19



V. TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Metabolik Sendrom Ölçütleri	2
Tablo 1.2. Türkiye’de Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluk Hastalarında Metabolik Sendrom Yaygınlığı	3
Tablo 2. Katılımcıların sosyodemografik verileri	33
Tablo 3. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri.....	34
Tablo 4. Hasta grubunun kullandığı psikotropolar	35
Tablo 5. Hasta ve sağlıklı grubun D vitamini düzeyi açısından karşılaştırılması	36
Tablo 6. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun D vitamini eksikliği açısından karşılaştırılması	37
Tablo 7. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun D vitamini eksikliği düzeyi açısından karşılaştırılması	38
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom parametreleri açısından karşılaştırılması	39
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması	39
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun İnsülin direnci açısından karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun kiloları açısından karşılaştırılması	39
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun WKET performansı açısından karşılaştırılması	40
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun Stroop testi performansı açısından karşılaştırılması	41
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun İz sürme testi performansı açısından karşılaştırılması	42
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun Sayı dizisi testi performansı açısından karşılaştırılması	42
Tablo 16. Metabolik sendromun PANSS ve Calgary depresyon ölçekleri ile analizi	44
Tablo 17. Metabolik sendromun İz sürme test performansı ile analizi.....	44
Tablo 18.Şizofreni ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran literatürdeki çalışmalar	49

Tablo 19. Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran literatürdeki çalışmalar.....	52
Tablo 20. Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran ve anlamlı ilişki saptanmayan literatürdeki çalışmalar.....	53



1. GİRİŞ

Şizofreni kronik psikiyatrik bir rahatsızlıktır. Kronik süreçte şizofreni hastalarının sağ kalım sürelerinin genel nüfusa göre daha kısa olduğu gözlenmiştir.(Raedler 2011).Şizofreni hastalarında özkıyım dışında en çok ölüme kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diabetes mellitus (DM) gibi hastalıkların yol açtığı düşünülmektedir.

Metabolik Sendrom (MetS) abdominal obezite, lipit profilinde bozukluk, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi metabolik bozuklukları içerisinde bulunduran klinik durumdur. MetS kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk, diyabet ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. MetS'a bağlı olarak diyabet riskinin 4 kat (Hanley ve ark., 2005) ve KVH'a bağlı ölümlerin 3 kat artabileceği (Lakka ve ark., 2002) belirtilmiştir.

Son zamanlarda şizofreni ve metabolik sendrom ilişkisine yönelik çalışmaların artmasının şizofreni hastalarının sağ kalım süreleri ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinde rol oynayacağı düşünülmektedir.

1.1. Metabolik Sendromun Genel Toplumda ve Şizofreni Hastalarında Yaygınlığı

MetS ile yapılan prevalans çalışmaları sonucunda ülkemizde ve dünyada MetS yaygınlığında (prevalansında) artış eğilimi olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda %17,9 (Sanisoğlu ve ark., 2002), %33,4 (Özşahin ve ark., 2004), %33,9 (Kozan ve ark., 2007 [METSAR]), ve %37,1 (Onat ve ark., 2007 [TERKHARF]) MetS için giderek artan yaygınlık oranları bulunmuştur.

Tablo 1.1. Metabolik Sendrom Ölçütleri

Ölçüt	ATP-III ve ATP-III A	IDF
Metabolik sendrom	Mevcut:eğer 5 ölçütten 3 tanesi karşılanıyorsa	Mevcut:belçevresi ölçüsü+2 diğer ölçüt
Karın çevresi(cm)		
Erkek	> 102	≥ 94
Kadın	> 88	≥ 80
Açlık trigliserid(mg/dl)	≥150 veya antilipid ilaç alımı	≥150 veya antilipid ilaç alımı
Açlık HDL (mg/dl)		
Erkek	< 40	< 40
Kadın	< 50	< 50
Kan basıncı (mm hg)	≥130/85 veya antihipertansif ilaç alımı	≥130/85 veya antihipertansif ilaç alımı
Açlık glukoz(mg/dl)	≥110 veya insülin/hipoglisemik ilaç kullanıyorsa	≥100 veya insülin/hipoglisemik ilaç kullanıyorsa

Tablo 1.2. Türkiye’de Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluk Hastalarında Metabolik Sendrom Yaygınlığı

Çalışma	Hasta seçimi	Sayı	Ortalama yaş	Ölçütler	Yaygınlık
Kurt ve ark. 2007	yatan	296	55,2	IDF ATPIII	18,9 24,6
Cerit ve ark. 2008	ayaktan	100	34,7	ATPIII ATPIIIA IDF	21 34 41
Böke ve ark. 2008	yatan	231	38,5	IDF	32
Öyekçin ve ark. 2009	ayaktan	34	33,7	ATPIII	35,3
Kaya ve ark. 2009	ayaktan	87	34,4	ATPIII ATPIIIA IDF	29,9 35,6 42,5
Yazıcı ve ark. 2011	ayaktan	319	38,4	ATPIII ATPIIIA IDF	34,2 37 41,7
Sarısoy ve ark. 2013	belirtilmemiş	111	32,9	IDF	27

Ülkemizde yapılan METSAR (Metabolik Sendrom Araştırması) çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı ATP III tanı kriterlerine göre % 33,9 olarak saptanmış, yaş artışıyla birlikte her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme oranının arttığı görülmüştür.

Yine ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre 30 yaş ve üstü nüfusta metabolik sendrom görülme oranı %37 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından metabolik sendromun sorumlu olduğu, metabolik sendrom görülme oranının erkeklerde %42, kadınlarda %64 olarak bulunduğu belirtilmiştir.

Kurt ve arkadaşları kronik psikiyatrik hasta servisinde uzun süredir yatarak (ortalama 16 yıl) tedavi görmekte olan 296 Şizofreni hastasının %18.9'unun IDF' ye göre MetS tanısı aldığını bildirmişlerdir. Bu oran, sınırları daha esnek olan IDF'ye göre yapılmış olmasına karşın diğer birçok çalışmaya göre oldukça düşüktür. Araştırmacılar bu sonucu, bu hastaların sürekli hastanede kalmakta olan hastalar olması nedeniyle beslenmelerinin düzenli, dengeli ve kalorisi hesaplanmış öğünler almaları, ayrıca hipertansiyon ya da DM için risk altında olanların diyetlerinin daha kontrollü verilmesi ve genel tıbbi durumlarının daha iyi takip ediliyor olmasının kısmen de olsa açıklayabileceğini belirtmişlerdir.

Vural ve arkadaşları, 92 Şizofreni hastasında MetS sıklığını, ATP III" e göre %44.6, IDF"ye göre %64.1 olarak bulmuş (13), Cerit ve arkadaşları 100 Şizofreni hastasında MetS sıklığını ATP III"e göre %21, ATP III A"ya göre %34, IDF"ye göre %41 olarak tespit etmişlerdir .

Böke ve arkadaşları 231 Şizofreni hastasında IDF"ye göre MetS sıklığını %32 olarak tespit etmişlerdir.

1.2 Şizofreni ve Metabolik Sendrom

Kilo fazlalığı, sigara tüketimi, hiperglisemi/diabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom görülme oranı hem şizofreni hem de bipolar bozukluk hastalarında genel popülasyona göre daha fazladır.(1)

Farklı etnik gruplar üzerinde yapılan birçok çalışmada, son yıllarda şizofreni hastalarında MetS görülme oranının giderek arttığı belirtilmiştir. Metabolik sendrom görülme riskinin şizofreni hastalarında genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (2).

Hastaların yaşam tarzı, yetersiz fiziksel aktivite, yaygın sedanter yaşam şekli, kötü beslenme, artmış madde ve sigara kullanım oranları, antipsikotik tedavinin profili, negatif psikotik belirtilerin, özbakımda azalmanın şizofreni hastalarında metabolik sendromun genel popülasyona göre daha sık görülmesinde esas belirleyiciler olduğu düşünülmektedir. (3, 4).

Hayvan modellerinde hareket etmesi engellenen sıçanların lipoprotein lipaz düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir (Bey ve Hamilton, 2003). Düşük lipoprotein lipaz düzeyleri artmış trigliserit ve azalmış HDL gibi MetS'in biyolojik işaretçileriyle ilişkilendirilmektedir (Saiki ve ark., 2007). Bu bulguların eşliğinde şizofreni hastalarının sedanter yaşam şekillerinin MetS gelişimi için önemli bir belirleyici olduğu düşünülmüştür.

2000-2006 yılları arasında şizofreni tanısı almış hastalarla, 1984-1995 yılları arasında şizofreni tanısı almış hastalar arasında yapılan bir çalışmada atipik antipsikotik kullanılan hastalarda 3 yıllık süre içinde metabolik sendrom görülme riski, tedavisinde tipik antipsikotik kullanılan gruba göre 2 kat daha fazla tespit edilmiştir (%27.8-9.8). Ancak olanzapin ve klozapin dışlandığında gruplar arasında bir farkın olmadığı vurgulanmıştır, (3)

İlaçların reseptör profilleri ile ilaçların kilo aldırıcı etkilerinin ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (4,5). Antipsikotik ilaçlar hem dopaminerjik ödül sistemini engelleyerek hem de muskarinik reseptör antagonizması yaparak kilo alımına sebep olurlar. (6)

Antipsikotik ilaçlardan bazılarının hipotalamik dopamin antagonizması yoluyla kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde bozukluğa sebep olabileceği bildirilmiştir. Öte yandan serotonin (5-HT1A, 5-HT2C) ve histamin reseptörleri (H1) ile antipsikotiklerin neden olduğu diyabet arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. (7)

Antipsikotik ilaçlarla histamin H1 reseptörlerinin antagonizmasına bağlı olarak ortaya çıkan antihistaminik etki, kilo alımıyla esas ilişkili faktörlerdendir. (8, 9) Ayrıca serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonizmasında yine kilo alımından sorumludur. Belirtilen reseptörlerin ekspresyonunun baskılandığı farelerde, diğer farelere göre belirgin kilo alımı tespit edilmiştir.

Açlığın ve tokluğun, merkezi ve periferik kontrolünde kritik rol oynayan galanin, nöropeptid-y ve leptin grubu hormonların ilaçların sorumlu tutulduğu kilo alımının önemli düzenleyicileri olabileceği belirtilmiştir. (10)

Klozapin başta olmak üzere bazı antipsikotiklerin, leptin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir. Bu hormona duyarlılığın azalması, antipsikotik ilaçlar ile tedavi süresince sıklıkla görülen kilo alımının bir nedeni olabileceği düşünülmüştür. (11, 12)

Hansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Şizofrenide TCF7L2 geninde yerleşik riskli bir allelin tip 2 DM açısından artmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Roffeei ve arkadaşlarının 206 şizofreni hastasıyla 16 aday gen üzerinden yaptıkları çalışmalarında (uzun dönem antipsikotik tedavi alan hastalarda FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*), LEPR (*Leptin Receptor*) ve MTHFR (*Methylenetetrahydrofolate Reductase*) gen polimorfizmlerinin MetS ortaya çıkmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klozapin kullanan hastalarda SREBF2 (*Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 2*) gen polimorfizmi ile MetS arasında ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmaların ortak sonucunda metabolik sendrom gelişiminde genetik özelliklerin rolü olabileceği belirtilmiştir.

2. BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

2.1. Genel Bilgiler

Şizofreni genel olarak sabit nöropsikolojik defisitlerle karakterize olan nöro gelişimsel bilişsel bozukluk olarak görülmektedir (13). Şizofrenide görülen bilişsel belirtileri, dikkatte azalma ve sözel ifadede akıcılığın bozulması (kendiliğinden konuşmayetasinin bozulması), seri öğrenme ile ilgili sorunlar (bir item listesini ya da bir olaylar dizilimini öğrenme), yürütücü işlevselliğe yönelik farkındalığın azalması (dikkati odaklama ve sürdürmede sorunlar, odaklanabilme, öncelikleri belirleme ve toplumsal verilere dayalı olarak davranışı düzenleme) gibi alanlarda kendini gösteren bilgi işleme bozulmaları olduğu düşünülmektedir.

Şizofreninin bilişsel belirtileri amaca yönelik davranışları ortaya koyma ve idare ettirmede sorunlar, dikkati yönlendirme, performansı değerlendirme ve izleme, nihayetinde tüm bu yetenekleri sorunları çözmekte kullanma gibi alanları kapsayan bir 'yürütücü işlev bozukluğu' ile daha ilişkili gibi gözükmektedir.(14)

Bilişsel defisitler, Bleuler'den itibaren kronik şizofreni ve diğer yeti yıkımına neden olan psikiyatrik hastalıkların önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. (15) Günümüze kadar, şizofrenik süreçte bilişsel işlevlerin değişik yönlerini araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır. (16)

Frith, Goldman-Rakic, Braff ve arkadaşları, Andreasen ve arkadaşları şizofreniyi kognitif işlevleri değerlendirerek açıklamaya çalışmışlardır. Bu işlevler; bilinçte ya da 'kendiliğın farkında olma'da (self-awareness) bozukluk, tasarımlarla olan düşünme yeteneğinde yetersizlik, çalışma belleğindeki (working memory) bir hatadan kaynaklanan ve bunun sonucunda temsillerle rehber edilen davranışta yetersizlik, bilgi işleme ve dikkat alanındaki yetersizlik, karmaşık bir düşünce için gerekli mental aktivitelerin koordinasyonunda bozukluk (bilişsel dismetri) olarak belirtilebilir. Bu modellerdeki ortak görüş; şizofreni hastalığında, temel bilişsel işlevlerde bir bozulma olduğu ve bunun da beyinde özel bir devreden kaynaklandığıdır. Bu özel devrenin; prefrontal korteks, birbirine bağlı diğer kortikal

bölgeler, subkortikal bölgeler, özellikle talamus ve striatum olduğu düşünülmektedir. (17)

Bu çalışmayı takiben şizofrenide bilişsel fonksiyonların beynin hangi kısımları ile ilişkili olduğunu saptamak amaçlı bir çok nörogörüntüleme çalışmaları yapılmıştır.

Sağlıklı kişilerde olmayan prefrontal morfolojik değişikliklerin, genel olarak şizofreni hastalarında davranışın bozulmuş kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülür. Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklar ve beyin morfolojileri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, genel zeka düzeyi ve tüm beyin hacmindeki azalmanın kadın hastalarda erkek hastalara göre fazla olduğu gösterilmiştir. (18) Bu cinsiyet farkı, bilişsel fonksiyon ve şizofreninin kadın ve erkek beyinde farklı yollar izlemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Şizofreni hastalarında frontal lob hacminde net bir azalma olmasına ve hastalarının frontal yürütücü işlev testlerinde başarısız olmalarına rağmen, morfolojik çalışmalar ve nöropsikolojik testlerin doğrudan ilişkisi sadece bazı çalışmalarda gösterilebilmiştir. (19)

Frontal lobun özellikle hangi alt segmentinin incelendiğine daha fazla önem gösterilmiştir. Sonuçta daha çok gri madde hacmi kognitif işlevlerle ilişkili, bir çalışmada ise ak madde hacminin çalışma belleği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (20, 21)

Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve davranış kontrolünde özelleştiği düşünülmektedir. Bu yüzden şizofreni hastalarında bu bölgede hacim azalması olmasının bu işlevlerde bozulma olabileceğini düşündürür. Orbitofrontal kortekste ise, girus rektus (sol orta frontal girusun mediali) viziospasyal çalışma belleği performansı ile ilişkili bulunurken, sol orta frontal girus hacminin ise sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine motor fonksiyon bozuklukları da bu bölge ile ilişkili olup, şizofrenide kognitif dismetri gibi bağlantı bozukluğu teorilerini desteklemektedir. (22)

Sol temporal lob hacmi, sözel bellek ile ilişkili iken, sağ temporal lob hacminin ise sözel olmayan bellek ile doğrusal ilişkisi saptanmıştır (23, 24, 25)

Temporal lob ve komşu hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala hacimlerinin şizofrenide değişikliğe uğradığı ve bununda kognitif bozulmayla ilişkili olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir.

Kognitif bozulmanın ilk epizod şizofreni hastalarında gösterilmesi (26, 27), hastalık belirtilerinin başlamadığı premorbid dönemden beri varolması (28), ilaçlar ve pozitif belirtilerden bağımsız olarak süregitmesi ve hatta hastalık belirtilerinin görünmediği aile bireylerinde görülmesi (29), hastalıkla ilgili patofizyoloji çalışmalarının önemli bir kısmını kognitif alana yönlendirmiştir. Bu bulgular sonucunda kognitif belirtilerin fenotipik bir marker olabileceği ileri sürülmüştür. (30)

Şizofreni hastalarında, %70 oranında bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluklar görülmektedir. Ayrıca dikkati sürdürme, motor hız, sözel akıcılık, gelen ilgili uyarıyı seçmek ve ilgisiz uyarıyı filtre etme yeteneği, soyut düşünme becerisi, öğrenme, kavramlaştırma, organize etme, planlama gibi diğer bilişsel işlevlerde de bozukluklar izlenmektedir. (31)

Şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri ile bilişsel defisitler arasındaki ilişkiye bakıldığında, şizofreninin pozitif belirtileri ve bilişsel defisitler arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olduğu saptanmıştır. (32) Tekrarlayan çalışmalarda ve farklı şizofreni hasta gruplarında (ilk epizod, yaşlı, kronik) bu defalarca gösterilmiştir. Negatif belirtiler ile bilişsel defisit arasındaki ilişki ise daha güçlü bulunmuştur. (33, 34)

Kronik şizofreni hasta örneklemini iyi temsil ettiği düşünülen CATIE çalışmasında, ilaç tedavisi başlamadan önceki nörokognisyon sonuçlarına göre 1493 şizofreni hastasında kognitif alanlarda belirgin ve yaygın bozulmalar görülmüştür. Faktör analizi yapıldığında kognitif alan sayısını beşte (sözel bellek, vjilans, işlem hızı, muhakeme ve problem çözme, çalışma belleği) toplamak uygun bulunmuş. Yine bu araştırmada kognitif testler, negatif semptomlarla orta derecede ilişkili bulunurken, pozitif semptomlarla ilişkisiz bulunmuştur. (35)

Remisyonda olan şizofreni hastalarında sanrı ve varsanılıların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozuklukların %85 oranında saptanması son yıllarda şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarını inceleyen araştırma sayılarını giderek artmıştır. (36, 37, 38)

İsrail'de sağlıklı genç erkeklerde askerlik incelemesi için yapılan kognitif testlerin daha sonra şizofreni hastalığı gelişenlerde, sağlıklı görüldükleri geçmiş dönemde kognitif testlerinde bozukluğun olduğunu saptayan çalışması, erken tanıda kognisyonun önemini gösteren iyi bir toplum tarama çalışmasıdır.(Davidson ve ark.1999).

David ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, İsviçre'de, 1969 ve 1970 yılları arasındaki askere gitmeden önce bilişsel durumları ölçülen 50000 kişinin nöropsikolojik test sonuçları incelenmiştir. İlerde bu kişilerin 195'inde şizofreni hastalığının geliştiği gözlenmiş; şizofreni gelişen ve gelişmeyen kişilerin nöropsikolojik testleri karşılaştırıldığında, şizofreni gelişen kişilerin IQ'larının daha düşük olduğu ve sözel görevleri yerine getirme skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. (39, 40)

Atipik antipsikotiklerin, başta klozapin ve risperidonun arkasından diğer antipsikotiklerin şizofrenide pozitif, negatif semptomların yanında kognitif belirtileri de düzelttiğine yönelik çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. (41)

Yapılan araştırmalarda atipik antipsikotiklerin bilişsel defisitleri azaltabildiği fakat tamamen düzeltmediği belirlenince bilişteki defisitleri gidermeye yönelik tedavilere ilgi artmıştır. (42)

İlk olarak 1915'li yıllarda travmatik beyin hasarı sonrası, bilişsel defisit gelişen hastalarda, bu defisitleri gidermeye yönelik girişimler olmuştur. Goldstein, travmatik beyin hasarı gelişen kişilere sistematik bir şekilde eğitim verildiğinde hastaların defisitlerinde düzelme saptandığını belirtmiştir. (36)

Şizofreni hastalarıyla bu alanda ilk çalışmalar Meichenbaum ve Cameron tarafından yapılmıştır. Meichenbaum ve Cameron, dikkat ve bilişsel işlevleri dolaylı olarak yeniden yapılandırma ve çalıştırmayı amaçlayan terapi programlarının oluşumuna öncülük etmişlerdir. Sonrasında Siegel, Spivack ve Liberman bu alanda çalışmış ve sosyal beceri ile problem çözücü eğitim programlarının dolaylı olarak bilişsel işlevleri iyileştirdiğini göstermişlerdir. Oldukça yapılandırılmış ve kuralları olan eğitim programlarından oluşmuş modüller aracılığıyla çalışmışlardır. Wallace ve Boone modüllerin motor davranış ve bilişsel alanda optimal gelişme sağladığını göstermiştir. (36, 43)

Belirgin bilişsel işlev bozukluğunun şizofrenide yaygın olduğu, hastaların %75'inden fazlasını etkilediği düşünülmektedir. Psikiyatri servislerindeki şizofreni hastalarının % 85'i bir ya da daha fazla bilişsel alanda normalin altında performans gösterirken, normal popülasyonda bu oran sadece % 5 kadardır. (44)

Hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların sadece % 27'sinin, sağlıklı kontrollerin % 85'inin bilişsel yetenekleri normal sınırlarda bulunmuştur. (45)

Goldberg ve arkadaşları, şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olan kardeşlerin % 85'inin, hasta olmayan kardeşlerine göre bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının bilişsel performansı normal aralıkta olsa bile, etkilenmeyen ikizlerine göre daha düşük bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, eğitim ve sosyoekonomik düzeyin tamamen kontrol altında olduğu bu çalışma şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığını göstermesi bakımından önemlidir. (46)

2.2. Nöral Mekanizmaları Açıklayıcı Modeller

İlk teoriler, normal bilişsel işleme ile ilgili iki önemli modeli öne sürmüşlerdir. Bunlardan ilki Kahneman tarafından ileri sürülen toplam kapasitede azalma ile ilgili olan modeldir. Bu modele göre şizofrenide bütün bilişsel işlevlerde bir azalma söz konusudur veya var olan bilişsel kaynaklar yeterince etkili olarak kullanılamamaktadır (47).

İkinci model ise “basamaklı model”dir. Basamaklı modelde, şizofreni hastalarının zihinlerinde, ardışık olarak yapılan bilişsel işlemlerin herhangi bir anında patolojik bir süreç olduğu kabul edilir. Şizofrenide izlenen yaygın bilişsel bozukluğun bu model ile açıklanmasında bazı zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu modelin geçerli olması durumunda sadece belli bilişsel alanlarda bozulmanın olması gerekirdi. Oysaki şizofrenide tek bir alandan çok birçok bilişsel alanda kayıp izlenmektedir. Bu teoriyi ileri süren araştırmacılar, ilk basamaklardan bir tanesinde sorun olması durumunda bunun yaygın olarak diğer basamakları da etkileyebileceğini iddia etmektedirler. (47)

Cowan tarafından ileri sürülen model, şizofrenideki bilişsel işlevlerdeki kayıpların anlaşılması yönünde daha fazla kabul görmektedir (48). Bu model diğer iki modeli de içermesi bakımından hiyerarşik açıdan daha gelişmiştir. Bu modelin önemli özelliklerinden bir tanesi duyuşsal belleğe algı girişinin paralel olmasıdır. Bu alana giren bilgi (uyarı), fiziksel özelliklerini kaybetmeden belleğe ulaşır Gelen uyarı “dikkat odağı” içinde yer alabilirse, bilinçli düzeye ulaşabilir. Bu modele göre duyuşsal hafızaya giren paralel uyarıların bir kısmına kanıksanma (habituation) şansı tanınmaktadır. Diğer bazı uyarıların ise seçici olarak aranmaktadır. Kanıksanma ile beraber bazı uyarıların bilinçli düzeye hiç gelmeden elenebilmekte veya filtre edilebilmektedir. Bu özellik ile sinyal büyük oranda gürültüden ayrılabilir. (47)

Şizofrenide izlenen bilişsel işlev kayıplarının temellerinden olan filtre işlevinin yetersizliği ve kanıksamadaki sorunları açıklamada büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Her iki sistemdeki düzensiz çalışma sonucunda, hastalar aşırı uyarıların etkisi altında kalmakta, bu da konsantrasyon güçlüğü, dikkat dağınıklığı, dayanma azlığı ve çabuk yorulmayla sonuçlanmaktadır. (47) Bu temel bilgileri ayırt edememe ve işleyememe şizofrenik bireylerin kalabalıkta, dışarıdan gelen aşırı uyarıların başa çıkamamaları nedeniyle kendilerini gergin ve sıkıntılı hissetmelerine yol açabilmektedir. (43)

Neuchterlein ve Dawson (1984), şizofrenideki dikkat sorunlarını açıklamada yeni bir model önerisi getirmişlerdir. Dikkatteki bozukluklar, daha alt ve üst seviyelerden gelen bilgini işleme yeteneğinde azalmaya bağlanmıştır. Şizofrenik hastalarda, emosyonel stres altındayken başa çıkma becerilerini kullanamama nedeniyle dikkat eksikliği görülür. Neuchterlein ve Dawson, dikkatte görülen bozukluğun şizofreniye yatkınlığı gösterdiğini belirtmişlerdir. (43)

Daha üst seviyedeki zihinsel süreçler üzerinde çalışan Ruckstuhl, Holm ve Hadulla, şizofreni hastalarının kavramlaştırma becerilerinde sorun olduklarını belirtmişlerdir. Kavramlaştırma alanındaki sorunları açıklamak için “Somutlama Modeli” (Model of concreteness) ve “Aşırı Genelleme Modeli” (Model of overinclusion) kullanılmıştır. (43)

Cameron'ın (1951) "Aşırı genelleme modeli" ne göre, yeni bir içerik oluşturmak için bağlantılı ve bağlantısız düşünceler işlemde geçirilir. Bağlantısız ilişkilere aşırı vurgu yapılır ve düşünceler bu modelle açıklanır. Neolojizm semantik bağlantısının uzantısı olarak yorumlanabilir Aşırı genelleme, düşünme işlemi ayırt etmede ve problem çözme işleminde yetersizlikle sonuçlanan tündengelimli sonuçlara yol açabilir.(43).

Somutlamadan kaynaklanan sorunlarda, hatalı sözcüklerin kullanımı ya da Shakow'un belirttiği üst seviyelerdeki yönetici yapılara yanlış bilgi gönderilir. Diğer yandan semantik/anlamsal değiştirme, hatalı transfer, üst düzey yönetici fonksiyonlarda bozulma, işlemler mekanizmalarının bozulması, algılayıcı filtre mekanizmasında sorun olması ve semantik organizasyonun başarısızlığı; aşırı genellenmenin bir işareti olabilir Ruckstuhl (1981), Shakow'un modeline benzeyen yeni bir model formüle etmiştir. Bilişsel yapı ya da düşünce işleminin hiyerarşik bir yapılanması olduğunu belirtmiştir. Bu hiyerarşik yapı bozulduğunda içyapıdaki bireysel elementler üst üste biner ve bağlantılı maddeler, bağlantısız olanlardan ayırt edilemez hale gelir. (43)

Andreasen ve arkadaşlarının hipotezi olan bilişsel dismetri, mental aktivitelerin uyum içinde çalışmasındaki eksiklik olarak belirtilebilir. Bilişsel dismetride dışarıdan gelen uyarıların alınması ve işlenmesi, daha önce alınmış, işlenmiş, depolanmış olan bilgilerle ilişkilendirilmesi ve bunlara dayanarak bir tepki ya da yanıt türünden eyleme geçilmesi süreçlerinde bir anormallik söz konusudur. (49)

Bu modellerdeki ortak nokta; şizofreni hastalığında temel bilişsel işlemlerde bir bozulma olduğu ve bunun da beyindeki özel bir devreden kaynaklandığıdır. Bu özel devre prefrontal korteks, birbirine bağlı diğer kortikal bölgeler, subkortikal bölgeler, özellikle talamus ve striatumdur. MRI ve PET çalışmalarında şizofreni hastalarında prefrontal korteks, talamus ve serebellumun etkilendiği gösterilmiştir. (17, 49)

2.3. Şizofrenide Dikkat ve Bilgi İşleme

Dikkat bozuklukları şizofrenide ilk tanımlanan bilişsel bozukluklar arasındadır. Birçok çalışmada seçici dikkat, dikkati yönlendirme, reaksiyon zamanı, görsel arama ve izleme testlerinin sonuçları şizofrenideki dikkat disfonksiyonunu göstermektedir.

Dikkat ve bilgi işleme bozuklukları tedavi almamış ilk atak hastalarında da ve şizofreni hastalarının yakınlarında da saptanabilmektedir. Dikkat bozuklukları ve bilgi işlemedeki bozukluklar pozitif belirtiler ve düşünce bozuklukları ile daha yakınılıştır. (50, 51)

İlk psikotik epizod geçiren 37 hastayla yapılan bir çalışmada dikkat, dikkati sürdürme becerilerinde yetersizlik olduğu saptanmıştır. (52) Dikkati sürdürmeme sosyal problem çözme ve sosyal yetilerin kazanılması ile de ilişkili olması nedeniyle önemlidir.

Mohamed ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada motor bileşenin dahil olup olmamasının dışında bilişsel yönergeleri yerine getirmede yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Motor yönergeleri yerine getirme süresi ile bilişsel yönergeleri yerine getirme süreleri karşılaştırıldığında, hastaların motor yönergeleri yerine getirme süreleri daha iyi bulunmuştur. Motor yönergede sürenin daha kısa olması, bilgi işleme süreçlerinde bir gerilemenin olmasına bağlanmıştır. (53, 54)

Sonuç olarak, dikkatteki bozukluklar şizofreni hastalarında yaygındır ve hastalığın tüm seyri boyunca görülmektedir. Bu bozukluklar psikotik epizottan önce, epizod sırasında ve sonrasında görülmektedir.

2.3.2. Şizofrenide Bellek ve Öğrenme

Bellek şizofrenide en ağır bozukluk gösteren bilişsel alanlardan biridir. (55) Bununla birlikte belleğin bazı bölümleri nispeten korunmuştur ve hafif düzeyde bozukluk göstermektedir. Hikaye veya kelime listesi okuduklarında şizofreni hastaları sağlıklı kişilerden daha az öğrenirler. (56) Kelime listesi veya hikaye tekrarlandığında, sağlıklı kişilere göre yine daha az bilgi edinirler ve böylece daha düşük “öğrenme eğrisi” gösterirler. (65) Aynı zamanda sağlıklı kişilere göre, hatırlamayı kolaylaştırmak için bilginin anlamsal yapısını (semantic structure of

information) daha az kullanırlar.Şizofreni hastaları bilgileri küme halinde hatırlama eğilimi göstermezler.Sonuç olarak şizofreni hastaları sağlıklı kişilere göre kolaylaştırılmış, ipucu verilen hatırlamadan daha düşük yararlanma becerisi gösterirler. Bu, öğrenme sırasında kelimelerin anlam kodlamasındaki bozukluklardan kaynaklanabilir. (50)

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda sözcüklerin geri çağrılmasında sorunların sözcük tanımadaki sorunlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (57) Buradaki temel sorunun kodlama ve kodlama sonrası geri çağırılma düzeyinde olduğu ve bu sorunun hastalığın kronikleşmesi ile belirginleştiği düşünülmektedir.(50)

Şizofreni hastalarındaki öğrenme bozuklukları ile yapılan bazı çalışmalarda şizofreni hastalarını Alzheimer tipi demans hastalarla karşılaştırmış ve öğrenme bozukluklarının iki grup arasında çok benzer olduğunu bulmuştur. (55) Bozukluk düzeyi sadece bir kez verilen bilgi (örneğin paragraf öğrenme) ve birkaç kez verilen bilgide (örneğin öğrenme eğrisini belirlemek üzere kelime listesi öğrenme) benzer olduğu gözlenmiş.

Başlangıçta belirti şiddetinin bellek defisitlerinin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gerçekte hastalığın kronisitesi bellek bozuklukları ile daha güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir. Bazı çalışmalar daha şiddetli bellek bozuklukları gösteren hastaların, kronik hastalık seyri göstermeye ve tedaviye dirençli olmaya daha eğilimli olduğunu göstermiştir. (58)

Sözel öğrenme ve bellekteki bozukluklar da sosyal, mesleki işlevselliğin önemli belirleyicileridirler. Sözel öğrenme ve bellekteki bozuklukla günlük aktiviteler ve problem çözme yetisi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. (51) Günlük bilgileri anımsayamamak, etkinlikleri planlayamamaya neden olur; bu da bağımsız yaşamayı zorlaştırmaktadır.

2.3.3. Şizofrenide Çalışma Belleği (Working Memory)

Şizofrenide üzerinde en fazla çalışılan bellek alt tiplerinden bir tanesi çalışma belleğidir.Çalışma belleği dikkati toparlayabilme, akıl yürütme, sorun çözme, öğrenme ve karmaşık düşünsel işlemleri toparlayabilme amacı ile kullanılan kısa süreli bellek çalışmasıdır.

Çalışma belleğinin bir alt tipi olan nesne çalışma belleği (object working memory) görsel alandaki nesnelere görsel yönelimli çalışma belleğini ifade etmektedir.Şizofrenide nesne çalışma belleğinde de bozukluk olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.(59)

Şizofreni hastaları, sekonder bellek, yürütücü işlevler ve dikkatteki daha şiddetli bozuklukları ile kıyaslandığında, kısa süreli bellek uzamının (short term memory span) basit ölçümlerinde (digit span gibi) belirgin bozukluk göstermemektedir. (50)

2.3.4. Şizofrenide Yürütücü İşlevler:

Yürütücü işlevler amaca yönelik davranışları ortaya koyma ve idareettirmede sorunlar, dikkati yönlendirme, performansı değerlendirme ve izleme, nihayetinde tüm bu yetenekleri sorunları çözmekte kullanma gibi alanları kapsamaktadır.(60)

Şizofrenide yürütücü işlevlerde sağlıklılara göre bozulma pek çok çalışmada bildirilmiştir. (61, 62, 63) Şizofrenide yürütücü işlevlerin hastalık başlangıcında bozuk olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. (53, 64, 65) Bu bozuklukların ilk ataktaki ilaçsız hastalarda da gösterilmesi ilaç etkisi ile olmadığını desteklemektedir. (66)

Joyce ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ilk psikotik epizod sırasındaki şizofreni hastalarıyla kronik hastaları yürütücü işlevler açısından karşılaştırmışlardır. İlk epizod hastalarının kontrol grubuna oranla yanıt vermeye başlama sürelerinin daha kısa olduğu fakat yanıtlama sürelerinin aynı olduğu saptanmıştır. Kronik hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yanıtlamaya başlarken düşünme süreleri aynı bulunmuş fakat sonraki adımı hesaplarken daha yavaş düşündükleri saptanmıştır.Bu bulgularla prefrontal kortekste patofizyolojik süreçlerin yürütücü işlevlerdeki bozukluklardan sorumlu olduğunu ve zamanla daha da kötüleştiğini ileri sürmüşlerdir. (67)

Şizofrenide ağır yürütücü işlev bozukluğu gösteren hastaların hastalığa içgörülerinin daha az olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.İçgörünün azalması zayıf tedavi uyumu, kendini yaralayıcı tutum (self-injurious behavior) ve

başkalarına yönelik şiddet riski ile korele bulunmuştur.Sonuç olarak, yürütücü fonksiyon bozuklukları kötü prognoz için çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir.

2.3.5. Şizofrenide Sosyal Bilişsel İşlevler

Şizofrenide sosyal biliş ile ilgili çalışmalar, zihin teorisi becerileri ve sosyal algıya odaklanmıştır. Zihin teorisi, başkalarının niyetini algılama becerisini ve/veya başkalarının zihinsel durumlarını kavrama yeteneğidir. Şizofreni hastaları, zihin teorisi ile ilgili testlerde düşük performans göstermektedirler.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastaları yüz ifadesi tanıma testlerinde daha bozuk performans göstermektedir.Olumsuz duygulanımların ve korkunun algılanması özellikle bozulmuş olabilir. Sosyal sıra algılaması ile ilgili testler, etkileşim halindeki insanlarla ilgili videoların izlenmesi gibi çoğul duysal modaliteleri gerektiren daha dinamik uyarılar kullanmaktadır. Şizofreni hastaları bu testlerde bozukluk göstermektedir. Hastalar karşısındakinin ne söylediğinden çok amaçlarını ve niyetlerini algılamakta zorluk çekerler. (50, 68)

3. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevidir, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. (69)

D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviyole (UV) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D2) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7 dehidrokolesterolden (provitamin D3) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D3) ortak adıdır. İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir. (69,70)

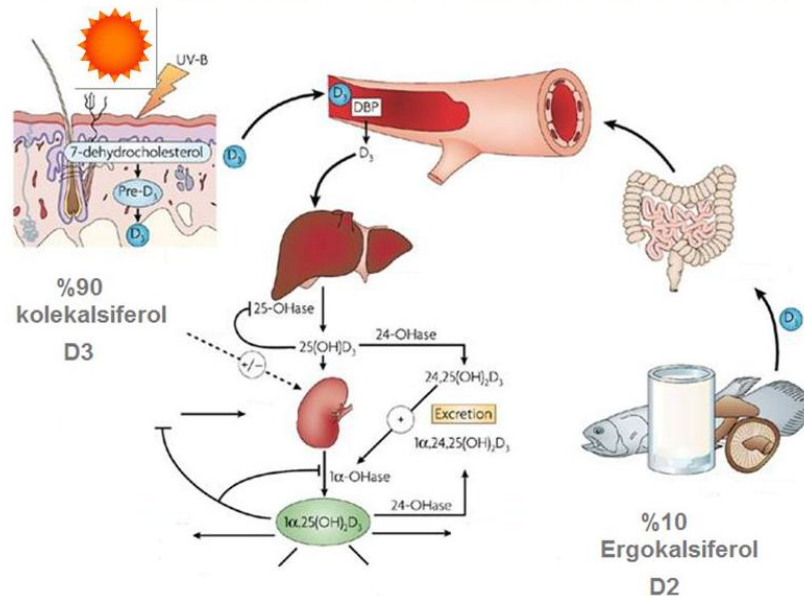
3.1. D vitamini kaynağı ve sentezi

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3, proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar. (71)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamini %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder. (72)

Şekil.1.D vitamini metabolizması

D vitamini metabolizması

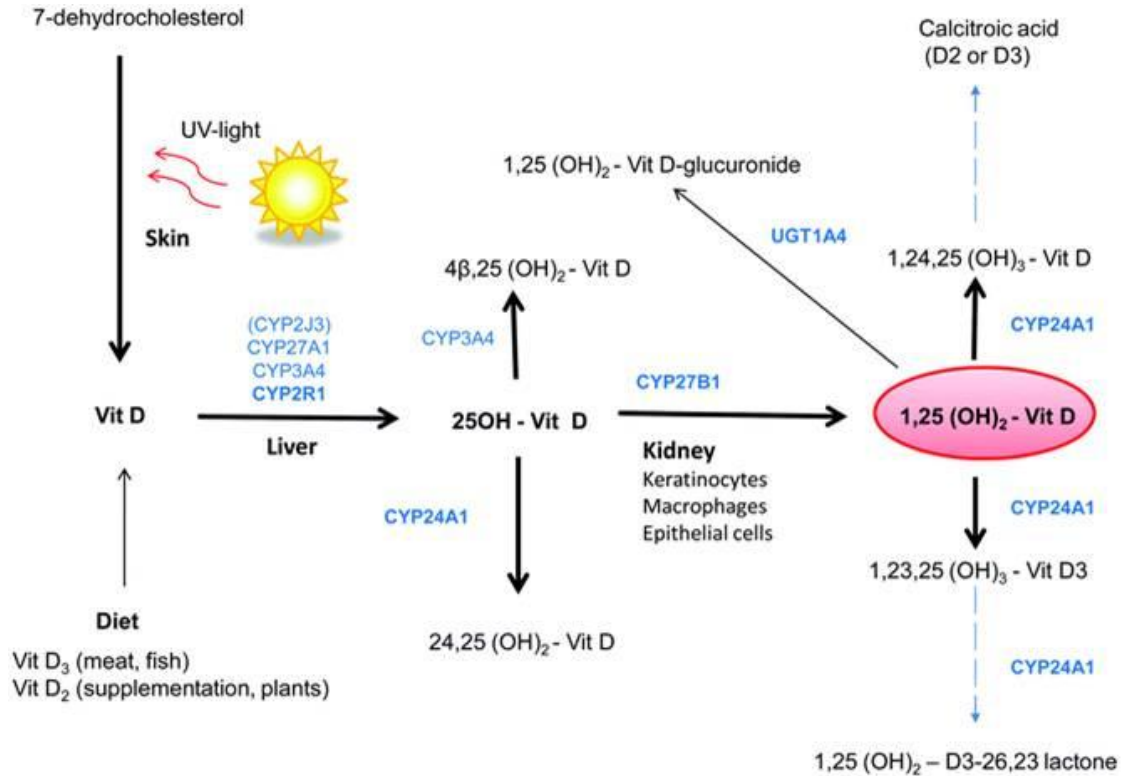


3.2. D vitamini metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu şekilde vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25(OH)2D vitamini ise aktif D vitaminidir.

D vitamininin metabolizma olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)2 D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)2D 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)2D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır. (75)

Şekil.2.D vitamini katabolizması



3.3. D vitamini ve Kranial sistem

Beyinde D vitamini reseptörlerinin varlığının ortaya konması birçok araştırma için zemin hazırlamıştır. D vitamini reseptörleri insan ve sıçan beyinde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve singulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır.

Sıçan beyinde mezensefalonda ilk D vitamini reseptörlerinin görülmeye başlanması gestasyonun 12. gününden itibaren olmaktadır; ki bu aynı zamanda dopamin nöronlarında görülmeye başlama zamanıdır. (76) Gestasyon boyunca beyin farklı bölgelerinde de bu reseptörler görülmeye başlar. (77)

Neonatal bebeklerin beyinde de subventriküler alanda D vitamini reseptörlerinin yoğun biçimde buldukları gösterilmiştir. (77) Bu reseptörlerin etkinliği ile ilgili yapılan in vitro deneylerde D vitamini reseptörlerinin glioma hücrelerinde hücre ölümü yollarını tetikleyebildiği gösterilmiştir. (78, 79)

John McGrath 1999'da yayınlanan makalesinde, prenatal D vitamini düşüklüğünün şizofreni etiyolojisinde rol oynadığı ile ilgili bir görüş ortaya atmış ve hipoteziyle ilgili bir deneysel hayvan modeli geliştirmiştir. Bu model sıçanlarda da gestasyon boyunca ve erken neonatal dönemde olmak üzere D vitamininden kısıtlı diyetle dayanıyordu. Ayrıca konsepsiyondan 6 hafta öncesinden başlanarak, gestasyon boyunca da devam edip, hayvanlara D vitamininden fakir diyet verilerek de D vitamini eksikliği oluşturulabiliyordu. Bu model son yıllarda biraz daha değiştirilerek geliştirildi. (80) D vitamininden fakir diyet sadece prekonsepsiyonel dönemde verildi ve konsepsiyondan sonra D vitamininden zengin diyetle yerine konuldu. D vitamininin normal düzeyine erişmesi kontrol grubuna göre günler aldı. (81) D vitamininden fakir diyetin yalnızca prekonsepsiyonel dönemle sınırlandırılması D vitamininin erken fetal dönemlerdeki etkisinin araştırılmasına olanak sağladığı düşünülmüştür. (81)

1,25 hidroksi vitamin D3 ün beyindeki rolü ratlarda ilk olarak hipofizdeki yüksek oranda kalsitriol reseptörlerinin keşfedilmesi ile başlamıştır (82) ve sonra önbeyin, arkabeyin ve spinal kordda keşfedilmiştir. (83)

Rodent modelinde plazma 25 OH D seviyesi vitamin D3 diet değişimi ile değiştirilmiş ve kranial sinir sisteminde kalsitriol seviyesi, plazma 25OHD ile benzer

ancak plasma kalsitriol ile ilişkili olmadığı anlaşılmış. (84) Bu sonuç kranial sinir sisteminde de Kalsitriol üretiminin olduğunu göstermektedir. (85)

3.4. D Vitamininin Nöronal Sistemdeki Etkileri:

a. Nörotrofik Durum

Nöronal differasyon, Maturasyon ve gelişimde vitamin D nin önemli rolü bulunmuştur, ilk bulgu nöron büyüme faktörü (NGF) nin 1,25 dihidroksivitamin D3 tarafından stimülasyonu olmuştur(86,87), sonraki bulgular dihidroksivitamin D3 un glial hücre bağımlı nörotrofik faktörü(GDNF)(88) ve Nörotrofin 3 u artırması(86-89), Nörotrofin 4 u ise azaltmasıdır(152), ayrıca 1,25 OH D3 düşük afiniteli NGF Nörotrofik reseptörü(p75) regule ettiği belirlenmiştir.(90)

Ratlarda embriyonic hippocampal hücrelerde yapılan geniş bir çalışmada NGF ekspresyonu ile vitamin D3 arasında ilişki olduğu gözlenmiş(91), vitamin D3 depresivasyonu ile NGF nin hem neonatallerde ve ergenlerde azalma yaptığı bulunmuştur (92, 93, 94). Vitamin D ile NGF arasındaki ilişki ayrıca önbeyindeki kolinerjik nöronlarla ve GDNF ile ilişkilidir, bu ilişki bazal gangliondaki dopaminerjik nöronları da kapsamaktadır (95).

b. Nörotransmisyon

Vitamin D nin nöronal büyüme ve yaşam sürdürme etkilerine ek olarak vitamin D ve metabolitleri çeşitli nörotransmitterlerin sentezinde önemli role sahiptir, örn: Asetilkolin, Katekolamin, Serotonin, Dopamin(96-102). Uzun dönemli çalışmalarda vitamin D nin nöronal etkilerinin uzun etki süreli ve genetik geçişli olabileceği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada neonatal dönemde ratlar D vitamini tedavisine maruz bırakılmışlar ve dopamin seviyelerinde aynı zamanda ve ergenliklerinde yüksek seviyeler bulunmuş. Bu çalışma genetik kodlamanın(Metabolik İmprinting) rolünü göstermesi açısından önemlidir. (103, 104, 105) Metabolik İmprinting erken fetal dönemdeki gelişim ve dış etkenlere maruziyetlerin erişkin dönem gelişiminde etkilediğini göstermektedir.(106)

c. Nöroproteksiyon

Vitamin D nöroprotektive rolüne ait çok sayıda kanıt vardır, vitamin D ve metabolitleri nöronal hasar ve nörotoksisteyi hayvanlarda azaltmıştır.Bu

fonksiyonunu serebral kanamayı GDNF salgılama ile azaltarak(107), NGF yi azaltarak diyabetik ratlarda mekanik hiperaleziden koruyarak (108), kalsiyuma bağı Nörotoksisteyi I tipi voltaj duyarlı Ca²⁺ kanallarını kapatarak azaltarak (109), 6 Hidroksi dopamin kaynaklı serbest oksijen ve radikal hasarını dopamin seviyesini etkileyerek (110,111), Ratlarda mesensefelondaki dopaminerjik nöronları glutamatın oksidatif stresinden koruyarak(112,113), gerçekleştirdiği belirtilmektedir.

Multipl skleroz, parkinson ve motor nöron hastalıklarında D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanan birçok çalışma sonrasında D vitaminin protektif etkisi yanında nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif sorunlarının patogeneğinde de rol oynadığı düşünülmektedir. (114-118)

d. Nöroplastisite

Gen ve proteomic araştırmalarda vitamin D'den yoksun bırakma sonrasında beyin gelişiminde bozuklukları saptanması üzerine ile beyin gelişiminde ve diferansiasyonda önemli role sahip olduğu anlaşılmaktadır. (93, 119, 120, 121)

Vitamin D ve VDR sistemi gen yolları ile çok önemli kritik fonksiyonlarda rol oynadığını gösterilmiştir.(nöronal gelişim, axonal gelişim, dentritic spin morfogenez, aktin filament ve microtubule reorganizasyonunda ve integrin kontrollü adhezyonda). Bu vitamin D nin nöronal gelişim üzerine etkileri özellikle gestasyonel dönemde beyin fonksiyonları ve nörodejenerasyonda önemli bir özellik olduğunu göstermektedir. (122)

3.5. D Vitamini ve Beyin Gelişimi

Verilen belgeler ile vitamin D nin sinir sistemindeki yaygın etkisine şaşılmaktadır, embriyonik ratların beyinlerinde VDR ekspresyonunun ilk saptanması 12.gestasyon günüdür ve özellikle nöroepitelium ve subventricular bölgede etkinliği artarak devam eder(123,124), embryonic rat beyin gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır. (92,124) Rodent modelleri vitamin D nin eksikliğinin embriyogenez, neonatal dönem ve uzun dönemli etkilerinin gösterme açısından önemlidir, bazı deneysel çalışmalar vitamin D eksiklik modeli, VDR ve 1 α hidroksilaz modellerini deneyelemiştir.

Eyles ve arkadaşları, D vitamini eksiklik modelinde rat annede gebelik süresinde vitamin D eksikliği oluşturmuşlar, vitamin D azlığına bağlı infertilite saptanmış ve doğan ratlarda beyin total alanında genişleme, serebral hemispheric uzunlukta artma, kortikal tabakada incelme, lateral ventrikülde genişleme gibi beyinde morfolojik değişimler saptanmıştır.(92)

Mikroskobik olarak vitamin D deprivasyonu olan yavru ratlarda normal nöronal diferasyona göre yüksek sayıda hücrel proliferasyon, yüksek oranda mitosis ve azalmış apoptozis saptanmıştır. (120) Bu deneysel veride D vitamini eksikliği ile NTR P75 azalır.Bu azalmaya bağlı olarak apoptoz ve hücrel siklusunun kontrolu bozulmaktadır.Erişkinyaşamda bu ratlarda kanıtlanmış olarak değişmiş öğrenme ve bellek, hasar görmüş dikkat işlemleri, değişmiş spontan hareketler, NMDA antagonistlerine değişmiş duyarlılık, antidopaminerjik ajanlara değişmiş duyarlılık saptanmıştır, çocuk ratlarda etkileşim erken beyin gelişimini etkilemektedir. (125-129)

Şizofrenide bulunan NMDA antagonistlerine aşırı duyarlılık, beyinde lateral ventrikül hacminde artma gibi bulguların D vitamini eksikliğinde de gözlenmesi D vitamininin psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini düşündürmektedir. (130)

3.6. Psikiyatrik Hastalıklarda D Vitamini

Psikiyatrik hastalıklardan Şizofrenide multifaktöriyel nedenli bir hastalıktır,(131) bulunan ventrikül genişlemesi, serebral volümde azalma gibi temel bulgular vitamin D eksikliği ile benzerdir, ayrıca Şizofrenide bozulmuş olarak bulunan NGF, Nörotrofin, P75NTR gibi synaptogeneze, nöron ve aksonal büyümede etkili olan bu hormonlar vitamin D eksikliğinde de bozuk bulunmuştur. (132)

Şizofrenide çevresel etmenler uzun süre tartışılmış ve hipovitamin D etkisi neden olarak düşünülmüştür (133-138), epidemiyolojik çalışmalarda tekrarlı olarak mevsimsel ve doğum ilişkisi saptanmıştır, ekvatordan uzaklaştıkça riskin arttığı saptanmıştır.(139) Afro-karabian, siyah-afrika ve asya göçmelerinin gittikleri yeni kuzey enleminde kendi ırklarına göre daha yüksek riskte oldukları saptanmıştır. (140,141) Gestasyonel, perinatal dönemde D vitamini kullanımının gelecek yaşantıda şizofreni riskini azalttığı saptanmıştır. (142,143)

Danimarkalı çocuklarda yapılan araştırmada 25OHD seviyesinde hem yüksek hem dūřüklüğüň Őizofrenide risk faktörü olduğu saptanmış ancak bu çalışmanın daha ileri düzeye taşınması gerektiği dūřünölmüřtür. (144) Őizofrenideki kalıtsallıktan yararlanılarak monozigot ikizlerde vitamin D adaptasyonu ve metabolizması incelenmiş. Bu alışmada Vitamin D ile Őizofreni arasında adaptif bir ilişki bulunmuştur. (145)

Kuzey yarım kürenin kış ve sonbahar doğumlarının yoğun olduğu bölgelerinde, Kuzeybatı Avrupa'da yaşayan koyu deri renkli göçmenlerde Şizofreni sıklığı daha yüksektir. Ayrıca kent merkezlerindeki doğumlarda kırsal kesimlerdeki doğumlara oranla Şizofreni insidansının artması belki de bu gün ışığıyla ilişkili olabilir. (146)

Kentsel bölgelerde doğan bireylerdeki Şizofreni insidansıyla kırsal kesimlerde doğan bireyler arasındaki Şizofreni insidansı farkı birçok kohort çalışmasının konusu olmuştur. (147,148) Kentselleşmekle bağlantılı olarak psikotik bozukluklar arasında doğrusal artış ilişkisine benzer bir ilişkiden bahsedilmiştir. (148) Bu durum kısmen kentsel bölgelerde kapalı mekanlarda, gün ışığından uzak yaşamakla ilişkilendirilmiştir.

Epidemiyolojik Şizofreni alışmaları doğumun gerçekleştiği mevsim ile Şizofreni arasındaki ilişkiyi birçok kez tutarlı biçimde açıklayabilmiştir. Kış mevsimi ve İlkbahar mevsiminin erken dönemleri arasında kalan bu zaman diliminde doğanlarda Şizofreni oluşma riski %5-15 oranında artmış olarak bulunmuştur. (149, 150) Doğumun gerçekleştiği mevsim ile Şizofreni arasındaki bu ilişki gün ışığına; dolayısıyla D vitamini sentezine bağlanabilmekle beraber bu konuyla ilgili farklı teoriler de gündeme gelmektedir. Son alışmalar yılın belirli dönemlerinde salgınlara yol açan enfeksiyon hastalıklarının Şizofreni riskinde artmadan sorumlu olabileceğini gösterebilmektedir. (151) Bu konuyla ilgili bilgilerimiz henüz netlik kazanmamıştır.

D vitamini ve beyin gelişiminin bu kadar ilişkilendirilmesi dikkatleri D vitamininin diyete eklenmesi konusuna çekmiştir. Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışmasında yaşamın ilk yılında D vitamini desteği verilen bebeklerde ileriki yıllarda verilmeyenlere kıyasla Őizofreni görölme insidansı araştırılmış ve riskte anlamlı derece dūřüř tespit edilmiştir. (152) Küçük çaplı başka bir kohort

çalışmasında 3. trimesterde anne kanında 25 (OH)D düzeyinebakılmış ve doğan bebekler 30 yaşlarına kadar izlenmişlerdir.Şizofreni gelişen çocukların annelerinde, gelişmeyenlere oranla 25 (OH)D düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%46 vs %29). (153)

“Nöroanatomik görüntüleme çalışmaları ve genetik çalışmalar şizofrenide nöronal bir distrofinin gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bu nöronal distrofiden nöron büyüme faktörleriyle ilgili önemli enzimler olan; fosfatidilinozid-3 kinaz (PI3K) ve proteinkinaz-B (PKB)’de oluşan mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir. PI3K ve PKB aktivitesinin azaldığı bir sinir sistemi viral enfeksiyonlara,hipoksinin olumsuz etkilerine, doğum komplikasyonlarına daha duyarlı hale gelmektedir. Şizofreni için risk faktörleri olan steroid ve kanabis kullanımı bu enzimlerin aktivitesini azaltırken; D vitamini, östrojen, uzun süreli anti-psikotik ilaç kullanımı ve elektrokonvulzif şok tedavisi bu enzimlerin aktivitesini artırarak nöroprotektif bir etki göstermektedirler”. (154)

Depresif bozuklukta ve D vitamininin etyolojideki rolü konusunda birçok teori vardır (155,156), yapılan çalışmalarda vitamin D nin affekt üzerine büyük etkileri saptanmıştır, beyinde bulunan vitamin D reseptörlerine aktif D vitamini etkisi ile serotonin üretimini artırma özelliği vardır (157,158) ve depresyon ile D vitamini arasındaki bağlantıyı sağlar, düşük vitamin D seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında bağlantı vardır, (159,160) bu bağlantı duygudurum bozukluklarında da vardır.

Rodent beyinlerinde vitamin D ile duygudurum arasında biyolojik etkileşim saptanmıştır (161), amigdala, talamus, hipotalamus, dorsal raphe nukleusu, vagus un dorsal çekirdeği, kranial ve spinal motor çekirdeklerde yüksek düzeyde vitamin D reseptörü bulunmaktadır, depresyon, yorgunluk, mood regülasyonu, motor fonksiyonlar, ağrı gibi semptomların D vitamini eksikliği ile korele olduğu saptanmıştır. (162)

Başka bir teoride ise daha az günlük fotoperiod ve retinal fotoreseptörlere az gün ışığı gelmesi nedeniyle suprakiasmatik çekirdek uyarımında azalma ile pineal gland ve melatonin sekresyonunda bozulma ile semptomların oluştuğu, güneş görme ile serotonin salınım arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. (163) Bipolar bozukluk

mevsimsel olarak tetiklenen dönemlerle karakterize bir psikiyatrik hastalık olması nedeniyle bipolar bozukluk ile D vitamini arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Örnekleme

Çalışmaya Şizofreni tanısı olan klinik açıdan stabil hastalar (n=30) ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan kontroller (n=30) olmak üzere 2 grupta toplam 60 kişi dahil edildi. Katılımcılar Ekim 2015 - Haziran 2016 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniği psikotik bozukluklar polikliniği ve genel psikiyatri polikliniğine ardışık olarak ayaktan başvuran şizofreni tanılı hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen, şizofreni grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk ve herhangi bir psikotik bozukluk tanısı olmayan ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı bireylerden oluştu.

Gruplar için dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

Şizofreni tanılı hasta grubu için dâhil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olması
- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olması
- Okur-yazar olması
- Çalışma tanımı ve prosedürlerinin tam olarak açıklanmasının ardından yazılı onam alınmış olması
- Son 1 yıldır klinik açıdan stabil olması
- Son 2 aydır tedavi değişikliği olmaması

Sağlıklı kontrol grubu için dâhil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- 18-65 yaş arasında olması

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri:

- Eksen 1'de herhangi bir ruhsal hastalık tanısı olması
- Ek olarak sağlıklı kontrollerin birinci derece akrabalarında herhangi bir psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk tanısı olmaması

Tüm katılımcılar için dışlama kriterleri:

- Orta veya ciddi kafa travması öyküsü olması
- Ek bir nörolojik hastalığı olması
- Renk körlüğü olmaması
- Mental retardasyonu olması
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu

4.2. Gereçler

4.2.1. Sosyodemografik bilgi formu

Çalışmada sosyodemografik özelliklerinin yanısıra hastalık süresi, hastalık özellikleri (başlangıç yaşı, atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, kullanılan mevcut tedavi, son 1 ay içerisinde tedavisinde değişiklik olup olmadığı), ailede psikiyatrik veya fiziksel hastalık olup olmadığı, madde veya alkol kullanımlarının olup olmadığı, bel çevresi, kan basıncının ölçüldüğü, gün içerisinde gün ışığına ne kadar maruz kaldığı ve son 6 ay içerisinde D vitamini preparatı alıp almadığı sorulan bir bilgi formudur. Bu form tüm katılımcılara araştırma görevlisi klinisyen tarafından (Mustafa Şahin) uygulandı.

4.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği şizofreni hastalarında pozitif ve negatif belirtileri değerlendirmek amacıyla 1987 yılında Kay ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış klinik bir ölçektir. İçerdiği tüm 30 madde karşılık geldiği belirtilerle tanımlanmıştır. Pozitif belirti alt ölçeğinde 7, negatif belirti alt ölçeğinde 7, genel belirtiler alt ölçeğinde 16 adet olmak üzere toplamda 30 adet psikiyatrik belirti yedi puanlı değerlendirmede (1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır) psikopatolojinin şiddetini yansıtır. Alt ölçeklerin toplamı 30-210 puan arasında değişir, PANSS toplam puanı olarak da kullanılır. Ölçek Türkçe'ye çevrilmiştir, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999'da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada PANSS pozitif/negatif psikotik belirtilerin tanımlanması, hastalığın şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır.

4.2.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS))

Şizofreni hastalarını depresyon yönünden değerlendirmeyi ve depresif belirti düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeyi amaçlar. Psikopatolojiyi bilmesi gereken görüşmeci tarafından değerlendirme yapılır. Toplam 9 maddeden oluşur. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puan 0-27 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için duyarlılık ve özgüllük makalesinde kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Ölçek Türkçe'ye çevrilmiştir, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. tarafından 2000'de gerçekleştirilmiştir.

4.2.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test A ve B) (TMT-A, TMT-B):

Görsel arama, dikkat, zihinsel esneklik ve motor fonksiyon testidir. Dikkat ve sıraya koyma işlevlerini değerlendirmek üzere yaygın biçimde kullanılır. TMT çalışma belleğini, psikomotor hızı ve yürütücü işlevleri değerlendirir. Testte zaman ve hata sayısı değerlendirilmektedir. Uygulama için geçen süre 5-10 dakikadır. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Cangöz ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılmıştır.

4.2.5. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) (Wisconsin Card Sorting Test):

Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini betimleyen bu test frontal lob hastalarına çok duyarlı az sayıdaki testten biridir. 4 adet uyarıcı kart ve 64'er tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve miktarda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller kare, daire, yıldız veya üçgen; şekillerin miktarı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır. Dört uyarıcı kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin "doğru" veya "yanlış" olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriyi oluşturmaktadır. Bir kategori oluşturduktan sonra kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilmektedir. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır.

4.2.6. Stroop Testi:

Bu çalışmada kullanılmış olan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi (Stroop, 1935) ile Victoria formunun (Spreen ve Strauss, 1991) birleşiminden oluşturulmuştur. Victoria formunda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak

sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir.

Stroop Testi TBAG formu beş bölüm halinde uygulanmaktadır. Bu bölümler ve ilgili kartlar, uygulama sıralarına göre şöyledir: Siyah olarak basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (1.Kart) okunduğu 1.Bölüm; farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu kartın (2. Kart) okunduğu 2. Bölüm; renkli basılmış dairelerin bulunduğu karttaki (3. Kart) dairelerin renginin söylendiği 3. Bölüm; renk ismi olmayan nötr kelimelerin bulunduğu karttaki (4. Kart) kelimelerin renklerinin söylendiği 4. Bölüm ve farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu 2. Karttaki kelimelerin renklerinin söylendiği 5. Bölüm. Stroop Testi TBAG formunun uygulanmasında 2. Kart, iki kez kullanılmaktadır (2. ve 5. Bölümler).

Stroop testi, karmaşık dikkat işlevlerini de kapsayacak şekilde yürütücü işlevleri değerlendirmektedir. Stroop Testi TBAG formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için "altın standart" niteliğinde olduğu belirtilmiştir (MacLeod, 1991). Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır.

4.2.7. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B):

GİSD-B'de sayı dizileri yoluyla sayı uzamı ölçülmektedir. Sayı uzamı dikkat ve bellek sığasını ortaya koyan görgül değerdir. GİSD-B, dikkat uzamı ile kısa-sürelilik bellek uzamını görsel ve işitsel modaliteler / sözlü ve yazılı tepkilerle kapsamlı olarak ölçen, dizileme yeteneği konusunda da ölçüm sağlayan bir nöropsikolojik testtir. GİSD-B'de sayılar işitsel veya görsel olarak sunulmakta, tepkiler sözel veya yazılı olarak alınmaktadır. Bu yapıyla GİSD-B duyum-tepki bütünleştirme yeteneğini; duyu-içi (işitsel-sözel, görsel-yazılı) ve duyu-arası (işitsel-yazılı, görsel-sözel) olarak ölçmektedir. Bu süreçlerle ilgili olarak GİSD-B'den 11 puan hesaplanmaktadır. Testin yaklaşık uygulama süresi 20 dakikadır. Karakaş ve Yalın (1993) tarafından geliştirilmiş olan bir nöropsikolojik testtir.

4.2.8. Klinik Laboratuvar İncelemeler:

Değerlendirme günü, en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah 8.00-9.00 saatleri arasında laboratuvar incelemeleri ile için kan örnekleri alınmıştır.

Laboratuvar incelemeleri şu parametrelerden oluşmaktadır:

-Açlık Kan Şekeri (mg/dl)

-Lipit Profili (Total Kolesterol, Trigliserit, HDL [yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol], LDL [düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol], VLDL [çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol])

-İnsülin düzeyi

-Vitamin D düzeyi

-Parathormon (PTH), Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyi

-Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Magnezyum (Mg), Potasyum (K) düzeyleri

-Alanin transaminaz (ALT), Aspartat Transaminaz (AST), Kreatinin ve BUN düzeyleri

İncelemeler İKÇAEAH Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

4.3. Uygulama

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul başvurusu, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'nin "Girişimsel Olan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu"na yapıldı. Etik kurul onay alındıktan sonra çalışmaya katılımcı alınmaya başlandı.

Çalışmaya dahil edilecek tüm şizofreni tanılı hastaların, ve kontrol grubundaki katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve muayeneleri poliklinik koşullarında yapıldı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı. Bütün katılımcılar bir klinisyen tarafından psikiyatrik değerlendirmeye alındı. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu uygulandı.Şizofreni tanılı hasta grubundaki katılımcılara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği(PANSS) ve Calgary Depresyon Ölçeği(CDSS) uygulandı.Tüm katılımcıların bel çevresi ve kan basınçları ölçüldü.Sonrasında tüm katılımcıların nörokognitif süreçleri değerlendiren Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop , İz Sürme testi (Making Test A ve B) (TMT-A, TMT-B), Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B) uygulandı.Tüm katılımcılarından en az 8 saatlik açlık sonrasında kan lipid parametleri, glukoz ve insülin düzeyleri ve D vitamini düzeylerini ölçmek amacı ile 1 kez kan alınmıştır.

4.4. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 16.0 sürümü paket programı ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından farklılık gösterip göstermediği karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır. Sayısal değerler gösteren verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup etkisini saptamak için Student t testi uygulandı. Kolmogorov-Smirnov testinde normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin grup etkisini saptamak için non parametrik bir test olan Mann Whitney u testi uygulandı. Tüm katılımcıların ve hasta grubunun, vitamin d ve metabolik sendrom ile ilgili parametreler ve nörokognitif test değerleri arasında ilişki olup olmadığı, normal dağılım gösterenler için Pearson testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman testi ile korelasyon analizine alınmıştır. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p<0,05$ düzeyi esas alındı.



5. BULGULAR

Bu çalışmada şizofreni tanısı olan 1 yıldır klinik açıdan stabil olan hastalarla (n=30) yaş, cinsiyet ve eğitim olarak eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında herhangi bir psikotik bozukluk ve bipolar bozukluk bulunmayan sağlıklı kontroller (n=30) metabolik sendrom parametreleri, D vitamini düzeyi ve nörokognitif testler ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

5.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, medeni durumu ve eğitim özellikleri Tablo 2’de gösterilmektedir. Gruplar cinsiyet ve eğitim süresi açısından Student t testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında yaş ve medeni durum açısından karşılaştırma non parametrik bir test olan Mann Whitney u testi ile yapılmış ve medeni durumda iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır.(**p=0,035**)

Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik verileri

	Hasta (ortalama ve standart sapma)	Kontrol (ortalama ve standart sapma)	u	χ^2	p
Yaş	33,17±5,954	31,27±4,354	340,500		0,105
Cinsiyet	K=14 E=16	K=14 E=16		0,000	1
Medeni durum	Evli=8 Bekar=22	Evli=16 Bekar=14		4,444	0,035
Eğitim süresi(yıl)	10.27±0,908	10,73±0,922	443,000		0,916

5.2. Şizofreni Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 30 şizofreni tanılı hastanın ortalama hastalık süreleri $8,5 \pm 4,65$ yıl olarak saptanmıştır. Hastalık süresinin en az 1 yıl, en fazla 28 yıl olduğu görülmüştür. Çalışmada bir psikiyatri kliniğine yatışı olmayan 6 hasta vardır. Hastaların ortalama psikiyatri kliniğine yatış sayısı $1,57 \pm 1,591$ bulunmuş, bir hastanın en fazla hastane yatış sayısının 7 olduğu görülmüştür. Hastaların çalışmaya alındıkları sıradaki Pozitif sendrom ölçeği puanları ortalaması $8,667 \pm 0,9$, Negatif sendrom ölçeği puanları ortalaması $10,6 \pm 0,956$ ve Calgary depresyon puanları ortalaması $1,76 \pm 1,23$ şeklindedir. En fazla PSS puanı 41 ve en fazla NSS puanı 39'dur. Sonuçlar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Şizofreni hastalarının klinik özellikleri

Hastalık Süresi (yıl)	1-28
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	$8,5 \pm 4,65$
Psikiyatri Kliniğine Yatış	Var: 23 / Yok:7
Ortalama Psikiyatri Kliniğine Yatış	$1,56 \pm 1,54$
Ortalama PSS	$8,667 \pm 0,9$
Ortalama NSS	$10,6 \pm 0,956$
Ortalama Calgary	$1,76 \pm 1,23$

Hastaların tümü tek bir antipsikotik tedavi almaktadır. Aripipirazol tedavisi alan 11 (%36,6), Risperidon tedavisi alan 8 (%26,6), Olanzapin tedavisi alan 4 (%13,3), Ketiapin (%6,6), Ziprasidon (%6,6), ve Amisülpirid (%6,6), tedavilerini alan ikişer ve haloperidol (%3,3), tedavisi alan 1 hasta bulunmaktadır. Hastaların kullandığı psikotropolar Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Hasta grubunun kullandığı psikotropolar

Hasta	Kullandığı ilaçlar
1	Amisülpirid
2	Aripiprazol
3	Risperidon
4	Aripiprazol
5	Aripiprazol
6	Ziprasidon
7	Olanzapin
8	Risperidon
9	Aripiprazol
10	Olanzapin
11	Olanzapin
12	Risperidon
13	Ketiapin
14	Risperidon
15	Aripiprazol
16	Aripiprazol
17	Aripiprazol
18	Aripiprazol
19	Ziprasidon
20	Aripiprazol
21	Risperidon
22	Risperidon
23	Risperidon
24	Haloperidol
25	Aripiprazol
26	Aripiprazol
27	Amisülpirid
28	Olanzapin
29	Risperidon
30	Ketiapin

Çalışmaya ait tüm sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Bel çevresi, kilo, sistolik kan basıncı, LDL, HDL, IR, D vitamini, ALP düzeyleri, Wisconsin doğru sayısı, Wisconsin total hata, Wisconsin perseveratif hata,

Wisconsin perseveratif hata yüzdesi, Wisconsin kavramsal düzey tepki yüzdesi normal dağılım gösterdiği görülmüştür.

Boy, diastolik kan basıncı, total kolesterol, Trigliserid, insülin düzeyi, parathormon, kalsiyum, potasyum, magnezyum, üre, kreatinin, AST, ALT, Wisconsin deneme sayısı, Wisconsin perseveratif yanıt, Wisconsin perseveratif olmayan yanıt, Wisconsin kategoriler, Wisconsin ilk kategori tamamlama tepki sayısı, Wisconsin kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı, Wisconsin öğrenme, Stroop 1, Stroop 2, Stroop 3, Stroop 4 süre, Stroop yanlış sayısı, Stroop düzeltme sayısı, Stroop süre farkı, İz sürme A süre, İz sürme A hata sayısı, İz sürme B süre, İz sürme B hata sayısı, Sayı dizisi düz, Sayı dizisi ters ve Sayı dizisi toplam puanı testinin verilerinin normal dağılım göstermediği saptanmıştır.

Normal dağılım gösteren değerler için gruplar arası farklılık olup olmadığının görülmesi için tek yönlü Student t testi uygulanmıştır.

Normal dağılım göstermediği saptanan değerler için yine gruplar arası farklılık olup olmadığının görülmesi için non-parametrik Mann Whitney u testi uygulanmıştır.

5.3. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (**p=0,021**)

Tablo 5. Hasta ve sağlıklı grubun D vitamini düzeyi açısından karşılaştırılması(student t testi)

D vitamini düzeyi	Sayı	Ortalama(\pm standart sapma)	t	p
Hasta	30	14,94 \pm 7,63	-2,369	0,021
Kontrol	30	20,07 \pm 9,09		

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu D vitamini eksikliği olup olmadığı açısından karşılaştırdığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,152)

Tablo 6. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun D vitamini eksikliği açısından karşılaştırılması (ki kare testi)

D vitamini eksikliği	Hasta	Kontrol	χ^2	p
var	24	11	-2,369	0,152
yok	6	19		

Hastaların bakılan D vitamini düzeyleri sonucunda 24 hastada D vitamini düşüklüğü saptandı. Ağır D vitamini eksikliği olan 1 hasta, orta derecede eksikliği olan 9 ve hafif derecede eksikliği olan 14 hasta saptandı. Hasta ve sağlıklı kontrolleri D vitamini eksikliği derecesi açısından karşılaştırdığımızda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7.Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun D vitamini eksikliği düzeyi açısından karşılaştırılması (ki kare testi)

D vitamini düzeyi	Hasta	Kontrol	Toplam	χ^2	p
0-5ng/ml (ağır)	1	0	1	7,2125	0,065
5-10ng/ml (orta)	9	2	11		
10- 20ng/ml (hafif)	14	17	31		
>20ng/ml (normal)	6	11	17		

Çalışmamızda D vitamini düzeyini etkileyebilecek böbrek yetmezliği, paratiroid bozukluklar gibi tıbbi hastalıkları ayırt etmek amacıyla ilgili biyokimyasal parametreler (BUN, Kreatinin, K, Ca, ALP, PTH, AST, ALT) değerlendirilmiştir ve herhangi bir patolojik durum saptanmamıştır.

5.4. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom ve parametreleri açısından karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu metabolik sendrom parametreleri açısından karşılaştırdık. Trigliserid ($p=0,002$), LDL ($p=0,002$) ve Bel çevresi ($p=<0,001$) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Metabolik sendromun diğer parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo.8. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom parametreleri açısından karşılaştırılması

Metabolik Sendrom Parametreleri	Hasta (ortalama(\pm standart sapma))	Kontrol (ortalama (\pm standart sapma))	t/u	
Glukoz	73,23 \pm 26,62	63,80 \pm 10,33	u=339	p =0.1
Trigliserid	174,53 \pm 128,52	102,16 \pm 60,34	u=240,5	p=0,002
HDL	44,40 \pm 10,70	48,67 \pm 7,74	t=-1,769	p=0,082
LDL	133,93 \pm 36,07	110,37 \pm 27,463	t=2,847	p=0,006
Sistolik kan basıncı	108,63 \pm 11,63	115,20 \pm 9,22	t=-2,422	p=0,503
Diastolik kan basıncı	75,40 \pm 7,40	75,13 \pm 8,83	u=423,000	p=0,689
Bel çevresi	100,47 \pm 14,63	80,60 \pm 10,26	t=6,087	p=<0,001

Hastalar içerisinde ATPIII kriterlerine göre Metabolik sendrom olan 9 hasta vardır. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(**p=0,006**) Sonuçlar Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması

Metabolik sendrom	Hasta	Kontrol	χ^2	p
var	9	1	7,680	0,006
yok	21	29		

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu insülin direnci açısından karşılaştırdık. Hasta grubundan 8 ve sağlıklı kontrol grubundan 7 kişide insülin direnci saptadık. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo.10 Hasta ve kontrol grubunun İnsülin direnci açısından karşılaştırılması

İnsülin direnci	Hasta	Kontrol	χ^2	p
var	8	7	0,89	0,766
yok	22	23		

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu kiloları açısından karşılaştırdık. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(**p=0,04**)

Tablo.11 Hasta ve kontrol grubunun kiloları açısından karşılaştırılması

Kilo	Sayı	Ortalama(\pm standart sapma)	t	p
Hasta	30	85,6 \pm 13,32	t=5,28	0,04
Kontrol	30	69,97 \pm 9,24		

5.5. Hasta ve kontrol grubunun nörokognitif testler açısından karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunu nörokognitif test performansları açısından karşılaştırdık. Wisconsin kategoriler ($p = 0,03$), Wisconsin perseveratif hata yüzdesi ($p = 0,033$), Wisconsin kavramsal düzey tepki yüzdesi ($p = 0,035$), Wisconsin kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ($p = 0,026$), Stroop 1 ($p = 0,001$), Stroop 2 ($p < 0,001$), Stroop 3 ($p = 0,045$), Stroop 4 ($p < 0,001$), Stroop süre farkı ($p < 0,001$), İz sürme A ($p < 0,001$), testlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Wisconsin perseveratif yanıt ($p = 0,054$) ve İz sürme B ($p = 0,05$) testlerinin sonuçları anlamlı farklılık gösterme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 12, Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun WKET performansı açısından karşılaştırılması

	Hasta (ortalama(\pm standart sapma))	Kontrol (ortalama(\pm standart sapma))	t/u	
Wisconsin deneme sayısı	122,30 \pm 19,03	128 \pm 0,0	u=405,000	p=0,078
Wisconsin doğru sayısı	66,97 \pm 23,26	78,63 \pm 22,034	t=1,984	p=0,051
Wisconsin total hata	55,33 \pm 19,73	49,37 \pm 22,034	t=1,105	p=0,274
Wisconsin perseveratif yanıt	35,43 \pm 19,98	27,23 \pm 14,82	u=320,000	p=0,054
Wisconsin perseveratif olmayan yanıt	25,03 \pm 16,10	24,93 \pm 16,77	u=440,500	p=0,888
Wisconsin perseveratif hata	30,33 \pm 14,78	24,47 \pm 11,518	t=1,715	p=0,092
Wisconsin kategoriler	2,57 \pm 2,47	5,03 \pm 3,13	u=251,000	p=0,003
Wisconsin perseveratif hata yüzdesi	24,86 \pm 11,25	19,11 \pm 9	t=2,188	p=0,033

Wisconsin ilk kategori tamamlama tepki sayısı	31,13±32,40	21±16,72	u=376,500	p=0,276
Wisconsin kavramsal düzey tepki yüzdesi	38,99±20,26	51,19±23,48	t=-2,15	p=0,035
Wisconsin kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	2±1,98	0,9±0,99	u=304,500	p=0,026
Wisconsin öğrenme	3,40±7,46	1,68±7,62	u=338,500	p=0,092

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun Stroop testi performansı açısından karşılaştırılması

	Hasta ortalama(±standart sapma)	Kontrol ortalama(±standart sapma)	t/u	
Stroop süre 1.	32,70±8,71	26,20±5,10	u=217,000	p=0,001
Stroop süre 2.	45,47±11,85	35,83±6,25	u=206,000	p=<0,001
Stroop süre 3.	33,77±8,43	29,50±5,65	u=314,500	p=0,045
Stroop süre 4.	92,57±33,40	66,03±13,88	u=189,000	p=<0,001
Stroop yanlış sayısı	1,23±2,02	0,43±0,67	u=353,500	p=0,106
Stroop düzeltme sayısı	3,57±2,63	2,63±2,55	u=345,000	p=0,116
Stroop süre farkı	58,87±28,60	36,53±13,02	u=187,500	p=<0,001

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun İz sürme testi performansı açısından karşılaştırılması

	Hasta ortalama(\pm standart sapma)	Kontrol ortalama(\pm standart sapma)	t/u	
İz sürme A süre	43,43 \pm 17,15	24,57 \pm 7,82	u=145,000	p=<0,001
İz sürme A hata	0,30 \pm 0,53	0,2 \pm 0,4	u=417,000	p=0,506
İz sürme B süre	106,27 \pm 58,36	68,57 \pm 29,39	u=262,000	p=0,005
İz sürme B hata	1,13 \pm 1	0,8 \pm 0,80	u=373,500	p=0,229

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun Sayı dizisi testi performansı açısından karşılaştırılması

	Hasta ortalama(\pm standart sapma)	Kontrol ortalama(\pm standart sapma)	t/u	
Sayı dizisi düz	6,1 \pm 2,26	6,77 \pm 2,06	u=361,500	p=0,185
Sayı dizisi ters	5,47 \pm 2,37	6,73 \pm 2,77	u=332,500	p=0,079
Sayı dizisi toplam	11,57 \pm 4,22	13,50 \pm 4,50	u=344,500	p=0,117

5.6. D vitamini düzeylerinin metabolik sendrom parametreleri ve nörokognitif test puanları ile korelasyonu

Hasta ve sağlıklı grupta Vitamin D düzeyinin metabolik sendrom ve nörokognitif test performansları ile arasında ilişki olup olmadığı, normal dağılım gösterenler için Pearson testi, normal dağılım göstermeyenler için Spearman testi ile korelasyon analizine alınarak değerlendirildi.

Tüm katılımcılar için yapılan Spearman testi korelasyon analizi test sonuçlarına göre D vitamini düzeyi ile Wisconsin ilk kategori tamamlama tepki sayısı ($r= +0,252$, $p=0,052$), Sayı dizisi düz ($r= +0,278$, $p=0,031$), Sayı dizisi ters

($r = +0,359$, $p=0,005$) ve Sayı dizisi toplam ($r = +0,331$, $p=0,046$) testlerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Stroop 1 süre ($r = -0,351$, $p=0,006$), Stroop 2 süre ($r = -0,308$, $p=0,017$), Stroop 3 süre ($r = -0,368$, $p=0,004$), Stroop düzeltme sayısı ($r = -0,258$, $p=0,046$), Stroop süre farkı ($r = -0,257$, $p=0,047$), İz sürme A süre ($r = -0,308$, $p=0,013$), İz sürme B süre ($r = -0,326$, $p=0,01$) testlerinde negatif korelasyon olduğu saptandı.

Hasta grubu arasında yapılan Spearman testi korelasyon analizi sonuçlarına göre D vitamini düzeyi ile sadece Stroop 3 ($r = -0,385$, $p=0,035$) arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.

Tüm katılımcılar için yapılan Pearson testi korelasyon analizi test sonuçlarına göre D vitamini düzeyi ile Wisconsin doğru sayısı ($r = +0,262$, $p=0,043$) ve Wisconsin kavramsal düzey tepki yüzdesi ($r = +0,254$, $p=0,05$) testlerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Hasta grubu arasında yapılan Pearson testi korelasyon analizi sonuçlarına göre D vitamini düzeyi ile sadece Wisconsin doğru sayısı ($r = +0,369$, $p=0,045$) testinde pozitif korelasyon olduğu saptandı.

5.7 Metabolik sendrom varlığının klinik değerlendirme ölçekleri ve nörokognitif test puanları ile ilişkisi

Metabolik sendromun PANSS, Calgary depresyon ve nörokognitif testlerle ilişkisini değerlendirmek için Mann Whitney u testi uygulanmıştır. Sonuçlarda Calgary depresyon ($p=0,036$, $p=0,045$), İz sürme A ($p=0,025$, $p=0,025$) ve İz sürme B ($p=0,049$, $p=0,050$) testlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo16. Metabolik sendromun PANSS ve Calgary depresyon ölçekleri ile analizi (Mann Whitney u testi)

	Metabolik sendrom	u	p
PANSS pozitif	Var 9	89,500	0,821
	Yok 21		0,824
PANSS negatif	Var 9	75,000	0,376
	Yok 21		0,397
Calgary depreyon	Var 9	50,500	0,036
	Yok 21		0,045

Tablo17. Metabolik sendromun İz sürme test performansı ile analizi (Mann Whitney u testi)

	Metabolik sendrom	u	p
İz sürme A süre	Var 9	45,000	0,025
	Yok 21		0,025
İz sürme A hata	Var 9	83,000	0,499
	Yok 21		0,625
İz sürme B süre	Var 9	51,000	0,049
	Yok 21		0,050
İz sürme B hata	Var 9	72,000	0,276
	Yok 21		0,326

D vitamini düzeyinin PANSS, Calgary depresyon ve nörokognitif testlerle ilişkisini değerlendirmek için Mann Whitney u testi ile analize alındı. Sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

6. TARTIŞMA

Çalışmamız şizofreni tanılı 30 hasta ve 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması aynı zamanda, D vitamini düzeylerinin metabolik sendrom, metabolik sendrom parametreleri ve bilişsel fonksiyonlarla olası ilişkilerinin incelenmesi de amaçlanmıştır. Hasta grubunun ortalama yaşı $33,17 \pm 5,984$ olarak saptanmıştır. Hastaların 16'sı erkek, 14'ü kadındır. Eğitim durumları ortalama 10 yıl ile ortaokul-lise arası bir düzeyde bulunmuştur. Hastaların ortalama hastalık süresi $8,5 \pm 4,65$ yıldır. En fazla hastaneye yatış sayısı yedidir ve psikiyatri kliniğine yatışı olmayan 6 hasta vardır. Hastalar çalışmaya alındıkları sırada en az 1 yıldır psikotik bulguları açısından stabil durumdaydılar. Bu klinik özellikler göz önünde bulundurulduğunda hasta grubunun; hastalık seyri görece çok şiddetli olmayan, tedavi uyumunun iyi olduğu hastalardan oluştuğu görüldü. Hasta grubumuzda metabolik sendromu olan hasta sayısı 9 (%30) olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise sadece 1 (%3.3) kişide Met S görülmüştür.

Metabolik sendrom oranının ülkemizde şizofreni hastaları arasında yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir. %33,4 (Özşahin ve ark., 2004), %33,9 (Kozan ve ark., 2007 [METSAR]), ve %37,1 (Onat ve ark., 2007 [TERKHARF]). Türkiye dışındaki ülkelerdeki MetS yaygınlığına bakıldığında, 2003 ve 2006 yılları arasında incelenen 13635 kişilik ABD örneklemindeki yaygınlığın ATPIII ölçütlerine göre %34 olduğunu bildirmiştir.(164). En geniş katılımlı çalışmalardan biri olan CATIE çalışmasında (165) ABD'de şizofreni hastalarında MetS yaygınlığı %40,9 olarak saptanırken, 12 Avrupa ülkesinde yürütülmüş çok merkezli ve geniş örneklemlili METEOR çalışmasında (166) şizofreni hastalarında MetS yaygınlığı ortalama %34 olarak tespit edilmiştir. Türkiye dışında diğer Avrupa ülkelerinin tümünde MetS yaygınlığı genel toplumdunkinden daha yüksek bulunmuştur. İspanya'da yürütülen CLAMORS çalışmasında şizofreni hastalarında ATP-III ölçütlerine göre MetS yaygınlığının %24,6 (167) bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grubunda D vitamini seviyeleri 14,94 ng/ml ortaması ile eksiklik derecesinde , sağlıklı kontrol grubunda ise ortalama 20,07 ile normalin alt

sınırlarına yakın bir seviyede çıkmıştır. Hasta grubunda 24 kişide, sağlıklı kontrol grubunda ise 11 kişide D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada sağlıklı ve hasta grubundaki D vitamini seviyeleri hasta grubumuzun üstünde saptanmıştır. İsveç’de Mats B. Humble Arkadaşlarının ve Gracious ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada D vitamini düzeyleri hasta gruplarında ortalama değerleri 45 ng/ml ve 28ng/ml olarak saptanmıştır (168), Armstrong’un yaptığı çalışmada hastaların D vitamini ortalaması 40 ng/ml saptanmış ve sağlıklı grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (169) Murri ve arkadaşlarının 2013 yılında, sağlıklı kontrol grubu ile psikotik bozukluk hastalarının D vitamini düzeylerini karşılaştıran çalışmaları değerlendirdikleri mini meta analizleri sonucunda , özellikle şizofreni hastalarında orta ve güçlü etki büyüklüğünde sağlıklı kontrollere göre D vitamini düşüklüğü olduğu ortaya çıkmıştır. Güneş ışığına maruziyet, koyu cilt, obezite, diet ile D vitamini alımı gibi faktörler D vitamini yetersizliği ile ilişkili olsa da yine de hastalık etkisini değiştirmemektedirler. Bu meta-analizde aynı zamanda şizofreni hastalarında D vitamini, sağlıklı kontrollerden daha düşük saptanırken, depresyon hastaların ile aralarında aynı fark gözlenmemiştir.D vitamini eksikliği oluşturan nedenler arasında kutuplara yakın yaşama, obezite, koyu cilt, güneş koyucular, antikonvulzan ilaçlar bulunmaktadır ancak yapılan çalışmalarda bakılan hasta ve sağlıklı kontrol grupları iskandinav ülkeleri gibi kuzey kutbuna yakın lokasyonlar olduğu gibi, Amerika kıtası gibi obezitenin yoğun olduğu lokasyonlardır.

2014 yılında yapılan 19 çalışmayı bir gözden geçirme ve meta analiz çalışmasında şizofreni hastalarında D vitamini eksikliği % 65.3 olarak saptanmıştır.

Crews ve arkadaşlarının 2013 yılında 69 ilk psikotik epizodunu yaşayan hasta ile yaş, cinsiyet ve etnisite açısından eşleştirilen 69 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında hasta grubunda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Psikotik bozukluklarının yaşam tarzına etkisinin ilk epizod hastalarda ön planda olmayacağı akla gelse de, şizofreni hastalığının uzun sayılabilecek bir prodromal döneme sahip olduğu düşünüldüğünde ilk epizod hastalarının da güneş ışığına maruziyetinin azalmış olabileceği vurgulanmıştır. Yine de D vitamini düşüklüğün psikotik bulgularla korelasyonu sık görüldüğünden son

dönemde gündemde olan prodromal dönemde gıda ya da vitamin takviyeleri önleyici yaklaşımlarda D vitamini önemli bir araştırma konusu olmalıdır. Benzer bir çalışmada psikiyatrik tedavi için başvuran 104 ergen hastanın D vitamini düzeylerine bakıldığında, psikotik özellikler gösteren hasta grubunda D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Türkiye'den yapılan bir çalışmada 40 akut alevlenme içerisindeki şizofreni hastası, 41 remisyonda şizofreni hastası ve 40 tane sağlıklı kontrol D vitaminleri düzeyleri açısından karşılaştırılmış. Bu çalışmada akut epizod içerisinde olan hastaların D vitamini düzeyleri hem remisyon grubundan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak remisyon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda PANSS negatif, pozitif ve genel psikopatoloji puanları ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise klinik açıdan stabil olarak tanımladığımız hasta grubumuz ile kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark çıksa da eksiklik düzeyinde değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Klinik değerlendirme ölçekleri ve D vitamini düzeyleri arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim bulgularımızla uyumlu bir şekilde Murri ve ark.larının mini meta-analizinde de şizofreni hastalarında psikotik semptomların şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasında ilişki saptanmamışken, 2012 yılında Itzhaky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PANNS ölçek puanı ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış.

Şizofreni hastalarında D vitamini düşüklüğünü araştıran bütün çalışmalarda, şizofreni hastalığının getirdiği yaşam tarzı (daha az gün ışığı maruziyeti), obezite (D vitamini yetersizliğine neden olur), diet değişiklikleri gibi hastalığın bir doğal komplikasyonu olarak D vitamini yetersizliği gelişebileceğini akılda tutmak gerekmektedir.

Çalışmamızda dikkati değerlendirmek için İz sürme testi (TMT-A ve B formu) ve Sayı dizisi testi uygulandı. İz sürme testi A süre ve İz sürme testi B süre testlerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptandı.Sayı dizisi testi performansı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Penades ve arkadaşlarının, bilişsel rehabilitasyonun, psikososyal işlevsellik ve bilişsel mekanizmalar üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında dikkati değerlendirmek için digit span düz ve TMT-A ölçeği kullanılmış. Çalışmada İz sürme testinde hasta grubu daha düşük performans göstermiş.(170)

Benedict ve arkadaşları, Bellucci ve arkadaşları, Burda ve arkadaşları ve Spaulding ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmalarda, şizofreni hastalarında dikkat, dikkati sürdürme alanına bakılmış.(171, 172, 173, 174) Çalışmada dikkat alanını değerlendiren İz sürme testinde hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmış. Bulduğumuz sonuçlar da literatürle uyumludur.

Yürütücü işlevleri değerlendirmek için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve Stroop testi kullanıldı. WKET'nde toplam 12 parametre değerlendirildi. (Bu parametreler: toplam tepki sayısı, toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı, toplam perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan tepki sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı). Wisconsin tamamlanan kategori sayısı, Wisconsin perseveratif hata yüzdesi, Wisconsin kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ve Wisconsin kavramsal düzey tepki yüzdesi, Stroop 1 süre, Stroop 2 süre, Stroop 3 süre, Stroop 4 süre ve Stroop süre farkı parametlerinde hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı.

Romero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yürütücü işlevler stroop testi ile değerlendirilmiş test performansları arasında hasta ve sağlıklı grup anlamlı fark saptanmış ve hasta grubunda test performansı daha düşük olduğu gösterilmiş. (175)

Tso ve arkadaşları ve Joyce ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyonlar Stroop testi ile değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda her iki çalışmada da hasta grubunun Stroop testindeki performansı sağlıklı kontrole grubuna düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmış.

Tablo.18. Şizofreni ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran literatürdeki çalışmalar

	Hasta	Kontrol	Sonuç
Altgessen ve ark., 2008	23	23	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans
Au ve ark., 2012	44	44	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans
Chan ve ark., 2012	38	37	Dikkat ile ilgili testlerde düşük performans
Chan ve ark., 2008	36 34şizotipal	37	Şizofeni hastalarında dikkatte belirgin düşük performans
Elweay ve ark., 2003	20	20	Dikkati sürdürmede düşük performans
Henry ve ark., 2007	30	29	Dikkati sürdürmede düşük performans
Henry ve ark., 2012	30 35düşüşizotip 36 yüksekşizotip	29	Şizofreni hastalarında dikkati sürdürmede belirgin düşüklük Yüksek ve düşük şizotipler arasında anlamlı fark saptanmamış
Kondel ve ark., 2002	15	7	Yürütücü fonksiyonlarda belirgin düşük performans
Lui ve ark, 2011	35	35	Yürütücü fonksiyonlarda belirgin düşük

			performans
Raskin ve ark., 2013	41	25	Dikkati sürdürmede düşük performans
Shun ve ark., 2004	60	60	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans
Twamlay ve ark., 2008	54	54	Yürütücü fonksiyonlarda belirgin düşük performans
Woods ve ark., 2007	41	41	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans
Xiang ve ark., 2010	110	110	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans
Zhou ve ark., 2012	51	42	Dikkat ve dikkati sürdürmede düşük performans

Neredeyse %85 oranlarında oranları görülen ve hastalık döneminden bağımsız bir özellik gibi duran bilişsel bozukluk belirtileri değerlendirdiğimiz test sonuçları beklediğimiz gibi literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Çalışmamızın ana amacı daha çok bilişsel bozukluk belirtilerini D vitamini ve metabolik sendrom ilişkisi yönünden ele almak olduğundan korelasyon analizleri yaptık.

Çalışmamızda D vitamini düzeylerinin, bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman testi ve normal dağılım gösterenler için Pearson testi ile korelasyon analizi uyguladık. Tüm katılımcılarda D vitamini düzeylerinin Wisconsin ilk kategori tamamlama tepki sayısı, Stroop 1 süre, Stroop 2 süre, Stroop 3 süre, Stroop düzeltme sayısı, Stroop süre farkı, İz sürme A süre, İz sürme B süre, Sayı dizisi düz, Sayı dizisi ters ve Sayı dizisi toplam gibi nörokognif test parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde bu anlamlı korelasyonun

kaybolduğu ve sadece Wisconsin doğru sayısı testinde anlamlı ilişki olduğu saptandı. Korelasyon testlerinin bu sonuçları tüm katılımcılarda D vitaminin nöroprotektif etkilerinden dolayı bilişsel performansı olumlu etkilediği görüşünü akla getirirken, hasta grubunda anlamlılığın kaybolması, şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımı, hastalığın doğal etkisi, metabolik sendrom, yaşam tarzı özellikleri gibi birçok etmenin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolünü vurgular görünmektedir.

2014 yılında Oloe Gronli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kuzey Norveç hastanesinde yatan 64 yaş ve üstü 95 hasta (demans, şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk) ve 95 sağlıklı kontrol alınmış. Bu çalışmada kognitif fonksiyonların vitamin D düzeyi ile olan ilişkisine bakılmış. Çalışmanın sonucunda hasta grubunda vitamin D düzeyleri sağlıklı gruba göre belirgin düşük saptanmış. Yaş, cinsiyet, BMI ve sigara içimi vitamin D düzeyi ile belirgin olarak anlamlı saptanmış. Fakat Depresyon, şizofreni, Demans ve Bipolar bozukluk hastalarının kognitif test sonuçları ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış.

Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde vitamin D düzeylerinin kognitif fonksiyon ve hastalık şiddeti ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda metabolik sendromun, Calgary depresyon ölçek puanı ve dikkati ölçen İz sürme A ve İz sürme B test parametreleri ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

2014 yılında Chenhuili ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 180 şizofreni ve metabolik sendromu olan hasta ile 208 şizofreni tanısı olup metabolik sendromu olmayan hasta grubu alınmış. Çalışmada metabolik sendromun hastalığının şiddeti ve nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisi değerlendirilmiş. Çalışmada dikkat İz sürme testi, yürütücü fonksiyonlar WKET ile değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda özellikle dikkat, anlık bellek test performansları metabolik sendromu olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmış. Hastalığın seyri, trigliserid düzeyi, sistolik kan basıncı, negatif semptom özelliği ve eğitim düzeyi bilişsel fonksiyonlardan özellikle dikkat ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmış. Çalışmamızda benzer olarak metabolik sendrom ile dikkatin anlamlı ilişkisi olduğu saptanmış fakat hastalığın seyri, trigliserid düzeyi, sistolik kan basıncı,

negatif semptom özelliği ve eğitim düzeyi ile dikkat arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda metabolik sendrom ile dikkati ölçen İz sürme A ve İz sürme B testleri arasında anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Literatürde benzer sonuçları olan çalışmalar Tablo 19’da görülmektedir.

Tablo.19. Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran literatürdeki çalışmalar

	Metabolik sendrom(+)	Kontrol	Nörokognitif testler	Sonuç
Bokura ve ark., 2010	186	1357	FAB	Yürütücü fonksiyonlar ile ilişkili
Gatto ve ark., 2008	112	741	WKET, İz sürme	Yürütücü fonksiyonlar ile ilişkili
Hassensteb ve ark., 2010	73	73	İz sürme CVLT	Dikkat ile ilişkili
Komulanen ve ark., 2007	295	528	Stroop MMT	Dikkat ile ilişkili
Cserjesi ve ark., 2007	12	12	WKET	Yürütücü fonksiyonlar ile ilişkili
Li ve ark., 2008	360	2159	Sayı dizisi WISC-R	Dikkat ile ilişkili
Lokken ve ark., 2009	25	25	Sayı dizisi WKET	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişkili
Maayen ve ark., 2011	54	37	İz sürme Stroop	Dikkat ile ilişkili
Verdejo-Garcia ve ark., 2010	27	34	Sayı dizisi İz sürme Stroop	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişkili
Yau ve ark., 2010	18	18	Sayı dizisi WKET	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişkili

Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmayan literatürdeki çalışmalar Tablo 20’de görülmektedir.

Tablo.20. Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyon ilişkini araştıran ve anlamlı ilişki saptanmayan literatürdeki çalışmalar

	Metabolik sendrom(+)	Kontrol	Nörokognitif testler	Sonuç
Cavalieri ve ark., 2010	232	587	WKET, İz sürme	Yürütücü fonksiyonlar ile ilişki saptanmamış
Haley ve ark., 2010	13	25	İz sürme CVLT	Dikkat ile ilişkili saptanmamış
Muller ve ark., 2009	295	528	İz sürme Stroop Sayı dizisi	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişki saptanmamış
Schuur ve ark., 2010	434	1464	Stroop İz sürme	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişki saptanmamış
Segura ve ark., 2010	19	19	Sayı dizisi WAIS	Dikkat ile ilişkili saptanmamış
Toumeny ve ark., 2010	1007	2145	Stroop Sayı dizisi	Yürütücü fonksiyonlar ve dikkat ile ilişki saptanmamış
Gunstad ve ark., 2008	45	45	İz sürme	Dikkat ile ilişkili saptanmamış

Metabolik sendrom ile nörokognitif fonksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak ruhsal hastalığı dışında birçok metabolik hastalığı olan (DM, KAH, HT gibi) hastaların olması, hastaların homojen grup oluşturmamaları, nörokognitif fonksiyonları etkileyen ruhsal hastalığı olan hastaların çalışmalarda daha az yer alması ve genellikle BMI indeksine göre karşılaştırma yapılması farklı sonuçların çıkması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak D vitaminine olan ilgi sadece psikiyatride değil birçok tıp dalında giderak artmaktadır. Nöroprotektif etkileri ile özellikle depresyon, demans, şizofreni otizm gibi psikiyatrik hastalıklarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Şizofreni açısından baktığımızda en güçlü kanıtlar erken gelişimsel dönemde görülen eksikliğin şizofreni açısından risk faktörlerinden biri olduğu yönündedir. Bu yöndeki araştırmaları şizofreni hastalarında kesitsel olarak D vitamini düzeylerini değerlendiren araştırmalar izlemiştir.

Şizofreni D vitamini açısından bu gelişmeler yaşanırken, D vitamini metabolik sendrom ve D vitamini demans ilişkileri de araştırmaların konusu olmuştur. D vitamini düşüklüğünün başta obezite olmak üzere metabolik hastalıklara zemin hazırladığı görülürken, aynı zamanda bilişsel bozukluğa da yatkınlık sağlayan faktörlerden olduğu saptanmıştır. Bu noktalarda Şizofreni ile tekrar kesişen D vitaminin yetersizliğinin metabolik sendrom ve bilişsel belirtilere etkisini bu çalışma ile araştırmaya çalıştık. Sonuçlarımızda D vitamini hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken, eksiklik görülme oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. D vitamini ile metabolik sendrom parametreleri ile herhangi bir korelasyon görülmedi. D vitamini düzeyleri bilişsel performansı tüm katılımcılar beraber değerlendirildiğinde olumlu etkilerken, hasta grubunda aynı etki saptanamadı. Metabolik sendrom açısından bakıldığında hastalarda depresyon skorlarının yüksek olduğu ve dikkati ölçen testlerde daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür.

Çalışmamız, literatürdeki şizofreni hastalarında metabolik sendrom, bilişsel fonksiyonlar ve D vitamini düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Hasta grubunda bulunan hastaların , çalışmaya alındıkları sırada en az 1 yıldır psikotik bulgularının stabil oluşu ve nörokognitif fonksiyonları metabolik sendrom parametlerini etkileyecek psikiyatrik veya metabolik hastalık ek tanılarının olmayışı çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel özellikte olması, D vitamini ve bilişsel fonksiyonların araştırmada ölçülemeyecek birçok parametreden etkilenmesi, D vitamini ve şizofreni arasında çift yönlü bir etkileşim olması ve ölçülen verileri değerlendirmek için seçilen örneklem sayısının az olması sayılabilir.

D vitamini psikiyatri için araştırılması gereken önemli bir steroid vitamindir. Şizofrenide etiyolojik faktörlerden biri olarak, bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ve metabolik sendromdaki rolü nedeniyle özellikle önemlidir. Bir grup hastada prodromal dönemden psikoza geçişi önleyebileceğine dair görüşler bulunmaktadır. Şizofreni ile arasındaki iki yönlü ilişki, araştırmalarda nedensellik bağlantısını bulmayı zorlaştırmaktadır. Toplum kökenli, uzunlamasına, risk gruplarını içeren, D vitamini desteğinin veridliği çalışmalar, şizofreni D vitamini ilişkisine daha iyi ışık tutacaktır.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada şizofreni tanısı olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, d vitamini ve metabolik sendrom parametrelerini ölçen biyokimyasal işlemler ve nörokognitif fonksiyonları değerlendiren testler ile şizofreni hastalarında d vitamini düzeyinin, metabolik sendrom ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi ve metabolik sendromun bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin olup olmadığı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda d vitamini düzeyinin metabolik sendrom ve bilişsel fonksiyonlar ile anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmamasına karşın metabolik sendromun özellikle dikkat ve dikkati sürdürme ile bilişsel fonksiyonları ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

D vitamini düzeyinin şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları etkilediğini, özellikle ilk epizodda düşük olduğunu destekler nitelikte çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki saptamayan çalışmalar bulunmaktadır. D vitamini düzeyini etkileyen çok fazla faktörün olması (çalışmaların yapıldığı yerlerin güneş ışığını aldığı derece ve güneş ışığına maruziyet sürelerinin farklı olması, beslenme, deri rengi gibi) çalışmalar arasında farklı sonuçların çıkmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda d vitamini düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu zamana kadar yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmında hasta grubunun D vitamini düzeyinin düşük saptanması bu konu ile daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Metabolik sendromun özellikle dikkat ve yürütücü fonksiyon gibi nörokognitif fonksiyonları etkilediğini destekleyen çalışmalar olduğu gibi literatürde anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Metabolik sendrom ve bilişsel fonksiyonları etkileyen birçok faktörün olması, çalışmalar arasında seçilen hasta ve kontrol grupları arasında metabolik sendrom ve bilişsel fonksiyon şiddetlerinin farklı olması bu farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Hem metabolik sendrom hem de şizofreni yaşam kalitesini etkilemektedir. Metabolik sendrom ve şizofreni arasındaki ilişkinin doğasının ve ortaya çıkarıcı etmenlerin anlaşılmasının şizofreni hastalarının sağ kalım süreleri ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkiyi saptayabilmek amacı ile kesitsel çalışmalardan

uzunlamasına, risk gruplarını da içeren geniş örneklemi çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

D vitamini ve şizofreni ilişkisine daha iyi ışık tutabilmek için, kesitsel çalışmalardansa uzunlamasına, risk gruplarını da içeren, hastaları hastalık öncesi, sonrası ve hastalık gidişi süresince değerlendiren, geniş örneklemi çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmaların yapısal ve/veya fonksiyonel beyin görüntüleme analizleri ile beraber yürütülmesi, şizofrenide d vitamini ilişkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



8. ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA METABOLİK SENDROM, BİLİŞSEL FONKSİYONLAR VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN BİRBİRLERİ İLE İLİŞKİLERİ VE SAĞLIKLI KONTROLLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Metabolik Sendrom (MetS) abdominal obezite, lipit profilinde bozukluk, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi metabolik bozuklukları içerisinde bulunduran klinik durumdur. MetS kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk, diyabet ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Genel topluma bakıldığında son on yıl içerisinde Türkiye’de ve dünyada MetS yaygınlığında (prevalansında) artış eğilimi olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalarında genel topluma oranla %20 daha az sağ kalım oranlarının görülmesinde artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diabetes mellitus (DM) oranlarının rol oynadığı düşünülmektedir.Çeşitli çalışmalarda MetS kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk, diyabet ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. MetS’a bağlı olarak diyabet riskinin ve KVH’a bağlı ölümlerin artabileceği belirtilmiştir.Bu riskler birlikte değerlendirildiği şizofreni ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi saptayabilmek ile şizofreni hastalarının sağ kalım süreleri ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesine katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Bilişsel fonksiyonların hastaların sosyal yaşam kalitelerini etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.Bilişsel fonksiyonları etkileyen faktörleri belirlemek hastaların yaşam kalitelerini yükseltmesi bakımından önemlidir.

Bu çalışma, şizofreni tanısı olan ve ek psikiyatrik tanısı bulunmayan ötimik hastalar (n=30), ile hastalarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü bulunmayan sağlıklı kontroller (n=30) ile yapılmıştır.Metabolik sendrom parametreleri, d vitamini ve d vitamini düzeyini etkileyen parametleri belirlemek amacı ile katılımcılardan en az 8 saat aç olmaları şartı ile bir kez kan alınmıştır.Nörokognitif fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop, İz sürme ve Sayı dizisi testleri uygulanmıştır.

Sonuçta şizofreni tanılı hasta grubunun özellikle dikkat ve yürütücü fonksiyonları belirleyen nörokognitif testlerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında korelasyon analizi yapıldığında da bu ilişki saptanmaktadır. D vitamini düzeyi ile hastalığının şiddetini belirleyen ölçeklerde, nörokognitif fonksiyonları belirleyen testler ve metabolik sendrom ile arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen metabolik sendrom ile özellikle dikkat ve dikkati sürdürme gibi nörokognitif fonksiyonlar ve depresyon ile arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda d vitamini düzeyi ile hastalığın şiddeti, nörokognitif fonksiyon ve metabolik sendrom ile anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu ilişkinin gösterilebilmesi için daha geniş örneklemler, uzunlamasına, risk gruplarını da içeren çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, d vitamini, metabolik sendrom, nörokognitif fonksiyonlar

9. SUMMARY

Metabolic syndrome (MetS) is a clinical situation which includes abdominal obesity, lipid metabolism disregulation, hypertension and hyperglycemia. MetS is associated with increased risk for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. It is observed that in last 10 years in Turkey and the world MetS prevalence has a tendency to increase. Schizophrenia patients have %20 less survival rates comparing to normal population, which may be associated with increased cardiovascular disease and diabetes mellitus rates. In several studies, MetS is related to increased risk for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. It is stated, the risk of diabetes and mortality of cardiovascular diseases may go up because of MetS. Evaluating all these risks, it is thought detecting the relation between schizophrenia and metabolic syndrome may help to enhance survival of schizophrenia patients and quality of life.

It is shown in studies, cognitive functions importantly effect patients' quality of life. Determining the factors which effect cognitive functions is important to improve patients' quality of life.

In this study, eutimic patients with no psychiatric diagnosis but schizophrenia (n=30) and healthy control group (n=30). Control group is paired with patients according to age and sex, they had no relatives psychiatrically ill. To specify metabolic syndrome parameters, vitamin D, parameters which effect the level of vitamin D; blood sample was taken from participants after 8 hours of hunger. Wisconsin card sorting test, stroop test and number series test were applied for evaluating neurocognitive functions.

Finally it is seen schizophrenia patients group has lower neurocognitive test performances comparing to control group. This relation is found by corelation analysis between two groups. No relation has found between vitamin D and disease severity scales, neurocognitive function tests, metabolic syndrome. However, significant relation detected between metabolic syndrome and neurocognitive functions, depression .

In this study no significant relation is found between vitamin D and severity of disease, neurocognitive function, metabolic syndrom. For manifesting the relation,

studies with bigger samples, longitudinal designs, containing risky groups are required.

Key words: Schizophrenia, vitamin D, metabolic syndrome, neurocognitive functions



10.KAYNAKLAR

1. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007;12(Suppl. 17):12-20.
2. De Hert M, Van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl. 2):11-5.
3. De Hert M, Hanssens L, Wampers M. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. *Schizophr Bull* 2007;33:560.
4. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19:1-93.
5. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21:911-36.
6. Elman I, Borsook D, Lukas SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2091-120
7. Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic induced type 2 diabetes: Evidence from a large health plan database, *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 328-329.
8. Goudie AJ, Halford JC, Dovey TM, Cooper GD, Neill JC. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2209.
9. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:519-526
10. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: genetic aspects. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 335-339
11. Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80

12. Hagg S, Söderberg S, Ahrén B, Olsson T, Mjörndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 843-848.
13. Stephan M. Stahl, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi 2015; 54-55
14. Öztürk M. Orhan, Uluşahin N. Aylin, 2015; 192-193
15. Spaulding WD, Reed D, (1999): Effects of Cognitive Treatment in Psychiatry Rehabilitation, *Schizophrenia Bulletin*, 25(4):657-676.
16. Green MF, (1999): Interventions for Neurocognitive deficits: ? *Schizophrenia Bulletin*; 25(2):197-200
17. Andreasen NC, Black DW (2001): *Introductory Textbook of Psychiatry, Third Edition*, Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing, Inc.
18. Antonova E, Sharma T, Morris R ve ark. (2004) The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 70(2-3):117-45.
19. Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Terán JM ve ark. (2007a) Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 19(4):325-336.
20. Sullivan EV, Shear PK, Lim K O ve ark. (1996) Cognitive and motor impairments are related to gray matter volume deficits in schizophrenia
21. Nestor PG, O'Donnell BF, McCarley RW ve ark. (2002) A new statistical method for testing hypotheses of neuropsychological/ MRI relationships in schizophrenia: Partial least squares analysis. *Schizophr Res*, 53:57-66.
22. Szendi I, Kiss M, Racsmany M ve ark. (2006) Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 147:47-55.
23. Jones P, Rodgers B, Murray R ve ark. (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344:1398-1402.
24. Markowitsch HJ (2000) *Neuroanatomy of memory*. E. T. F. M. I. Claik (Ed.), *The Oxford handbook of memory*. New York, Oxford University Press.
25. Tranel D, Damasio AR (2002) *Neurobiological foundations of human memory*. *The handbook of memory disorder*. AD Baddeley (Ed), Chichester: Wiley.
26. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D ve ark. (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157:549-559.

- 27.** Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M ve ark. (2007) Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psych Res*, 41(11):968-977.
- 28.** Jones-Gootman M, Zatorre RJ, Oliver A (1997) Learning and retention of words and desings following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, 35:963-973.
- 29.** McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K ve ark. (2005). Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry*, 186:378-385.
- 30.** Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:636-645.
- 31.** Aleman A, Hijman R, Kahn RS,(1999): Memory Impairment in Schizophrenia: A MetaAnalysis: *Am J Psychiatry*; 156:1358–1366)
- 32.** Braff DL, Butler RW (1991):Delusions: A Review and Integration; *Schizophrenia Bulletin* 17(4):633-647
- 33.** Addington J (2000): Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. In Sharma T, Harvey PD, eds: *Cognition in schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press.
- 34.**Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M.et al (2003): Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia: *Schizophrenia Research*, Volume 59, Issue 2, Pages 137-146
- 35.** Keefe RS, Bilder RM, Davis SM ve ark. (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6):633-47.
- 36.** Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS (2003): A Review of Cognitive Training in Schizophrenia: *Schizophrenia Bulletin*, ,29(2):359-382,
- 37.** Blyler CR, Gold JM (2000);Cognitive effects of typical neuroleptics: Another look. In: Sharma T, Harvey, *Cognition in schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press,
- 38.** Çakır S. (2008): Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar, *Klinik Psikiyatri* 11(Ek 1):9-16
- 39.** David AS, Malmberg A, Brandt L (1997): IQ and risk for schizophrenia: a populationbased cohort study. *Psychological Medicine*, 27, 1311–1323
- 40.** Kaplan&Saddock; *Comprehensive textbook of Psychiatry*; 8.Edition, volume 1; Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins Company

- 41.** Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY ve ark. (2005) A metaanalysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(3):457-472.
- 42.** Roder V, Müeller D, Brenner H (2006): İntegrated Psychological Therapy(IPT) for Schizophrenia, Is It Effective? *Schizophrenia Bulletin* 32(S1pp):81-93, 97
- 43.** Brenner H, Roder V, Hodel B, Liberman R (1994): İntegrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenic Patients; Seattle, Toronto, Bern, Göttingen: Hogrefe and Huber Publishers
- 44.** Harvey PD, Serper M. (1999): The Nature and Management of Cognitive Dysfunction in Patients with Schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 1999, 21-35.
- 45.** Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, (1997): Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437–446.
- 46.** Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (2006): *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia; (neurocognitive impairments, Ph. D Richard S.E.Keefe, B.S. Charles E. Easley); Washington DC and London UK:American Psychiatric Publishing İnc.*
- 47.** Ceylan ME, Çetin M (2005); *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-1, 1. Cilt; İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.*
- 48.** Cowan N, (1988): Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system.: *Psychol Bull. Sep;104(2):163-91*
- 49.** Öztürk MO, Uluşahin A (2008): *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 11. Baskı; Cilt –1; Ankara: Tuna Matbaacılık San. ve Tic. AŞ.*
- 50.** Harvey PD, Sharma T.(2002): *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia (Şizofrenide Kognisyonu Anlama ve Tedavisi Klinisyenin El Kitabı), Editör: Hüsnü Erkmen*
- 51.** Saka MC, Atbaşoğlu EC (2007): *Şizofreni Epidemiyolojisi, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar; Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*
- 52.** Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE. et al (1994): Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 124-31.
- 53.** Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt, Andreasen N, (1999): Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia A Study of First-Episode Patients; *Arch Gen Psychiatry.*;56:749754.

- 54.** Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, (2004): Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 866–76
- 55.** Davidson M, Harvey PD, Welsh K et al (1996): Cognitive impairment in old-age schizophrenia: a comparative study of schizophrenia and Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*; 153: 1274-9
- 56.** Hoff AL, Sakuma M, Weineke M. et al (1999): Longitudinal neuropsychological followup study of first episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1336-41.
- 57.** Paulsen TJ, Heaton RK, Nsadek JR et al (1995a): The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol Soc*; 1: 88-99.
- 58.** Harvey PD, Howanitz E, Parella M. et al (1998): Cognitive, adaptive and symptomatic features of schizophrenia in late life: a comparison of nursing home, chronically hospitalized and acutely admitted patients. *Am. J. Psychiatry*; 155: 1080-6.
- 59.** Wilson FAO, O'Scalhaide SP, Goldman-Rakic PS (1993): Dissociation of object and spatial processing domains in primate frontal cortex. *Science*; 260: 1955-8.
- 60.** Karakaş S, İrkeç C, İşeri E (2008): *Kognitif Nörobilimler*; Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Yayınları
- 61.** Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW.(1999): Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies; *Schizophrenia Bulletin*; 25(2):257-274;
- 62.** Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T (1992): Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res*; 6 243-249.
- 63.** Tso IF, Chan RCK, Chen EYH, Dunn ELW, Chen RYL, ChanWF, Miao YK, Yeung WS, Wong CK, Tang WN (2002): Longitudinal profiles of neurocognitive function in first-episode psychosis. *Schizophr Res*; (53) 3 suppl:121 Young DA, Davila R, Scher H Unawareness
- 64.** Gopal YV, Variend H,(2005): First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation:, *advances in psychiatric treatment*; volume 11: 38-44
- 65.** Karaoğlan A, Akdemir A (2007): Şizofrenide yürütücü işlevler; *RCHP (reviews, cases and hypotheses in pschiatry), psikiyatride derlemeler, olgular ve varsayımlar*, yıl 1, sayı: 2: 39-46

- 66.** Gottesman II, Gould TD, (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 160: 635-45.
- 67.** Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T (2002): Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: The West London Study. *Br J Psychiatry*; (181)43 suppl:38-
- 68.** Sayın A, Selçuk C (2008): Şizofrenide zihin kuramı.: yeni sempozyum dergisi, cilt 46, sayı 2:74-81
- 69.** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):8-28.
- 70.** Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4(1):1-7.
- 71.** Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127(3):256 62.
- 72.** Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008;1(3):158-170.
- 73.** Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
- 74.** Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
- 75.** Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
- 76.** Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
- 77.** Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
- 78.** Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
- 79.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266–81
- 80.** O’Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring . *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:227-34.

- 81.** Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
- 82.** Gascon-Barre M, Huet PM. Apparent [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake by canine and rodent brain. *Am J Physiol* 1983; 244: E266–71
- 83.** Pardridge WM, Sakiyama R, CotyWA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1985; 44: 1138–41
- 84.** Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005; 175: 4119–26
- 85.** Stumpf WE, Privette TH. The steroid hormone of sunlight soltriol (vitamin D) as a seasonal regulator of biological activities and photoperiodic rhythms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 283–9
- 86.** Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28: 110–14
- 87.** Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, DeLuca HF, Brachet P. 1,25dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24: 70–6
- 88.** Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25- Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell linederived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7: 2171–5
- 89.** Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6: 124–6
- 90.** Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Funakoshi H, Wion D, Brachet P, Metsis M. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 41: 259–68
- 91.** Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25- dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139–43
- 92.** Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641–53

- 93.** Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141–8
- 94.** Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuroimmunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S265–77
- 95.** Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 12–19
- 96.** Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S247–57
- 97.** Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res* 1982; 242: 387–90
- 98.** Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118: 1433–9
- 99.** Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36: 193–6
- 100.** Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074: 261–71
- 101.** Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett* 2009; 461: 155–8
- 102.** Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012; 60: 186–91
- 103.** Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009; 41: 277–80

- 104.** Tekes K, Gyenge M, Hantos M, Csaba G. Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev* 2009; 31: 666–70
- 105.** Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 Suppl. 3: S3–9
Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 179–97
- 106.** Wjst M, Heimbeck I, Kutschke D, Pukelsheim K. Epigenetic regulation of vitamin D converting enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 80–3
- 107.** Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39: 873–80
- 108.** Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. Avitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 1308–13
- 109.** Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 98–108
- 110.** Wang JY, Wu JN, Cheng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001; 904: 67–75
- 111.** Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res* 2006; 31: 533–9
- 112.** Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res* 2000; 62: 374–82
- 113.** Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40: 761–71
- 114.** Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia* 1998; 22: 282–94

- 115.** Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999; 73: 859–66
- 116.** de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 3887–90
- 117.** Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–34
- 118.** Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25- Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 45: 255–67
- 119.** Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D₃ treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor Mrna expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006; 83: 1179–89
- 120.** Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D₃ deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 153: 61–8
- 121.** Grecksch G, Ruthrich H, Hollt V, Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl. 1: S258–64
- 122.** Levenson CW, Figueiroa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev* 2008; 66: 726–9
- 123.** Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R. Distribution of 1,25dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J ChemNeuroanat* 1999; 16: 135–45
- 124.** Veenstra TD, Prufer K, Koenigsberger C, Brimijoin SW, Grande JP, Kumar R. 1,25- Dihydroxyvitamin D₃ receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res* 1998; 804: 193–205
- 125.** Burne TH, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004; 154: 549–55

- 126.** Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005; 161: 306–12
- 127.** Becker A, Grecksch G. Pharmacological treatment to augment hole board habituation in prenatal Vitamin d-deficient rats. *Behav Brain Res* 2006; 166: 177–83
- 128.** Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2008; 187: 343–50
- 129.** Kesby JP, O’Loan JC, Alexander S, Deng C, Huang XF, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency alters MK-801-induced behaviours in adult offspring. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 220: 455–63
- 130.** Burne TH, O’Loan J, Splatt K, Alexander S, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D (DVD) deficiency alters pup-retrieval but not isolation-induced pup ultrasonic vocalizations in the rat. *Physiol Behav* 2011; 102:201–4
- 131.** van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635–45
- 132.** Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593–624
- 133.** Hare EH. Season of birth in schizophrenia and neurosis. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1168–71
- 134.** Torrey EF, Miller J. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 308–9
- 135.** Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003; 29: 587–93
- 136.** Berk M, Terre-Blanche MJ, Maude C, Lucas MD, Mendelsohn M, O’Neill-Kerr AJ. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 220–2
- 137.** McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999; 35:237–42

- 138.** Suvisaari JM, Haukka JK, Lonnqvist JK. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: evidence for the procreational habits hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 754–7
- 139.** Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 36–9
- 140.** Bhugra D, Leff J, Mallett R, Der G, Corridan B, Rudge S. Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. *Psychol Med* 1997; 27: 791–8
- 141.** Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 12–24
- 142.** McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 3: 73–8
- 143.** McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237–45
- 144.** McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, NorgaardPedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 889–94
- 145.** Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12–17
- 146.** RE Kendell, W Adams. Exposure to sunlight, vitamin D and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2002;54:193-8.
- 147.** Marcelis M, Takei N, van Os J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med* 1999;29:1197-1203.
- 148.** March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and place. *Epidemiol* 2008;30:84-100.
- 149.** Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 1985;98:569-94.

- 150.** Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
- 151.** Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997;28:1-38.
- 152.** McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13
- 153.** Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
- 154.** Kalkman HO. The role of the phosphatidylinositide 3-kinase-protein kinase B pathway in schizophrenia. *Pharmacol Ther* 2006;110:117-34.
- 155.** McCann, J. C., & Ames, B. N. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB Journal*, 22(4), 982-1001.
- 156.** Schneider, B., Weber, B., Frensch, A., Stein, J., & Fritze, J. (2000). Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *Journal of Neural Transmission*, 107(7), 839-842.
- 157.** Hollick, M.F. (2010). *The vitamin d solution: A 3-step strategy to cure our most common health problem.* New York:Hudson Street Press.
- 158.** Berk, M., Sanders, K. M., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Hayles, A. L., et al. (2007). Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Medical Hypotheses*, 69(6),1316-1319.
- 159.** Gloth III, F. M., Alam, W., & Hollis, B. (1999). Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of Seasonal Affective Disorder. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 3(1), 5-7.
- 160.** Wilkins, C. H., Sheline, Y. I., Roe, C. M., Birge, S. J., & Morris, J. C. (2006). Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1032-1040.
- 161.** Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *J Psychopharmacol*1989; 97: 285–94.

- 162.** Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin d receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
- 163.** G.Parker, H.Brotchie Clinical Overview D for Depression :any role for vitamin D? *Acta psychiatr* 2011 124,243-249
- 164.** Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009 May 5;(13):1-7.
- 165.** McEvoy JP1, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):19-32.
- 166.** Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, De Hert M.:Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, Davis S, Stroup TS, Swartz M, Lieberman J, Rosenheck R. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2011 May;128(1-3):166-70. Epub 2011 Feb 21.
- 167.** Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J; CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1-3):162-73.
- 168.** Mats B. Humblea, Sven Gustafssonb, Susanne Bejerota Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 121 (2010) 467–470
- 169.** D. J. Armstrong & G. K. Meenagh & I. Bickle & A. S. H. Lee & E. -S. Curran & M. B. Finch Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia *Clin Rheumatol* (2007) 26:551–554

- 170.** Penades R, Boget T, Catalan R (2003): Cognitive Mechanisms, Psychological Functioning and Neurocognitive Rehabilitation in Schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 63:219-227
- 171.** Spaulding WD, Reed D, (1999): Effects of Cognitive Treatment in Psychiatry Rehabilitation, *Schizophrenia Bulletin*, 25(4):657-676.
- 172.** Bellucci DM; Glaberman K, Haslam N (2003): Computer-assisted cognitive remediation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophrenia Research*, 59:225-232,
- 173.** Benedict RHB, Harris AE, Markow T, McCormick JA, Nuechterlein KH and Asarnow RF.(1994): Effects of the training on information processing in schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* 20(3);537-546,
- 174.** Burda PC; Starkey TW, Dominguez F and Vera V (1994): Computer assisted cognitive rehabilitation of chronic psychiatry inpatients. *Computers in human behavior*, 10: 359-368,
- 175.** Romero H (2003): Rehabilitation of cognitive function in patients with severe mental disorder: a pilot study using the cognitive modules of IPT program, *psychology in Spain*, vol 7 no: 1:77-85

11.EKLER

EK-1

ETİK KURUL ONAYI

IZMIR KATIP ÇELEBI ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni hastalarında metabolik sendrom, bilişsel fonksiyonlar ve D vitamini düzeylerinin birbirleri ile ilişkileri ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 02.10.2015	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:150	Tarih: 12.11.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İKÇÜTEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammed İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Haik Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

EK-2

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Adınız ve soyadınızın baş harfleri.....

Yaşınız.....

Cinsiyetiniz: 1)Kadın 2)Erkek

Eğitim Düzeyiniz(yıl)

Şu an yaşamakta olduğunuz yer: 1)Köy 2)Kasaba 3)Şehir 4)Büyükşehir

Mesleğiniz:

1)Memur 2)İşçi 3)Serbest Meslek 4)Öğrenci 5)Emekli 6)Ev hanımı 7)Çalışmıyor
8)Diğer...

Medeni Haliniz:1)Evli 2)Bekar

Günde günışığında ne kadar vakit geçirirsiniz: 1)30 dakikadan az 2:)1-3saat 3)4-6saat 4)6
saatden fazla

İlk Şizofreni tanısı ne zaman konuldu....

İlk şizofreni tedavisi ne zaman başladı....

Hastanede yatarak tedavi gördünüz mü:1)Evet 2)Hayır


Kaç kere hastanede yatarak tedavi gördünüz:

Ailenizde psikiyatrik hastalığı olan kişiler var mı:1)Evet(yakınlığını belirtiniz).... 2)Hayır

Son 1 ay içerisinde tedavinizde bir değişiklik oldu mu: 1)Evet 2)Hayır

EK-3. PANSS ÖLÇEĞİ



 T.C. Sağlık Bakanlığı	T.C. İzmir İli Güney Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	PSİKİYATRİ KLİNİĞİ (PBDÖ)POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ FORMU

ADI-SOYADI:

TEST TARİHİ:

DOĞUM TARİHİ:

TANI:


0: YOK 1:ŞÜPHELİ 2:HAFİF 3:ORTA 4:BELİRGİN 5:ŞİDDETLİ

VARSANILAR:

1. **İsitle varsanıları**
Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5
2. **Yorumlayıcı sesler**
Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5
3. **Aralarında konuşan sesler**
Hasta, iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını bildirir. 0 1 2 3 4 5
4. **Somatik ve dokunma varsanıları**
Hasta, vücudunda acayip fizik duyumsamalar olduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5
5. **Koku varsanıları**
Hasta, başkalarının fark etmediği olağandışı kokular duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5
6. **Görme varsanıları**
Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanlar görür. 0 1 2 3 4 5
7. **Global olarak varsanılar**
Bu derecelendirme varsanının süresi ve ciddiyeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır. 0 1 2 3 4 5

HEZEYANLAR:

8. **Kötülük görme hezeyanları**
Hasta kendisine komplo hazırlandığına veya bir yolunu bulup kötülük yapılacağına inanır. 0 1 2 3 4 5
9. **Kıskançlık hezeyanları**
Hasta, eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğuna inanır. 0 1 2 3 4 5
10. **Suçluluk ve günahkarlık hezeyanları**
Hasta bazı kötü, günahkar veya affedilmez şeyler yaptığına inanır. 0 1 2 3 4 5
11. **Büyüklik hezeyanları**
Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır. 0 1 2 3 4 5
12. **Dinsel hezeyanlar**
Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır. 0 1 2 3 4 5
13. **Somatik hezeyanlar**
Hasta, her nasılsa vücudunun hasta, anormal olduğuna inanır. 0 1 2 3 4 5
14. **Referans hezeyanları**
Hasta, önemsiz işaret ve olayları üzerine alır veya özel anlamlar çıkarır. 0 1 2 3 4 5
15. **Kontrol edilme hezeyanları**
Hasta, his ve karakterlerinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder. 0 1 2 3 4 5
16. **Düşünce okuma hezeyanları**
Hasta, insanların düşüncelerini okuyabildiğini veya düşüncelerini bildiğini hisseder. 0 1 2 3 4 5
17. **Düşünce yayılması**
Hasta, düşüncelerinin yayımlandığını hisseder böylece kendisi Ve diğerleri bunları duyabilir. 0 1 2 3 4 5
18. **Düşünce sokulması**
Hasta, düşüncelerinin kendisinin olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır. 0 1 2 3 4 5

 T.C. Sağlık Bakanlığı	T.C. İzmir İli Güney Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	PSİKİYATRİ KLİNİĞİ (PBDÖ)POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ FORMU


19. **Düşünce çekilmesi**
 Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır. 0 1 2 3 4 5
20. **Hezeyanlarının bütünsel derecelendirilmesi**
 Bu derecelendirme, hezeyanların süresi ve ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır. 0 1 2 3 4 5

GARİP DAVRANIS:

21. **Giyim ve görünüş**
 Hasta olağandışı tarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir. 0 1 2 3 4 5
22. **Sosyal ve cinsel davranış**
 Hasta, olağan sosyal normlara göre uygunsuz şeyler yapabilir. Ör: ortalıkta mastürbasyon. 0 1 2 3 4 5
23. **Saldırganlık ve taşkın davranış**
 Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir. 0 1 2 3 4 5
24. **Tekrarlayıcı veya stereotipleşmiş davranış**
 Hasta, tekrar tekrar yapmak zorunda olduğu tekrarlayıcı hareketler veya merasimler geliştirebilir. 0 1 2 3 4 5
25. **Garip davranışın bütünsel değerlendirilmesi**
 Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarını yansıtmalıdır. 0 1 2 3 4 5

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU:

26. **Düşüncenin raydan çıkması (Derailment)**
 Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı, bağlantılı ya da bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli. 0 1 2 3 4 5
27. **Teğetleme (Tangentiality)**
 Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme. 0 1 2 3 4 5
28. **Dikşisizlik (Incoherence)**
 Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli. 0 1 2 3 4 5
29. **Mantık dışılık**
 Mantık olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli. 0 1 2 3 4 5
30. **Çevresel konuşma (Circumstantiality)**
 Hedef düşünceye ulaşması çok dolambacı olan ve geciken konuşma şekli. 0 1 2 3 4 5
31. **Başınçlı konuşma**
 Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır. 0 1 2 3 4 5
32. **Celinebilir konuşma (Distractible speech)**
 Hasta, konuşma akımını kesen yakın uyaranlarca celinebilir. 0 1 2 3 4 5
33. **Klang çağrışım**
 Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden daha çok seslerin yön verdiği konuşma şekli. 0 1 2 3 4 5
34. **Pozitif formal düşünce bozukluğu**
 Bu bütünsel derecelendirme anormalliği derecesini ve kişinin ilişki kurma yeteneğini etkileme derecesini yansıtmaktadır. 0 1 2 3 4 5

 T.C. Sağlık Bakanlığı TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU	T.C. İzmir İli Güney Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	PSİKİYATRİ KLİNİĞİ (NBDÖ) NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ FORMU

0: YOK 1:ŞÜPHELİ 2:HAFİF 3:ORTA 4:BELİRGİN 5:ŞİDDETLİ

AFFEKTİF DÜZLESME VEYA KÖRLEŞME:

1.	Değişmeyen yüz ifadesi	0	1	2	3	4	5
2.	Azalmış kendiliğinden hareketler	0	1	2	3	4	5
3.	Anlamlı jestlerin yokluğu	0	1	2	3	4	5
4.	Affektif yanıtızlık	0	1	2	3	4	5
5.	Sesteki esnekliğin yokluğu	0	1	2	3	4	5
6.	Duygusal tepkisizlik	0	1	2	3	4	5
7.	Global olarak affektif düzleşme	0	1	2	3	4	5

ALOGİA:

Alt ölçek Toplam:

8.	Konuşma yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
9.	Konuşma içeriğinin yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
10.	Blokaj	0	1	2	3	4	5
11.	Yanıt verme süresinin uzaması	0	1	2	3	4	5
12.	Global olarak alogia	0	1	2	3	4	5

Alt ölçek Toplam:

Enerji ve İsteğin azalması:

13.	Kendine bakım ve temizlik	0	1	2	3	4	5
14.	İş ya da okulda sebatızlık	0	1	2	3	4	5
15.	Fizik enerjisinin azalması	0	1	2	3	4	5
16.	Global olarak enerji ve isteğin değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Alt ölçek Toplam:

ANHEDONİ-ASOSYALLİK:

17.	Yaratıcı ilgi ve etkinlik	0	1	2	3	4	5
18.	Cinsel etkinlik	0	1	2	3	4	5
19.	Yakınlık ve dostluk kurma yeteneği	0	1	2	3	4	5
20.	Arkadaş ve akranlarla ilişkiler	0	1	2	3	4	5
21.	Global olarak anhedoni	0	1	2	3	4	5

Alt ölçek Toplam:

DİKKAT:

22.	Sosyal dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
23.	Testler esnasındaki dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
24.	Global olarak dikkat	0	1	2	3	4	5

Alt ölçek Toplam:

EK-4 CALGARY DEPRESYON ÖLÇEĞİ

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (CŞDÖ)

Görüşmeciyi ilk soruların yazıldığı gibi sorun. Takdir hakkı için izleme ipuçlarını ya da belirleyicileri kullanın. Aksi belirtilmedikçe zaman sınırı son iki haftadır.

Not: 9. ve son madde tüm görüşme boyunca yapılan gözlemlere dayanır.

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neçlenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde her gün ne sıklıkta kendinizi [KENDİ KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu!

0. Yok

1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yansında süren belirgin çökkün duygudurum. Her gün var

3. Şiddetli: Her gün zamanın yansından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği engelleyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi, yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok

1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor.

2. Orta: Son iki hafta boyunca ısratlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor

3. Şiddetli: İsratlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik Duygusu: Başka insanlarla karşılaştığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yalıtık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok

1. Hafif: Keskin aşağılık duygusu var, değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanın yansında azında

3. Şiddetli: Kişi zamanın yansından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığ konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk duygularını dışlayın.)

0. Yok

1. Hafif: Kişi aynı zamandan yansında azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
2. Orta: İtham altında olduğuna dair sıralı duygular veya ara ara suçlu olduğuna dair duygular
3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz?

0. Yok

1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yansında azını alır
2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yansında fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

6) Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

0. Yok: Depresyon yok

1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
2. Orta: Depresyonun sabah kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon aşamaları dözılır

7) Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

0. Yok: Erken uyanma yok

1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağın ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağın ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşünüyorsunuz? Gerçekten denediniz mi?

0. Yok

1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
2. Orta: Üzerinde uğraşmış özkıyım tasarıları ama girişimde bulunmamıştır
3. Şiddetli: Açıkça ölüme sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn. şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmedinin gözlemlerine dayanarak, görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok

1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sık sık, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
3. Şiddetli: Kişi sık sık veren konularda boğulacak gibi olur; sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar ya da kişi sıralı olarak straptan donakalmış durumdadır ancak görüşmecinin depresyonun var olduğundan emindir

1-PANSS

2-Calgary Depresyon

METABOLİK SENDROM PARAMETLERİ

Bel çevresi

Boy

Kilo

Kan basıncı

Glukoz

Total Kolesterol

LDL

HDL

Trigliserid

İnsülin düzeyi ve insülin direnci

**D VİTAMİNİ VE D VİTAMİNİ İLE İLİŞKİLİ
PARAMETRELER**

D vitamini

ALP.....

Parathormon

AST.....

Ca.....

ALT

K.....

BUN.....

Mg

Kreatinin.....