

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA**  
**OKSİTOSİN, VAZOPRESSİN VE ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİT**  
**DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TUĞBA MUTU**

**OCAK- 2018**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA**  
**OKSİTOSİN, VAZOPRESSİN VE ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİT**  
**DÜZEYLERİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TUĞBA MUTU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ESRA YAZICI**

**OCAK- 2018**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi İlaç Dışı Girişimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 15/03/2016 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10/01/2018

Tuğba Mutu

İmza

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Atila EROL başta olmak üzere, Prof. Dr. Ali Savaş ÇİLLİ, Yrd. Doç. Ahmet Bülent YAZICI' ya

Bu çalışmamın her aşamasında bana her türlü desteği sağlayan; yardımını, zamanını, bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Esra YAZICI' ya

Tez sürecinde sağladığı destekler nedeniyle Yrd. Doç. Dr. Derya GÜZEL, Uzm. Dr. Semra KARAYILAN ve Uzm. Dr. Elif KÖSE' ye

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, tez yazdığım dönemde manevi desteklerini hep hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Psikiyatri Kliniği Kadın, Erkek, AMATEM servislerinde ve Poliklinik sürecinde birlikte çalıştığım uzmanlarım, psikolog, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Tezimin hasta gruplarını oluşturmamda yardımcı olan Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde çalışanlarına,

Çalışmama gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalarım,

Hayatım boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan beni ben yapan değerli aileme ve dostlarıma,

Sonsuz Teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
TÜRKÇE ÖZET.....	xiv
İNGİLİZCE ÖZET.....	xvii
<b>1.</b> GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
<b>2.</b> GENEL BİLGİLER.....	4
<b>2.1.</b> ŞİZOFRENİ.....	4
<b>2.1.1.</b> Tanımı.....	4
<b>2.1.2.</b> Tarihçesi.....	4
<b>2.1.3.</b> Epidemiyolojisi.....	5
<b>2.1.4.</b> Etiyolojisi.....	8
<b>2.1.4.1.</b> Stres- Yatkınlık Modeli.....	8
<b>2.1.4.2.</b> Genetik Faktörler.....	8
<b>2.1.4.3.</b> Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar.....	9
<b>2.1.4.4.</b> Çevresel ve Psikolojik Faktörler.....	9
<b>2.1.4.5.</b> İnflamatuvar Faktörler.....	10
<b>2.1.4.6.</b> Nörokimyasal Araştırma Bulguları ve Nöral Devreler.....	11
<b>2.1.4.6.1.</b> Dopamin.....	11
<b>2.1.4.6.2.</b> Serotonin(5-hidroksi triptamin)(5-HT).....	12
<b>2.1.4.6.3.</b> Glutamat.....	13
<b>2.1.4.6.4.</b> GABA(Gama-amino butirik asit).....	13
<b>2.1.4.6.5.</b> Norepinefrin.....	14
<b>2.1.4.6.6.</b> Endokanabinoid Sistem.....	14

2.1.4.7.	Nörogelişimsel Etkenler.....	14
2.1.4.8.	Nöroendokrin Yaklaşım.....	15
2.1.4.9.	Şizofreni Gelişimindeki Risk Föktörleri.....	16
2.1.5.	Tanı Kriterleri.....	17
2.1.6.	Tanı ve Klinik Özellikler.....	18
2.1.6.1.	Klinik görünüm.....	18
2.1.6.2.1.	Düşünce Bozuklukları.....	18
2.1.6.2.2.	Algı Bozuklukları.....	19
2.1.6.2.3.	Duygulanım Bozuklukları.....	19
2.1.6.2.4.	Davranış Bozuklukları.....	19
2.1.6.2.5.	Bilişsel Bozukluklar.....	20
2.1.6.2.6.	Özkıyım.....	20
2.1.7.	Klinik Gidiş ve Prognoz.....	20
2.1.8.	Tedavi.....	22
2.2.	ŞİZOFRENİ VE KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARI.....	23
2.2.1.	Kognitif Bozuklukların Şizofreni Kliniğindeki Yeri ve Belirtilerle İlişkisi.....	24
2.2.2.	Kognitif Bozuklukların Şizofreni Kliniğindeki Yaygınlığı.....	27
2.2.3.	Şizofrenide Kognitif Bozuklukların Nöroanatomik İzdüşümü.....	28
2.2.4.	Şizofrenide En Sık Etkilenen Kognitif Fonksiyonlar.....	31
a.	Genel Zeka.....	31
b.	Dikkat.....	32
c.	Bellek.....	33
d.	Çalışma Belleği.....	34
e.	Yürütücü işlevler.....	35
2.3.	ŞİZOFRENİDE SOSYAL BİLİŞ.....	36
2.3.1.	Şizofrenide Sosyal Biliş Kavramı ve Bozuklukları.....	36
2.3.1.1.	Duygu Tanıma.....	37
2.3.1.2.	Zihin Teorisi.....	38
2.3.1.3.	Atıf Biçimi.....	40

2.3.2.	Şizofrenide Yüz Duygu Tanıma Becerisi.....	41
2.4.	OKSİTOSİN.....	44
2.4.1.	Oksitosin Genel Bakış.....	44
2.4.2.	Oksitosinin Vücuttaki Etkileri.....	45
2.4.3.	Oksitosinin Duygu ve Davranışlardaki Rolü.....	47
2.4.4.	Oksitosin ve Sosyal Biliş.....	48
2.4.5.	Oksitosin' in Şizofreni ile İlişkisi.....	50
2.5.	VAZOPRESSİN.....	54
2.5.1.	Vazopressin Genel Bakış.....	54
2.5.2.	Vazopressin Vücuttaki Etkileri.....	54
2.5.3.	Vazopressin Duygu ve Davranışlardaki Rolü.....	55
2.5.4.	Vazopressin ve Sosyal Biliş.....	57
2.5.5.	Vazopressin' in Şizofreni ile İlişkisi.....	59
2.6.	ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİT.....	60
2.6.1.	Atrialnatriüretikpeptit Genel Bakış.....	60
2.6.2.	Atrialnatriüretikpeptitin Vücuttaki Etkileri.....	61
2.6.3.	Atrialnatriüretikpeptit' in Davranışlar Üzerine Etkisi ve Şizofreni .....	62
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	66
3.1.	ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ .....	66
3.2.	GEREÇLER.....	68
3.2.1.	Sosyodemografik Bilgi Form.....	68
3.2.2.	DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I).....	68
3.2.3.	Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS).....	69
3.2.4.	Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI).....	69
3.2.5.	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (IGD).....	69
3.2.6.	Kent IQ testi.....	70
3.2.7.	Nöropsikolojik değerlendirme testleri.....	70
a.	İz Sürme Testi, İST (Trail-Making Test, TMT).....	70
b.	Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	71
c.	Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel bellek alt testi (WMS-R)..	72

d.	Stroop Testi.....	72
3.2.8.	Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi.....	74
3.3.	BİYOLOJİK ÖRNEKLEMİN TOPLANMASI.....	75
3.4.	BİYOLOJİK ANALİZLER.....	75
3.5.	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	76
4.	BULGULAR.....	77
4.1.	Sosyodemografik Özellikler.....	77
4.2.	Klinik Veriler.....	79
4.3.	Klinik Belirti Şiddeti Özellikleri.....	79
4.4.	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetininin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi.....	80
4.5.	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetininin Yüz Duygu Tanıma ile İlişkisi.....	82
4.6.	Bilişsel İşlevlerin Ölçek Verileri.....	85
4.7.	Yüz Duygu Tanıma Testi Verileri.....	87
4.8.	Nörobilişsel Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testleri ile İlişkisi.....	89
4.9.	Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptid Düzeyleri.....	101
4.10.	Klinik Belirti Şiddeti Özelliklerinin Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptid Düzeyleri ile ilişkisi.....	103
4.11.	Yüz Duygu Tanıma Testinin Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptid Düzeyleri ile İlişkisi.....	110
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	114
6.	KAYNAKLAR.....	125
7.	ÖZGEÇMİŞ.....	155
8.	EK 1.Etik Kurul Onam Formu.....	157
	EK 2. Sosyodemografik Veri Formu.....	158



## KISALTMALAR ve SİMGELER

CGI	Klinik Global İzlenim Ölçeği
CHRNA7	Alfa-7 Nöronal Nikotinikasetil Kolin Reseptör
CRF	Kortikotropin Salgılayıcı faktör
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRN	Dorsal Rafe Nükleusunda
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECA	Epidemiyolojik Alan Tarama Çalışması
EKT	Elektrokonvulsif tedavi
EPA	Olanikosa pentaenoik asit
EPS	Ekstra Piramidal Sistem
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HPA	Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
ICD	International Classification of Disease
IGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
IPSS	Uluslararası Şizofreni Pilot Çalışmasında
IQ	Intelligence Quotient
İST	İz Sürme
LH	Luteinleştirilen Hormon
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NIMH	Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsünün
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NMDR	N-metil D-aspartat reseptör
NRG-1	Nörogelin-1
ZK	Zihin Kuramı
WMS-R	Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel Bellek alt testi
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi
ST	Stroop Testi
OXTR	Oksitosin Reseptörü

SPT	Sürekli Performans Testi
SPECT veya	SinglePhotonEmissionTomography
SPET	
SOP	Supraoptik
SCID-I	DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
PVN	Paraventriculer
PVIs	Parvalbumin Salgılayan İnterferonlar
PUFA	Omega - 3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
POMC	Pro-opiomelanokortin
PFK	Prefrontal Korteks
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

## ŞEKİLLER

**Şekil 1. Hasta ve Sağlıklı Kontroldeki Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptit Düzeylerinin Karşılaştırılması**



## TABLolar

<b>Tablo 1</b>	Şizofreni Gelişmesinde Risk Faktörleri
<b>Tablo 2a</b>	Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri
<b>Tablo 2b</b>	Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri
<b>Tablo 3</b>	Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri
<b>Tablo 4</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Bazı Test Göstergeleri
<b>Tablo 5a</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanları İle İlişkidi
<b>Tablo 5b</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)- Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi
<b>Tablo 5c</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 5d</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Stroop Testi Puanları İle İlişkidi
<b>Tablo 6a</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 6b</b>	Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 7a</b>	Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplardaki Dağılımı
<b>Tablo 7b</b>	Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarındaki Dağılımı
<b>Tablo 7c</b>	İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarındaki Dağılımı
<b>Tablo 7d</b>	Stroop Testi Puanlarının Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarında

	Dağılımı
<b>Tablo 8a</b>	Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Dağılımı
<b>Tablo 8b</b>	Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sürelerinin Karşılaştırılması.
<b>Tablo 9a1</b>	Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 9a2</b>	Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 9b1</b>	Hasta Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 9b2</b>	Hasta Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 9c1</b>	Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 9c2</b>	Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 9d1</b>	Hasta Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 9d2</b>	Hasta Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
<b>Tablo 10a1</b>	Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
<b>Tablo 10a2</b>	Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi

- Tablo 10b1** Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
- Tablo 10b2** Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
- Tablo 10c1** Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
- Tablo 10c2** Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
- Tablo 10d1** Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi
- Tablo 10d2** Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi
- Tablo 11** Hasta ve Sağlıklı Kontroldeki Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial natriüretik peptid Düzeylerinin Özellikleri
- Tablo 12** Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Bazı Testlerin Hormonlarla İlişkisi
- Tablo 13a** Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 13b** Hasta Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 13c** Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 13d** Hasta Grubunda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 14a** Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi

- Tablo 14b** Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 14c** Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A Ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 14d** Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 15a** Tüm Katılımcılarda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 15b** Tüm Katılımcılarda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 15c** Tüm Katılımcılarda İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 15d** Tüm Katılımcılarda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 16a** Hasta Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 16b** Hasta Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sürelerinin Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 17a** Sağlıklı Kontrol Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İle İlişkisi
- Tablo 17b** Sağlıklı Kontrol Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sürelerinin Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İle İlişki

## ÖZET

### **Şizofreni Hastalarında Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptit Düzeylerinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi**

**Giriş:** Şizofreni hastalarında yapılan araştırmalarda önemli düzeyde sosyal biliş ve diğer nörobilişsel işlevlerde bozuklukların olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarının remisyon döneminde hezeyan ve halüsinasyonların prevalansı azalırken, kognitif bozuklukların oranında azalma olmaması, bilişsel bozuklukların şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesinden biri olduğunu göstermektedir (Plmer et al. 1997). Kullanılan antipsikotik ilaçların bu alandaki sınırlılıkları yeni tedavi arayışlarına neden olmuş, bu nedenle oksitosin ve vazopressin bilişsel kapasite üzerine etkileri araştırılan birçok çalışmaya konu olmuştur. Ancak çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir ayrıca benzer mekanizmaları kullanan bir nöropeptit olan atrial natriüretik peptitin (ANP) bilişsel işlevlerle ilişkisini araştıran çalışma literatürde henüz mevcut değildir.

**Amaç:** Şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev düzeylerini belirlemek, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, bilişsel işlevlerin hastalık şiddeti, belirtileri ve işlevselliğe etkilerini araştırmak, kan oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptit düzeylerinin hastalarda bilişsel kapasiteye etkilerini gösterip sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde takipli 63 kronik şizofreni hastası ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleşmiş 60 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Katılımcıların tamamına sosyodemografik veri formu, İz Sürme Testi (İST A-B), Stroop Testi, Sözel Bellek Süreçleri (SBST) Testi, Wechsler Bellek Ölçeği (WMS V) - Görsel Bellek testi ve 6 duygu ifadesi (mutlu, üzgün, korkmuş, kızgın, şaşırılmış, iğrenmiş) ile nötr yüz ifadesini içeren fotoğraflardan oluşan Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi uygulanmıştır. Hastalara ek olarak, DSM-4'e göre yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID-I), PANSS (pozitif ve negatif sendrom ölçeği) ve IGD (işlevselliğin genel değerlendirilmesi), CGI (klinik global izlem ölçeği) uygulanmıştır. Tüm



katılımcılardan ölçek doldurmadan önce 10 ml venöz kan alınmış ve ELİSA yöntemiyle analiz edilmiştir. Verilerin analizinde değişkenlerin yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişkenler için merkezilik ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, standart sapma) hesaplanmış, bağımlı ve bağımsız değişkenler arası ilişkiler ki-kare, student's t testi, pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular ve tartışma:** Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı açısından anlamlı bir fark yoktu. Hasta ve sağlıklı kontrol arasında SBST, İSTA-B, WMS-V, Stroop Testi ve yüz duygu tanıma testi arasında anlamlı bir fark vardı. Hasta grubu sağlıklı gruba göre nörobilişsel testlerde ve sosyal bilişi ölçen testlerde daha kötü performans göstermekteydi. Hasta grubunda IGD ile SBST, İSTA, Stroop 1, renk söyleme hata sayısı, mutlu, şaşırılmış, iğrenmiş, nötr, toplam yüz ifadesi doğru cevaplama sayısı ile ilişki saptanmıştır. Hasta grubunda CGI ile korkmuş ve iğrenmiş yüz ifadesi doğru cevaplama sayısı ile negatif korelasyonu mevcuttur. Hasta ve kontrol grubu arasında kan oksitosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Hasta grubunda mutlu, üzgün, iğrenmiş, toplam yüz ifadesi cevaplama süreleri ile oksitosin arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda bazı nörobilişsel testlerin (İST-B, WMS-V, Stroop test) oksitosin ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda üzgün, kızgın, korkmuş, toplam yüz ifadelerini cevaplama sayısı ile oksitosin arasında pozitif korelasyon ve tüm yüz ifadeleri cevaplama süreleri ile negatif korelasyon mevcuttur. Sağlıklı kontrollerde oksitosin sosyal kognisyonu arttırmakta iken hasta grubunda negatif etkileri bulunmaktadır. Vazopressin düzeyleri arasında hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vazopressinin hasta grubunda nörobilişsel testlerle ilişkisi bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise Stroop 1, anlık hafıza, mutlu ve nötr yüz ifadesi cevaplama süreleri ile ilişkisi vardır. Hasta ve sağlıklı grup arasında ANP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur. ANP düzeyi hastalarda, uzun süreli bellek ve İST-A testinin performansını düşürmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda mutlu ve total yüz ifadesi cevaplama süreleri ile ANP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

**Sonuç:** Çok çeşitli tedavi seçeneğinin olmasına rağmen şizofreni tedavisinde tam remisyon hedefine ulaşılamaması, özellikle negatif bulgular ve kognitif fonksiyonlar üzerine antipsikotiklerin etkinliğinin sınırlı düzeyde olması şizofreninin etyolojisinde

rol alabilecek başka moleküllerin de araştırılmasına neden olmuştur. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerde oksitosin ve atrial natriüretik peptit düzeylerinin sosyal kognisyonla ilişkisi saptanmış olup, çalışmamız atrial natriüretik peptitin bilişsel işlevlerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Oksitosin ve vazopresine ek olarak ANP nin bilişsel işlevlerle ilgili olduğu bulgularını literatüre kazandırmıştır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar şizofreni hastalarında bu nöropeptitlerin nörokognisyon, sosyal biliş ve ilişki kurma üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olacak ayrıca bizlere şizofreni hastalarında davranışsal ve bellek bulgularını açıklamak için alternatif bir bakış açısı sunacak ve bu alanlarda yeni tedavi stratejisi geliştirmede bizlere yardımcı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** atrial natriüretik peptit, bilişsel işlevler, oksitosin, şizofreni, vazopressin

## ABSTRACT

### **The Relationship Between Oxytocin, Vasopressin and Atrial Natriuretic Peptide Levels with Cognitive Functions in Schizophrenic Patients**

**Introduction:** Studies with regard to schizophrenic patients have found significant social cognition and impairment in other neurocognitive functions. The reduction in the prevalence of delusions and hallucinations during the remission period of schizophrenic patients, and the absence of a decline in the rate of cognitive impairment, indicates the prevalence of cognitive impairments in schizophrenia, and is one of the most important symptom cluster (Palmer et al. 1997). The deficiency of antipsychotic drugs in this area has led to a search for new treatments, so oxytocin and vasopressin have been the subject of many studies investigating their effects on cognitive capacity. However, the results obtained from the various studies are contradictory, and there is no yet that has investigated the association between atrial natriuretic peptide and cognitive functions, a neuropeptide uses similar mechanisms to oxytocin.

**Aim:** The aim of this study was to investigate neurocognition and social cognition levels in schizophrenia patients, and compare those with healthy controls, to examine the effects of cognitive functions on disease severity, symptoms and function, to investigate the effects of blood oxytocin, vasopressin and atrial natriuretic peptide levels on cognitive capacity in patients, and compare these with healthy controls

**Materials and Methods:** 63 chronic schizophrenic patients at Sakarya University Educational Research Hospital were admitted as were 60 healthy controls who matched for age, gender and education level were included. Sociodemographic data form, the Rey Auditory Verbal Learning Test (VLT), the Trail Making Test A-B (TMT), the Stroop Test, the Wechsler Memory Scale-Visual Production Subscale (WMS-V) and the Facial Emotion Recognition Test which included photos with six facial emotions (happy, sad, fearful, angry, surprised, disgusted and neutral facial expressions ) have been applied to all subjects. In addition, the structured clinical interview for DSM-4 (SCID-I), PANSS (positive and negative syndrome scale) ,

Clinical Global Impression – Severity (CGI-s) and the Global Assessment of Functioning (GAF) scale have been applied to the patients participating in the study. Before applying tests 10 mL of venous blood were taken from all participants and analyzed by ELISA. In the analysis of the data, the percentage distributions of the variables were obtained, the centrality and prevalence measures (mean, standard deviation) were calculated for the continuous variables, the dependent and independent variables were evaluated using the chi-square test, the student's t test, and the pearson correlation test.

**Results.** There was no significant differences in age, gender and years of education between the patients and the healthy group in the study. There was a statistically significant difference between VLT, TMT A-B, Stroop Test, WMS-V and the facial emotion recognition test between the patient group and the healthy control group. The Patient group showed worse performance in term of the neurocognitive and social cognitive tests. There was also a significant relationship between the GAF scale and the Rey Auditory Verbal Learning Test (VLT), the Trail Making Test A (TMT A), Stroop 1 duration, the number of color errors (Stroop 2), and correct recognition of the sad, surprised, disgusted, neutral and total facial expressions in the patient group. Clinical Global Impression – Severity (CGI-s) had a negative correlation with correct recognition of the number of scared and disgusted facial expressions in the patient group. There was no significant difference between the blood oxytocin levels of the healthy control group and the patient group. There was positive correlation between the response times with regard to the happy, sad, disgusted and total facial expressions and the blood oxytocin levels in the patient group. In the healthy control group, some neurocognitive tests (TMT-B, WMS-V, Stroop test) showed a statistically significant improvement with oxytocin. There was positive correlation with the number of correct recognitions (sad, angry, fearfull, total facial expressions) and the blood oxytocin levels in the healthy control group. There was a negative correlation between the response times in terms of facial emotion (all facial emotions) and the blood oxytocin levels in healthy control group. While the neurocognitive tests in the patient group were not affected by oxytocin, oxytocin in the healthy group was improved in the neurocognitive tests. While oxytocin increased social cognition in the healthy control group, oxytocin had a

negative effect on the oxytocin social cognition in the patient group. There was no significant difference between the blood vasopressin levels of the healthy control group and the patient group. Vasopressin was not correlated with neurocognitive and social cognition tests in the patient group. In the healthy control group, a statistically significant decrease in performance was observed in some social and neurocognitive field tests (Stroop1, short-time verbal memory, happy and neutral recognition response times). There was no significant difference between the blood atrial natriuretic peptide levels of the healthy control group and the patient group. There was a significant correlation between long-term memory and TMT- B in the patient group, which worsened performance. There was a statistically significant correlation between the facial emotion recognition response time (happy and total facial emotion recognition response time) and atrial natriuretic peptide in the healthy group. ANP improved social cognition in the healthy group.

**Conclusion:** Despite the wide variety of treatment options, the inability to achieve a complete remission goal in schizophrenia treatment, especially the limited presence of antipsychotics on negative findings and cognitive functions, led to the search for other molecules that may be involved in the etiology of schizophrenia. In our study, the relationship between the levels of oxytocin and atrial natriuretic peptides in terms of social cognition was determined in the healthy control group and our study was the first to investigate the association between atrial natriuretic peptide and cognitive functions. In addition to oxytocin and vasopressin, our study has contributed to the literature in terms of finding that ANP may be related to cognitive function. These new studies will help us to understand the effects of neuropeptides on neurocognition and social cognition and establish a relationship in schizophrenia patients. They will also offer us an alternative perspective to explain behavioral and memory findings in schizophrenia patients, and will also help us develop new treatment strategies in these areas.

**Key words:** atrial natriuretic peptide, cognitive functions, oxytocin, Schizophrenia, vasopressin,

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, düşünce, algı, dikkat, duygulanım ve davranışlarda bozukluklarla seyreden, kişiler arası ilişkiler, iş yaşamı ve topluma uyumda ağır kayıplara neden olan, sanrı ve varsanıları içeren ağır bir ruhsal bozukluktur (Pinkham et al, 2003).

Şizofreni genellikle genç yaşlarda başlamakta ve kişiyi insanlarla olan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaştırarak, kişinin kendine yönelik bir içe kapanım dünyasında yaşamasına neden olmaktadır (Öztürk ve Uluşahin 2015). Hastalık kronik bir seyir izlemekte ve tedavi edilmediği takdirde, ruhsal, sosyal, mesleki ve ekonomik alanda bozulmalara yol açarak ciddi yeti yitimlerine neden olmaktadır (Dinçmen 1981).

Şizofreni hastalarında nöropsikolojik testlerle yapılan araştırmalara dayanarak önemli düzeyde bilişsel bozukluklar olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında başta dikkat, bellek ve öğrenme, sözel bellek, yürütücü işlevler gibi birçok bilişsel alanda hafif-orta şiddette gerileme olduğu gösterilmiştir (Özgüven 2014).

Psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu remisyonda sayılan şizofreni hastaları incelendiğinde hezeyan ve halüsinasyonların prevalansı %20-40 iken, kognitif bozuklukların %85 oranında olması, kognitif bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesinden biri olduğunu göstermektedir (Palmer et al, 1997).

Şizofrenide beynin en büyük kortikal bölgesini oluşturan ayrıca kortikal-subkortikal birçok beyin bölgesiyle asosiyasyonları olan prefrontal kortekste yapısal değişiklikler ve bilişsel işlevlerde bozukluklar olduğu beyin görüntüleme ve prefrontal hasara duyarlı bilişsel testlerle yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca, işitsel ve görsel bilişsel işlevler, bellek ve hatırlama merkezi ile ilişkili olan temporal lob; sözel yetenek, soyutlama, kategorizasyon ile ilişkili olan parahipokampal girus; bellek ve yürütücü işlevlerlerden sorumlu hipokampus; ve emosyonel öğrenme ve emosyonel bilginin işlenmesinde önemli rol oynayan amigdala hacimlerinin şizofrenik hastalarda değişikliğe uğradığını ve bunun da şizofrenideki bilişsel bozulmayla ilişkili olduğunu ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur.

Son yıllarda şizofrenide sosyal bilişle ilgili çalışmaların sayısının giderek arttığı görülmüştür. Şizofrenik hastalarda sosyal ipuçlarını yakalamada ve yüz duygu ifadelerini algılamada sorunların olduğu birçok çalışmada saptanmış olup bu bozukluğun sosyal işlevsellikte bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ihnen et al. 1998, Hooker and Park 2002, Kee et al. 2003, Hofer et al. 2008).

Şizofreninin nörofizyolojik ve moleküler temelleriyle ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla dopamin, serotonin, noradrenalin, glutamat, GABA üzerine yoğunlaşmıştır ve şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlarda bu nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklik yaparak etkili olduğu gösterilmiştir. Çok çeşitli tedavi seçeneğinin olmasına rağmen şizofreni tedavisinde tam remisyona hedefine ulaşamaması, özellikle negatif bulgular ve bilişsel fonksiyonlar üzerine antipsikotiklerin etkinliğinin sınırlı düzeyde olması şizofreninin etyolojisinde rol alabilecek başka moleküllerin de araştırılmasına neden olmuştur. Oksitosin ve vazopressin son yıllarda bu nedenle araştırmalarda ilgi odağı olan nöropeptidler arasında yer almıştır.

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda oksitosinin annelik davranışı, bağlanma tutumu, cinsel davranışlar, beslenme üzerinde etkileri araştırılmış özellikle sosyal iletişim ile ilgili önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Heinrichs et al, 2009). Vazopressin (AVP) de oksitosine benzer olarak davranışların düzenlenmesinde, erkek tipi sosyal davranışlarda, saldırganlık, eşe bağlılık ve strese cevapta etkili olduğu gösterilmiştir (Coccaro et al, 1998). Ayrıca hafıza fonksiyonlarıyla pozitif korelasyonu rapor edilmiştir (Van Londen et al, 1998). Atrial natriüretik peptid ise oksitosin ve vazopressine benzer şekilde hipotalamohipofizo- adrenal aks (HPA) sistemini baskılayarak anksiyolitik etkisi, serotonin, prolaktin, dopamin sistemi üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunması, ayrıca amigdala bölgesinde bulunan CRF nöronları ile birlikteliğinin bulunması nedeniyle bilişsel işlevlerle ilişkisinin olabileceği sorusunu akla getirmiştir.

Şizofreni ile oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid ilişkisini inceleyen yeterli çalışma ülkemizde henüz mevcut değildir. Oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid hormonlarının bilişsel işlevler ve ilişki kurma üzerindeki etkilerini anlamak bizlere şizofrenideki bellek ve davranışsal bulguları açıklamak için alternatif bir bakış açısı sunacak, hastalığın doğası konusunda ufukumuzu açacak ve

bundan dolayı şizofreni hastalarına özgül olmasa da gelecekte sosyal fonksiyonları iyileştirmek için tedavi stratejisi geliştirmede bizlere yardımcı olacaktır. Oksitosin ve vazopressin hormonunun şizofreni hastalığı olan ve olmayan bireylerde sosyal bilişsel kapasitesinin belirlenmesinde rol aldığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Buradan yola çıkarak çalışmamızda şizofreni hastalarındaki bilişsel düzeyin sağlıklı kontrollerden daha kötü olduğu, aynı zamanda şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde kan oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretikpeptit düzeyi ile bilişsel işlevlerin korele olduğu hipotezlerini araştıracağız.





## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.ŞİZOFRENİ

#### 2.1.1. Tanımı

Şizofreni, düşünce, algı, dikkat, duygulanım ve davranışlarda bozukluklar ayrıca, kişiler arası ilişkiler, iş yaşamı ve topluma uyumda ağır kayıplarla seyreden, sanrı ve varsanıları içeren ağır bir ruhsal bozukluktur (Pinkham et al, 2003).

Şizofreni genellikle genç yaşlarda başlayarak, kişiyi insanlarla olan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaştırarak, kişinin kendine yönelik bir içe kapanım dünyasında yaşamasına, duygu, düşünce ve davranışlarında önemli bozulmalar oluşturmaya neden olmaktadır (Öztürk ve Uluşahin 2015). Hastalık kronik bir seyir izler ve tedavi edilmediği takdirde, ruhsal, sosyal, mesleki ve ekonomik alanda bozulmalara yol açarak ciddi yeti yitimlerine neden olur (Dinçmen 1981).

#### 2.1.2. Tarihçesi

Şizofreni hastalarında yaygın olarak bulunan belirtiler ile ilgili yazılmış tanımlara tarih içinde rastlanmaktadır (Kaplan and Sadock 2004). 18.yy kadar akıl hastaları toplum içinde "şeytani varlıklar" olarak düşünülmüş ve hastalar çeşitli işkencelere maruz kalmışlardır (Fenton and Mc Glashan 1994).

19.yy ilk yarılarında Pinel hastalar için düşünce yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması anlamına gelen "demans"tanımını kullanmıştır (Fenton and Mc Glashan 1994).

İngiltere 'de John Haslam ve George Man'ın tanımlamış oldukları gençlik çağında başlayan içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden ve bir ad veremedikleri iç kökenli (endojen) bozukluğun şizofreni olduğu düşünülmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015). "Demence precoce"(erken bunama) terimi ilk olarak Benedict Augustin Morel tarafından 1960 yılında kullanılmıştır. Ewald Hecker 1871'de "hebefreni " ve Karl Kahlbam 1874 'te "katatoni"yi tanımladıktan sonra Alman ruh hekimi Krapelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri eklemiştir ve bunların hepsini "dementia

precox" tanısı altında toplamıştır. Eugen Bleuler,"şizofreni terimini ilk defa dementia precox' un yerine kullanmıştır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Bleuler, Kraepelin' in düşüncesinden farklı olarak bu bozukluğun erken yaşlarda başlamasının ve yıkımla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını, bunun daha çok ağır olgularda olduğunu belirtmiştir. Bu hastalardaki düşünce ve duygulanımdaki bölünmenin hastalığın temel görünümü olduğunu belirtmiştir. Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmamanın (schisme) önemini vurgulayarak "schizophrenia "yani zihin bölünmesi, yarılmaması adını önermiş ve hastalığın temel birincil belirtilerinin; 1.otizm, 2.ambivalans, 3.çağırışım bozukluğu, 4.duygulanımda bozukluğu (4-A belirtisi) olarak tanımlamış, ikincil belirtiler olarak sanrı ve varsanıları tarif etmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Şizofreni kavramı 20. yy ilk yarısına kadar genişletilmiştir ve 20.yüzyılın ortalarında Kurt Schneider, şizofreniyi tanımlamada fenomenolojik kavramların kullanılması için önerilerde bulunmuştur. Bu fenomenolojik kavramlar düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayılması, kişinin kendisi hakkında ve davranışları ile ilgili yorum yapan sesler, düşüncelerinin ve hareketlerinin dışarıdan kontrol edilmesi gibi yaşantılardır."Schneiderian belirtiler "kavramının, DSM-3 'e kadar özellikle İngiltere ve Almanya' da önemli izler bıraktığı görülmüştür (Soygür ve Erkoç 2002).

DSM-3'ün yayınması ile birlikte tanımlayıcı düzeyde sınırlı bir şizofreni kavramı ön plana çıkmış. Aynı yıllarda Timothy Crow'un yayınlanan ve şizofreninin pozitif ve negatif olmak üzere iki ayrı tipi olduğunu öne süren makalesi yayınlanmıştır. Pozitif ve negatif belirtiler Kraepelin döneminde beri bilinmesine rağmen, negatif belirtilerin şizofreni hastalarının yaşantıya uyum sağlamalarında önemli olduğunun fark edilmesiyle birlikte Bleuler'in şizofrenide ana belirtilerin ambivalans ve otizm olduğu görüşü önem kazanmıştır (Koroğlu ve Güleç 2007).

Freud 'un tanımlamasına göre ise şizofreni,"birincil özseverlik (narsisizm)"dönemine gerileme sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Psikanalistler de, şizofrenide doğuştan bir yatkınlık olduğu, ego zayıflığına bağlı birincil narsistik duruma gerileme eğiliminin olduğunu kabul etmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

DSM-4 sınıflamasında faktör analiziyle belirti boyutunda ele alınmış olup alt tipler hastalığın gidişi ve onlanması ile birbirinden ayrılmıştır. 1994 yılında yayınlanmış

olan DSM 4 tanı ölçütlerinde negatif belirtilerde yer verilmiştir (Maj 1998). 2013 yılında DSM-V olarak son halini almıştır.

### **2.1.3. Epidemiyolojisi**

Şizofreni kişinin hayatında yol açtığı kayıplar açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. 1990 yılında dünya sağlık örgütünün yapmış olduğu global hastalık yükü çalışmasında 15-44 yaş grubunda en fazla yeti yitimine yol açan on hastalık arasında bulunmaktadır. Bu çalışmanın 2010 yılındaki tekrarında en fazla yeti yitimine yol açan hastalık grubu olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları grubundaki hastalıklar arasında yeti yitimi açısından şizofreni ilk sıradadır (Whiteford et al, 2013).

Şizofreni sıklığı ile ilgili yapılan birçok araştırmada sonuçlar 0,11 ile 0,70/ 1000 yıl arasında değişmektedir (Eaton et al, 2011). Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsünün (NIMH) desteklemiş olduğu epidemiyolojik alan tarama (ECA) çalışmasında şizofreninin yaşam boyu prevalansı % 0,6- 1,9 olarak bulunmuştur (Kaplan and Sadock 2004). 1 yılda ortaya çıkan yeni olgu sayısı (insidans) oranı ise 0,11- 0,7 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Şizofreninin toplumlar arası sıklığı ve yaşam boyu yaygınlığı tüm dünyada eşit olduğu söylenmekle birlikte, İsveç, İrlanda ve Hırvatistanın bazı bölgeleri ile Kanada lı kataliklerde yüksek, Tayvan ve Ganadaki bazı kabilelerde düşük yaygınlığı olduğu bildirilmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Erkekler ve kadınlar arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı açısından önemli bir fark görülmediği düşünülmeyle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü, erkek/ kadın oranının farklı çalışmalarda 0,9 ile 2,4 (ortanca 1,4) arasında değiştiği bildirilmiştir (Eaton et al, 2011).

En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkekler için 15-25, kadınlar için 25-35 yaşları arasında olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda orta yaşlarda şizofreni için ikinci bir pik görülmektedir. Ayrıca kadın hastalarda gidişin erkek hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (Köroğlu ve Güleç 2007).

Şizofreni her toplumda ve her türlü sosyoekonomik ortamda görülmekle birlikte sosyo ekonomik yönden düşüklük ya da düzensizlik gösteren toplum kesimlerinde

daha sık görülmekte olduğuna ilişkin bulgular vardır, (Eaton et al 2011) ancak şizofreni gidişinin gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere göre daha kötü olduğu gösterilmektedir (Black and 2011 Andreasen, World Health Organization 1979).

Şizofreni yaygınlığı şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Köroğlu ve Güleç 2007). Yapılan araştırmalarda anne veya babadan birisi hasta ise çocukta oluşacak hastalık riski %12,5-13,8 olarak belirtirken, her iki ebeveyn hasta ise bu oranın %35-46 'ya yükseldiğini göstermiştir. Anne ve babada hastalık yokken kardeş hasta ise şizofreni riski %6,7-8,2 olduğu saptanmıştır (Kesavan et al, 2005).

Monozigot ikizlerde eş hastalanma oranının %31-78, aynı cinsten dizigot ikizler için bu oran %12-28 olarak bulunmuştur. Bu oranlar bize şizofreniye yatkınlığın %41-90 genlerle yüklendiğini göstermektedir (Riley and Kendler 2005).

Yapılan evlat edinme çalışmalarında şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarında ki şizofreni spektrumundaki bozukluklarının hastaları yetiştiren ailelerden daha sık olduğu ayrıca bu oranın şizofreni olmayan biyolojik ailelerde de yüksek olduğu saptanmıştır (Riley and Kendler 2005). Ayrıca öz anne babası şizofreni hastası olan ve başka aileler tarafından yetiştirilen kişilerin şizofreni spektrumu bozuklukları görülme riskinin, öz anne babası şizofreni hastası olup farklı bir aile tarafından yetiştirilenlerden kişilerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (Tienari et al, 1994).

Şizofreni ayrıca gebelik ve doğum komplikasyonu öyküsü olanlarda, kış aylarında yada ilk bahar başında doğanlarda, evli olmayanlarda, gebeliğin ikinci trimesterinde viral enfeksiyonlarla karşılaşanlarda, düşük sosyoekonomik grupta, göç öyküsü bulunanlarda, stresli yaşam olaylarına maruz kalanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (Kaplan and Sadock 2004).

Şizofreni hastalarında yaşam süresinin genel topluma göre yüzde yirmi daha kısa olduğu gösterilmiş olup, şizofrenide öz kıyım dışında erken ölümün en önemli nedeninin kalp damar hastalığı olduğu saptanmıştır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofrenide özkıyım oranının ise hastaların yaşamları boyunca %50' sinin bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve %10-15' inin ölmüş olduğu gösterilmiştir (Kaplan and Sadock 2004).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

Şizofreni, heterojen sebepleri olan genetik ve çevresel etkileri içeren multifaktöriyal etyolojisi bulunan nörobiyolojik bir hastalıktır (Tsuang et al, 1999). Hastalığın etyolojisine yönelik çoklu hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerden ön planda olanlar genetik yatkınlık ve epigenetik faktörlerdir (Ashe et al, 2001). Şizofreni nedenleri ve progresyonu konusundaki yetersiz bilgi, aynı zamanda klinik belirtilerdeki heterojenite hayvan çalışmaları için model oluşturmayı zorlaştırmaktadır.

Şizofreninin etyolojisi, stres-yatkınlık modeli, çevresel ve psikososyal faktörler, enfeksiyöz ve inflamatuvar faktörler ve biyolojik etmenler gibi altbaşlıklar altında incelenmektedir.

##### **2.1.4.1. Stres-Yatkınlık modeli**

Biyolojik-psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimi olarak açıklanan stres-yatkınlık modeli dendiğinde, biyolojik temelde hastalığa olan yatkınlık, psikososyal stres (stresli aile ve iş ortamı), madde kullanımı ve travma gibi epigenetik etkilerle şekillenmektedir (Kaplan and Sadock 2004).

##### **2.1.4.2. Genetik Faktörler**

Şizofreni etyopatogenezinde genetik faktörlerin etkisi, aile-ikiz-evlat edinme çalışmaları ile gösterilmeye çalışılmış olup, genetik ve çevresel faktörlerin dopamin disregulasyonunu gösteren çalışmalar son yıllarda giderek artmıştır (Dölek ve Hasan 2008).

Şizofreninin güçlü genetik bileşeni olduğu kabul edilmiş olup, risk derecesi ortak genlerin fazlalığı ile orantılı olarak artmaktadır (Kaplan and Sadock 1998). Evlat edinme çalışmaları da bu görüşü desteklemektedir (Kety et al, 1971).

Şizofrenide sıklıkla ilgili bulunan kromozom bölgeleri ise 5, 11 ve 18. kromozom uzun kolları, 19. kromozomun kısa kolu, X kromozomu (Kaplan and Sadock 2004) ayrıca 22q11 yerleşimindeki silinme ve 1 ve 11. kromozomdaki yer değiştirmedir (translokasyon) (Norton et al, 2006).

Genetik araştırmalarda aday genlerden en güçlü veri toplanmış olanlar nörogelin-1 (NRG-1) ve disinhibindir. Bunun dışında COMT, BDNF, DAOA/G72, DISC-1, RGS4, AKT1 genleri şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (Öztürk ve Uluşahin 2015). şizofreni hastalarında alfa-7 nöronal nikotinikasetil kolin reseptör (CHRNA7) , subunit gen varsansı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuş olup özellikle bu bozukluğun tekrarlayan işitsel halusinasyonlarla ilişkili olduğu düşünölmektedir (Leonard et al, 2002).

#### **2.1.4.3. Beyinde Yapısal ve İşlevsel Bozukluklar**

Beyin yapısal ve işlevsel bozuklarla ilgili çalışmalarda ortalama %40 'lık ventriköllerde volum azalması olduğunu gösterilmiştir. En son yapılan MRI hacim çalışmalarında beyinin prefrontal korteks, medial temporal yapılar, lateral temporal kortex ve talamus gibi spesifik beyin alanlarında hacim azalmasının olduğu gösterilmiştir (Harrison 1999).

İlk atak hastalarında yapılan MRI çalışmalarını içeren metaanalizde ventriköl hacimlerinde artma, tüm beyin haciminde azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Steen et al, 2006).

#### **2.1.4.4. Çevresel ve Psikososyal Faktörler**

şizofreni gelişiminde başlıca yatkınlık sağlayan nedeler arasında gösterilen genetik faktörlerin tek yumurta ikizlerinde bile, hastalık diskordans varlığı %40-45 oranında olması nedeniyle yatkınlığı açıklamaya yetersiz kaldığı, hastalığın oluşumunda çevresel etkilerin rolüne açıklık getirme zorunluluğu oluşturmuştur (Brown 2011).

Psikodinamik kuramlar çevresel etkilerin kişiyi nasıl etkilediği konusunda bize yardımcı olmaktadır. Bu açıdan Freud, şizofreni hastalarında erken dönemde gelişen 'ego kusurundan' bahsetmiştir. Belirtilere neden olarak gördüğü ego kusuru kişilik gelişimi sırasında dezorganizasyona duyarlılığa buda diğer kişilerle çatışma ve sonrasında fröstrasyona yanıt olarak ortaya çıkan 'regresyon' ile şizofreni oluşumuna neden olabileceğini belirlmiştir (Kaplan and Sadock 2004).

Psikoanalitik kuramın yeri günümüzde zayıflamış olmakla birlikte, psikoanalitik açıdan şizofreni daha çok erken çocukluk dönemlerindeki gibi benzer bir şekilde ilginin ve sevginin kişinin kendi benliğine yönelmesi yani narsizim dönemine

gerileme olarak görülmüş, şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, ego zayıflığının ve birincil narsistik döneme kolayca gerileme eğiliminin olduğu kabul edilmiştir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofreni hastalarının çocukluk döneminde konuşma-dil, okumada bozukluk ve arkadaş ilişkilerinde zorluk gibi daha çok davranışsal sorun yaşadığı saptanmıştır (Yüksel 2001).

Öğrenme kuramına göre ise, şizofreni hastalarının mantık dışı tepki ve düşüncelerini çocukluğunda, emosyonel sorunları olan ebeveynlerden öğrendikleri öne sürülmüştür (Kaplan and Sadock 2004).

Bazı kuramlarda endüstrileşme ve şehirleşmenin şizofreni oluşumuna katkıda bulunan sebepler arasında olduğunu varsayılmaktadır (Kaplan and Sadock 2004).

#### **2.1.4.5. İnflamatuar Faktörler**

Şizofrenide çevresel etkenlere karşı verilen reaksiyonlar nedeniyle beyin mikrovasküler sistemde oluşan hasara karşı gelişen inflammatuar reaksiyonların santral sinir sisteminde (SSS) metabolik anormallikler oluşturduğu düşünülmektedir (Hanson and Gottesman 2005). Şizofreninin etyopatogenezinin araştırılmasında enfeksiyöz ve inflammatuar süreçlerin araştırılmasında gösterge olarak inflammatuar markerlardan yararlanılmış ve birçok veri elde edilmiştir.

Birçok şizofreniye yatkınlık genlerinin hipoksiyle ilişkili olduğu ve hipoksik obstetrik komplikasyonla yakın ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Nicodemus et al, 2008).

Bir çalışmada, santral sinir sisteminde mikrogliaların aktive olmasıyla nörogenез ve nöral yıkım ile ilişkili birçok sitokinin aktive olduğu ve bu durumun şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Monji et al, 2009).

Başka bir çalışmada gebelik sırasında proinflammatuar bir sitokin olan İnterlökin 8 (IL-8) seviyesindeki artışın, bu annelerin çocuklarında şizofreni gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Brown et al, 2014).

Şizofreni hastalarında, viral etyoloji kaynaklı immun cevapta T-Helper -1 (TH-1) ve T-Helper -2 (TH2) atasında oluşan dengenin T-Helper 2 yönüne kaydığı bildirilmiştir

(Schwarz et al, 2001). Ayrıca yağ metabolizmasındaki bozukluklarında şizofreni etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Psikotik bozukluk için yüksek riskli olan bireylerde Omega - 3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) düzeyindeki azalmanın membran akışkanlığını azalttığı ve reseptör yanıtı ile ilişkili değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (Amminger et al, 2010).

Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında glutasyon seviyesi düşük bulunmuş ve yine aynı çalışmada ilk atak psikozların temporal bölgelerinde omega -3 PUFA nın alt tipi olan olaneikosa pentaenoik asitin (EPA) glutasyon seviyesini arttırdığı ifade edilmiştir (Raffa et al, 2011).

N-metil D-aspartat reseptör (NMDR) fonksiyonunu bağışıklık sistemindeki bozulmalardan etkilendiği gösterilmiştir ve şizofreni hastalarında NMDR reseptörüne karşı gelişmiş antikör olduğu saptanmıştır (Steiner et al, 2013).

Şizofreni etyolojisinde, prenatal dönemde viral, bakteriyel, protozoal enfeksiyonlara maruz kalmanın nörogelişimsel bozulmalara yol açtığı bunlardan özellikle influenza, polio, kızamık, varicella-zoster virus, kızamıkçık, HSV Tip-2 virusleri ile bir protozoa olan Toxoplasma gondiinin merkezi sinir sistemini etkileyerek yapısal hasara yol açtığı gösterilmiştir (Brown et al. 2004, Brown 2006).

Bu çalışmalarda da gösterildiği gibi otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklardaki artışın, anormal bir bağışıklık tepkisine yol açtığı ve bu durumun şizofreni gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

#### **2.1.4.6. Nörokimyasal Araştırma Bulguları ve Nöral Devreler**

Yapılan çalışmalarda, dopamin, serotonin, glutamat, gaba-amino butirik asit (GABA) ve noradrenalin nörotransmisyonundaki bozuklukların şizofreninin patogeneğinde önemli nedenler olarak kabul görmüştür (Carlsson 1988, Carlsson et al. 1999).

##### **2.1.4.6.1. Dopamin (DA)**

Dopamin, hipotalamusta, arkuat ve kaudat nükleus ile merkezi ve periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde sentezlenmekte olan bir biyolojik amindir (Öztürk ve Uluşahin 2015).



Dopamin hipotezine göre, subkortikal mezolimbik yolakta dopaminerjik (D2) nöronların aşırı aktivitesine yol açan nörogelişimsel anomaliler, psikozun pozitif semptomlarının oluşmasına neden olurken, azalmış mezokortikal dopaminerjik (D1) nöron aktivitesi ise negatif belirtiler, bilişsel kayıplar ve afektif semptomlara neden olmaktadır (Köroğlu ve Güleç 2007).

Şizofrenide dopamin nörotransmisyonundaki değişiklikleri incelemek için yapılan bazı çalışmalarda prefrontal bilişsel kayıplar ile BOS'ta dopaminin yıkım ürünü olan homovalinik asit (HVA) düzeyindeki azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiş (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Dopamin reseptörlerinin 5 alt tipi vardır ve şizofreni sağaltımında kullanılan antipsikotiklerin gücü D2 reseptörlerine bağlanma gücü ile ilişkilidir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Dopamin reseptörlerinden D2, D3, D4 reseptörlerindeki duyarlılık artışı ve aşırı uyarılmanın pozitif semptomlara, D1 ve D5 reseptörlerinde işlev yozluğu ve uyarım azalmasında negatif belirtiler ve bilişsel işlev kayıpları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Ebert et al, 2003).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda presinaptik dopamin işlevlerinde, dopamin salınımı ve sentez kapasitesinde de artış olduğunu göstermektedir.

#### **2.1.4.6.2. Serotonin (5-HT)**

Serotonin beyinde rafe çekirdeğindeki nöron gövdelerinde yoğun olarak bulunmakta, korteks ve subkortikal yapılara aksonlara aracılığı ile ulaşmaktadır (Marttin et al, 2015). Serotonin beyinde yaygın dağılım gösterdiğinden ve farklı reseptör aktiviteleri bulunması nedeniyle uzun yıllardır şizofreni patofizyolojisinde araştırma konusu olmuştur. Serebral kortekste özellikle anterior singulat korteks ve dorsolateral prefrontal kortekste aşırı serotonin artışının şizofreninin patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir (Eggers 2013). Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılan ikinci kuşak antipsikotiklerin hem dopamin hem serotonin üzerine antagonistik etkisi bulunmaktadır. Serotonin iletimini azaltan bu ilaçların prefrontal dopamin düzeyini arttırarak negatif belirtiler üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

### **2.1.4.6.3. Glutamat**

Glutamat uyarıcı bir aminoasit olup beyinde glutamat aracılığı ile gerçekleştirilen nöral iletimin şizofreni hastalarında bozuk olabileceğini araştırmalar göstermektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015). Dopaminin glutamaterjik nöronlar üzerine module edici etkisi bulunmaktadır, dopaminerjik sistemde meydana gelen fonksiyon bozukluğu, NMDA üzerinden glutamaterjik nörotransmisyonunda hipofonksiyona yol açtığı ve bunun şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı kabul edilmektedir (Laruelle 2014).

Glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınması ile şizofreni benzeri sendromun ortaya çıkması şizofreni oluşum mekanizmasında glutamatın etkin rol oynadığı varsayımını desteklemektedir (Stahl 2000).

Hipokampusten ve orta beyinden muskarinik yapılardan başlayan kolinerjik iletimdeki düzensizliklerde glutamaterjik iletiyi bozmakta ve bellek kayıplarına yol açmaktadır (Özgüven 2014).

Nöroimmun bozukluklar, redoks dengesi, glutamat sistemindeki bozuklukların kortikal ve hipokampal parvalbumin salgılayan interferonların (PVIs) normal gelişimini bozduğu, parvalbuminin aksonların çevresindeki myelin kılıflarını oluşturan oligodendrositlerin üzerinde bulunarak sinyal iletim regulasyonu ve hızının artmasında yardımcı olduğu gösterilmiştir. Parvalbumin ve oligodendrosit anormallikleri şizofreni hastalarında yaygın olarak bulunmakta ve bundan glutamatın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu durumun anormal beyin bağlantılarına neden olduğu kabul edilmektedir (Steullet et al, 2014).

### **2.1.4.6.4. GABA(Gaba- Amino Bütirik Asit)**

Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA 'nın azalması dopaminerjik ve noradrenarjik nöronlar üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırarak hiperaktivasyona yol açar.

Şizofrenide GABA ile ilgili araştırmalarda kortikal GABA'rik ara nöronlarda azalma, hipokampuste GABA geri alım bölgesinde azalma ve Prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma olduğunu göstermiştir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

#### **2.1.4.6.5. Noradrenalin (NE)**

Noradrenarjik sistemin dopamin üzerinde regülasyonu sağladığını gösteren veriler sayesinde noradrenarjik sistemdeki anormalliklerin, şizofreni hastaların relapsları arttırdığı gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının beyinde ve omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu durumun dopamin artışına yol açtığı bildirilmiştir (Öztürk ve Uluşahin 2001).

#### **2.1.4.6.6. Endokanabinoid Sistem**

Kanabinoid reseptörlerinin genetik olarak belirlendiğinin bulunmasından sonra şizofreni hastalarında endokanabinoidlere yönelik çalışmalar artmıştır. Endokanabinoidlerin sinir hücrelerinde çoğalma, göç ve sinaps oluşumu üzerinde önemli etkileri vardır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

#### **2.1.4.7. Nörogelişimsel faktörler**

Şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu varsayımını içeren hipotezler genel olarak beyin kritik erken dönemde bazı genetik ve çevresel etkenlerden kaynaklanan zararın yıllar sonra ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Yapısal beyin değişiklikleri hastalığın ilk başlangıç yıllarında bulunduğu gibi hastanın birinci derece akrabalarında da bulunması bu kuramı desteklemektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofrenide, dorsalateral prefrontal korteks ve subkortikal yapılar arasındaki devreler arasında bağlantı bozuklukları olduğu, genetik ve çevresel etmenlerinde etkisiyle nörogelişimsel bir patoloji meydana geldiği düşünülmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2001).

Şizofreni hastalarında hipokampal ve entoriyal kortekslerinde beklenen beyin göçünün hatalı olması nedeniyle hücre yapılanmasının hatalı bir şekilde gerçekleştiği, temporal ve frontal lob beyaz cevherdeki nöronların dağılımında oluşan değişikliklerin de hatalı göçe sebep olduğu bildirilmiştir. Bu durumun programlanmış hücre ölümüne neden olarak hastalığın etyolojisinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (Erkoç ve Oral 2001).

Yapılan ölüm ardı histolojik çalışmalarda da şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal hücre dizilimi ve dağılımında anormallikler olduğu gösterilmiştir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofreni oluşumuyla ilgili bir başka açıklama ise şizofrenide aşırı sinaptik budanmanın olduğu ve bunun belli bir eşiği geçtikten sonra psikoza neden olduğu yönündedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

#### **2.1.4.8. Nöroendokrin Yaklaşım**

Psikiyatrik hastalıklar ve hormonal düzensizlikler arasındaki ilişkiler uzun yıllardır araştırılmaktadır, şizofreni hastalarında özellikle Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal (HPA) ekseninde anormallikler olduğu tespit edilmiştir (Raison and Miller 2003).

Şizofreni hastalarında deksametazon supresyon testinde anormallikler bildirilmiş olup, yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları, onların birinci derece yakınları ve kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta ve hasta yakınları grubunda serum kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri ise sadece hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Yıldırım ve ark. 2011). Ayrıca bazı çalışmalarda LH/FSH oranında azaldığı ve GnRH, TRH uyarısına prolaktin ve büyüme hormonu artış cevabında azalmanın olduğu gösterilmiştir (Kaplan and Sadock 2004).

#### 2.1.4.9. Şizofreni Gelişiminde Risk Faktörleri

**Tablo.1.Şizofreni Gelişmesinde Risk Faktörleri**

Ailesel Faktörleri	Risk	Çocukluk çağı travmaları öyküsü Aile içi şiddet ve sorunlar yaşamak
Çevresel Faktörleri	Risk	Madde kullanımı öyküsü Yoksulluk Kimyasal patojenlere maruz kalma Açlık
Sosyal Faktörleri	Risk	Sosyal izole olmak Göç öyküsü Dışlanma öyküsü
Nörogelişimsel Faktörleri	Risk	Prenatal enfeksiyon öyküsü Obstetrik komplikasyon öyküsü Doğum mevsimi
Ekonomik Faktörleri	Risk	Sosyo ekonomik durum Gelişmekte olan ülkede yaşama
Diğer Faktörleri	Risk	Cinsiyet

### 2.1.5.Tanı Kriterleri

Şizofreni tanısı klinik görünüm ve tıbbi öyküye dayanmaktadır. Tanı konulma süreci , özel geliştirilmiş tanı kalıpları kullanılarak daha güvenilir hale getirilmiş olup,tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan geçerli tanı ölçütleri için International Classification of Disease (ICD-10) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) tanı ölçütleri geliştirilmiştir.

#### DSM V Şizofreni Tanı Ölçütleri

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

1. Sanrılar.
2. Varsanılar.
3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma).
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.
5. Silik (negatif) belirtiler [duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama (avolisyon)].

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde

sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

### **2.1.6. Tanı ve Klinik Özellikler**

Şizofreni ruhsal davranışsal süreçlerin farklı alanlarını etkileyebilen belirti ve bulgular kümesi olarak ifade edilmiş bir hastalıktır. Şizofreni başlangıcı, klinik görünümü ve seyir özellikleri açısından heterojen özellikler göstermektedir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için hastanın tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, aile ve sosyal geçmişi hakkında ayrıntılı bilgi almak, yakınları ile görüşme yapmak ve ayrıntılı bir ruhsal durum muayenesi yapmak gereklidir (Dinçmen 1984).

#### **2.1.6.1. Klinik Görünüm**

##### **2.1.6.1.1. Düşünce Bozuklukları**

Şizofrenideki düşünce bozuklukları denilince, düşünce içeriği, düşüncenin oluşumu ve çağrışım hızı akla gelmektedir. Formel düşünce bozukluğu, düşünce içeriğinde fakirleşme, çağrışımlarda çözülme ve enkoherans düşünce bozuklukları ile ilgili belirtiler arasındadır (Nicodemus et al, 2008).

Şizofrenide en temel düşünce içeriği bozukluğu sanrılardır. Sanrı; açık kanıtlar olmasına ve düşüncenin doğruluk payı olmamasına karşın, mantıklı tartışma ile değiştirilemeyen kişinin doğru olmayan yoruma karşı yanlış inanışıdır. Düşünce yayılması, düşünce sokulması, düşünce okunması, düşünce çalınması gibi etkilenme sanrılarının yanı sıra kötülük görme (perseküsyon), üstüne alınma (referans), erotamanik, büyüklük, küçüklük, nihilistik, somatik ve bizar nitelikteki sanrılar sık görülür. Şizofreni hastalarında en sık görülen sanrı türü Kötülük görme sanrısıdır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Uluslararası şizofreni pilot çalışmasında (IPSS), şizofreni hastalarının %97'sinde iç görü eksikliğine bağlı olarak düşüncenin bozulduğu gösterilmiştir. IPSS örneğine bakıldığında hastaların % 65'inde sanrılar, %74'ünde varsanılar gösterilmiştir (Davidson and Anda 2004).

#### **2.1.6.1.2. Algı Bozuklukları**

Şizofrenide algı bozuklukları sık görülmektedir. Dikkat çabuk dağılır, çevresindekiler karşı ilgisi azalır, bazende paranoid özelliklere ikincil algıda keskinleşme olabilir. Şizofreni hastalarında en sık görülen algı kusuru varsanılardır. Varsanılar; dış uyaran olmadan gerçek duygusal sürecin algılanması olarak tanımlanır. Şizofrenide özellikle yorum yapan sesler, birbiriyle konuşan sesler, emir veren sesler olmak üzere en sık işitsel varsanılar görülür (Liddle 2000). Bunun yanı sıra görsel, taktil, koku, tat varsanıları diğer varsanı çeşitleridir.

#### **2.1.6.1.3. Duygulanım Bozukluğu**

Şizofrenide duygulanımda sıklıkla azalma ve küntlükten, uygunsuzluktan, yüzeyelleşmeden ve oynaklıktan bahsedilebilir. Şizofreni hastalarında çökkün ya da taşkın duygudurum belirtilerine de rastlanılabilir (Nicodemus et al, 2008).

#### **2.1.6.1.4. Davranış Bozukluğu**

Şizofreni hastalarında ağır ilgisizlik, istekli eğlmenin azlığı (avolisyon) ve toplumdan çekilme görülmektedir. Ağır durgunluk ve ilgisizlikten taşkınlık durumuna kadar değişen motor davranış sorunları görülebilir. Garip yüz ve göz devinimleri (manyerizm), kalıplaşmış, amaçsız hareketler (stereotipi), çevreye karşı hareketlerin tamamen azalması (donakalım, katotoni), katotoni durumunda ekstemite ve bedene



bir şekil verildiğinde uzun süre bu şeklin korunması (balmumu esnekliği) görülebilir. Dürtü kontrol bozukluğu nedeniyle saldırgan davranışlar, amaca yönelik hareketlerde azalma ve bazı hastalarda ağır karşıtçılık (negativizm) şizofreni hastalarında görülen davranış bozukluklarından bazılarıdır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

#### **2.1.6.1.5. Bilişsel Bozukluklar**

Şizofreni hastalarında nöropsikolojik testlerle yapılan araştırmalara dayanarak önemli düzeyde bilişsel bozukluklar olduğu saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında başta dikkat, bellek ve öğrenme, sözel bellek, yürütücü işlevler gibi birçok bilişsel alanda hafif-orta şiddette gerileme mevcuttur (Özgüven 2014).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda D2 reseptörlerine düşük bağlanma ile bilişsel performans ilişkili bulunmuştur (Cervenka et al, 2008).

Antipsikotik ilaçların da kolinerjik sistem gibi bilişsel fonksiyonlar için önem taşıyan nörotransmitterleri etkilediği bilinmektedir (Barak 2009).

#### **2.1.6.1.6.Özkıyım**

İntihar düşüncesi ve davranışı ile psikiyatrik bozukluklar arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Şizofreni hastalarında intihar hızı oranı %10 olarak verilmektedir (Yüksel 2001).

Erkek şizofreni hastalarının ölüm oranı kadınlara oranla daha yüksektir (Öztürk ve Uluşahin 2015). Kendisini öldürmesini söyleyen işitsel varsanımlar, yaşanan ruhsal problemlerden kaçma ihtiyacı, boşluk hissi şizofreni hastalarında intihar riskini tetikleyebilmektedir. İntihar girişimi açısından risk faktörleri; erkek cinsiyette olma, genç olma, eğitim düzeyinin yüksek olması, daha öncede intihar girişiminde bulunmuş olması, yalnız yaşama olarak sıralanabilmektedir (Kaplan and Sadock 1998).

#### **2.1.7.Klinik Gidiş ve Prognoz**

Şizofreninin klasik gidişi alevlenmeler ve düzelme dönemleri şeklindedir. Tanıdan sonraki ilk 5 yıl boyunca izlenen hastalık örüntüsü genellikle hastalığın gidişi

hakkında bilgi verir. Hastalık çoğu zaman gençlik çağında başlar, erkeklerde en sık başlama yaşı 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşları arasındadır. Pozitif belirtiler zamanla azalma eğiliminde iken sosyal yetersizliğe neden olan negatif defisit belirtilerin şiddeti zamanla artabilir (Kaplan and Sadock 2004).

Hastaneye yatarak tedavi edilmiş hastalar sürekli ilaç kullansalar dahi yaklaşık %35-40 oranında ilk yıl içinde ikinci bir atak geçirmektedirler. Depresme (nüks) sayısı arttıkça hastalığın süregenleşme riski artmaktadır (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Yapılan çalışmalarda şizofrenide ilk hastaneye yatıştan sonraki 5-10 yıllık dönemde yaklaşık %10-20'sinde iyiye gidiş gösterilmiştir. Hastaların %50'sinden fazlasında belirtilerde artış, tekrarlayan yatışlar, duygulanım atakları, özkıyım girişimleri ve kötüye gidiş gösterilmiştir. Hastaların %10-20 'si hafif belirtilerle, %40-60' ı ise yaşamı önemli derecede etkileyen bozukluklarla seyretmektedir (Kaplan and Sadock 2004).

Shepherd ve arkadaşlarının yaptıkları 5 yıllık izlem çalışmalarının sonuçlarına göre; hastaların %13'ü tek bir atak geçirip 5 yıl içerisinde bir daha hastalanmamış, %30'unda hastalık, arada tamamen sağlıklı döneme dönen ya da minimal düzeyde bozukluk gösteren ataklarla seyretmiş, hastaların %10'unda ise hastalık ilk ataktan sonra hiçbir zaman tamamen sağlıklı döneme dönmemiştir. Hastaların %47'sinde ise hastalık her seferinde şiddetleri daha da artan belirtilerle giden epizodik bir seyir izlemiştir (Black and Andreasen 2011).

Olumlu prognoz göstergeleri: Hastalık başlangıcının, aniden ve renkli pozitif belirtilerle gelişmesi olumlu prognozu düşündürür. Hastalık öncesinde toplum, iş ve cinsel yaşamındaki iyi uyumu olan hastalarda, prognoz ve sonlanış daha iyidir. Aile ortamının düzenli, sağlıklı oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin olmayışı, duygu dışavurumunun düşük oluşu, prognoza olumlu etki yapabilir. Tedaviye erken dönemde başlanan, düzenli devam eden, aileleri yakın işbirliği kuran ve sürdüren hastalarda, prognozun daha olumlu olduğu görülmektedir (Ceylan ve Çetin 2005, Kaplan and Sadock 2004, Öztürk ve Uluşahin 2015).

Olumsuz prognoz göstergeleri: Hastalığın erken yaşta başlamış olması ve gelişmesi, olumsuz prognoz göstergesidir. Hastalık öncesi kişiliğin şizoid ya da şizotipal oluşu, belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkmış olması, kötü prognoz olasılığını artırır.

Negatif belirtilerin baskın olduğu hastaların tedaviden daha az yararlanmakta olduğu ve prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Ailede kalıtsal yüklülük varlığında ise kronikleşme olasılığını yükseltmektedir. Aile ortamının bozuk oluşu, aile ve toplum içinde denge bozukluğu belirtilerinin ve duygu dışavurumunun yüksek oluşu, prognoza olumsuz etki sağlayabilir (Ceylan ve Çetin 2005, Kaplan and Sadock 2004, Öztürk ve Uluşahin 2015).

### **2.1.8. Tedavi**

Klorpromazinin 1952 yılında piyasaya sürülmesi psikotik hastaların tedavisinde en önemli katkılardan biri olmuştur. Antipsikotikler psikotik belirtilerin dışa vurumunda ve yinleme oranlarında azalma yapmaktadır. İlaçların çok çeşitli özellikleri olmakla birlikte ilaçları birinci derece antipsikotik olarak adlandırılan dopamin reseptör antagonistleri ve ikinci kuşak antipsikotikler olarak bilinen serotonin dopamin antagonistleri olarak sınıflayabiliriz (Kaplan and Sadock 2004).

Şizofreni hastalarında tedaviye uyumsuzluk %25-75 arasındadır. Hastalığın tekrarlamasında büyük risk faktörü olan ilaç uyumsuzluğu, ancak hasta antipsikotik ilaçlar kullanarak kendini zamanla öznel olarak iyi hissederse aşılabılır. Hastalığa ve tedaviye karşı olumsuz tepkiler, EPS yan etkileri gibi istenmeyen sonuçlar ilaç uyumunu bozan potansiyel etkenlerdendir (Lambert et al, 2005).

Lambert ve ark. 2006 yılında yaptığı çalışmada, yeni nesil antipsikotik ilaçlarla yapılan tedavi, birinci kuşak antipsikotiklere göre daha az yan etki gösterdiği için, tedavi uyumunun ve ikinci kuşak antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda tam iyileşme oranının daha yüksek olduğu ve hastaların işlevsel iyileşme düzeyini daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Awad and Voruganti 2004).

Şizofrenide ilaçlarla sağaltım ilk sırada yer almaktadır. Ancak sağaltımın başından itibaren iyi bir hasta-hekim ilişkisinin kurulmasını amaçlayan destekleyici psikoterapinin, hasta ve aileye karşı eğitici yaklaşımların gerekli olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir. Düzenli ilaç kullanan hastalarda bile bir yıl içinde depresyonun ortaya çıkma olasılığı %40 kadardır. İlaç sağaltımı ile birlikte hasta ve aileye yönelik destekleyici psikoterapi alan hastalarda bu oran %20 'ye düşmektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofreni hastalarında psikosoyal tedavilerin ilaç tedavisi ile birlikte tamamlayıcı olarak kullanılması yaşam kalitesini ve işlevselliği olumlu olarak etkilemektedir.

## **2.2. ŞİZOFRENİ VE BİLİŞSEL (KOGNİTİF) İŞLEV BOZUKLUKLARI**

Bilişsel yetiler bilinç, yönelim, bellek, dikkat, algılama, hafıza, bağlantılandırma, kavram oluşturma, dil, zeka, algılama, gerçeği değerlendirme, düşünme, eyleme geçme ve eylem seçimi, problem çözme, duygu tanıma gibi zihinsel süreçleri içermektedir (Öztürk ve Uluşahin 2015).

Şizofreninin karakteristik semptomatolojisinin önemli bir parçası olan bilişsel işlev bozuklukları uzun yıllardır bilinmesine karşın bilişsel işlevlere çok az dikkat edilmiştir (Brenner et al, 1994).

Bleuler'in zamanından beri; bilişsel eksiklikler kronik şizofreni ve diğer yeti yıkımına uğratan psikiyatrik hastalıkların önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Yirminci yüzyılın başlarında, hem Kraepelin, hem de Bleuler, şizofreninin bir "dikkat bozukluğu" olarak tanımlamış, dikkat ve irade bozukluklarının şizofreninin temelini oluşturan özgün klinik bulgular olduğunu belirtmişlerdir (Ceylan ve Çetin 2005).

Kraepelin tarafından demans olarak tanımlanan şizofrenide, erişkinliğin erken döneminde başlayan, ilerleyici olan ve olguların çoğunda entelektüel kötüleşmeye neden olan primer bilişsel bozukluklar olduğu tanımlanmıştır. Kraepelin dikkat, motivasyon, öğrenme, sorun çözme ve diğer bilişsel becerilerde bozukluklar, toplumsal işlev, bağımsız yaşama becerileri ve günümüzde, şizofreni hastalarında işlevsel kapasitede azalmanın bir göstergesi olan özbakım becerilerinde azalma gibi konulara da eşit derecede önem verilmiştir. Kraepelin (1971) şizofrenide iki farklı dikkat alanında sorun olduğunu belirtmiştir. Dikkati "aktif dikkat" ve "pasif dikkat" olarak sınıflandırmıştır. Bu tanımlamalar bugün kullandığımız "sürekli dikkat" (sustained attention) ve "seçici dikkat" (selective attention) tanımlamalarına uymaktadır. Kraepelin'in 100 sene önce tespit ettiği şizofreni hastalarındaki dikkat sorunları modern testlerde aynı şekilde gösterilmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Eugen Bleuler (1950), şizofreni hastalarındaki bilişsel işlev bozukluklarını farklı bir açıdan değerlendirmiştir. Bleuler, şizofreni hastalarındaki belirtileri "temel" ve "yardımcı"

belirtiler olarak iki alt başlık altında incelemiş, temel belirtileri “basit” ve “karmaşık” olmak üzere iki alt tipe ayırmıştır. Basit olanlar çağrışım ve duygulanımda (affect) bozulma ve ambivalans olarak tanımlamıştır. Bunların bir araya gelmesi ile ortaya otizm gibi karmaşık belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bleuler hastalığın temel özelliklerinden birisi olan düşünceler arasındaki çağrışımların bozulması olduğunu belirtmiş ve buna “bağlantı iplerinin gevşemesi” demiştir. Bleuler, kritik bilişsel süreçlerdeki bozuklukların hastalığıdaki temel sorun olduğuna, bunun da ben bütünlüğünün bozulması yani benin bölünmesi olduğunu düşünmekteydi. Bu sebeple, bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) dikkat çekerek “schizofrenia” yani “zihin bölünmesi/yarılması” adını önermiştir. Bleuler temel belirtilerin hastalık boyunca devam ettiğini oysaki yardımcı belirtiler olan varsanılar, sanrılar, davranış ve konuşma anormalliklerinin sadece hastalığın alevlendiği dönemlerde belirgin hale geldiğini belirtmiştir (Ceylan ve Çetin 2005, Brenner et al. 1994, Brenner et al. 1994 ).

1945 yılında Rappaport ve arkadaşları tarafından ‘Psikolojik Tanısal Testler’ başlıklı iki ciltlik bir çalışmanın yayınlanması bu alanda atılan ilk modern adım olmuştur. Bu çalışmada Rappaport, kronik şizofreni hastalarını tanımlarken, yeni bilgiler öğrenme, soyutlama yetisi ve zihinsel işlevlerin daha ayrıntılı etkinliklerinde güçlük yaşamalarının yanı sıra, bu hastaların en büyük yetersizliklerinin yargılama, dikkat, yoğunlaşma, planlama yetisi ve ön görebilme yetisi ile ilgili olduğunu bildirmiştir. Psikanalitik olarak yorumlanmış olan bu bulgular, bugünün verileri ile de uyumludur (Kaplan and Sadock 2004).

### **2.2.1. Bilişsel Bozuklukların Şizofrenideki Yeri ve Klinik Belirtilerle İlişkisi**

1990’lı yıllarda şizofrenide, pozitif ve negatif semptomlar dışında üçüncü bir semptom kümesi olarak bilişsel bozukluklar tanımlanmıştır. Bilişsel bozulma olarak adlandırılan bu semptom kümesinde; özellikle dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerinde (problem çözme, planlama, organize etme) bozulma vardır.

Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal işlem belleği, sözel akıcılık alanlarında olmuştur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortikoserebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir

etkilenme ile ilişkili olabilir. Bilişsel ve görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle prefrontal korteks, talamus ve serebellumun şizofreni hastalarında etkilenen bölgeler oldukları gösterilmiştir (Saka ve Atbaşoğlu 2007).

Bilişsel bozulmanın ilk epizod şizofreni hastalarında da gösterilmesi (Gopal and Variend 2005, Addington and Addington 2002, Bilderet al. 1992) hastalık belirtilerinin başlamadığı premorbid dönemden beri bulunması (Jones et al. 1994) ve hastalık belirtilerinin görünmediği aile bireylerinde olması (McIntosh et al, 2005) hastalıkla ilgili patofizyoloji çalışmalarının önemli bir kısmını bilişsel alana yönlendirmiştir.

Bilişsel bozukluklar premorbid dönemde başlayarak hastalığın seyri boyunca devam etmektedir. Genel olarak bilişsel bozukluk zaman içinde büyük ölçüde değişim göstermeyen ve hastalığın diğer belirtilerinden daha önce belli bir düzeyde var olan değişmez bir özelliktir. Jones ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ileriki dönemde şizofreni gelişecek olan çocuklarda sözel ve sözel olmayan zeka puanlarının daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Jones et al. 1994). Biyolojik ebeveynleri şizofreni olan yüksek risk grubundaki çocuklarda yapılan çalışmalarda, dikkat defisitleri saptanan çocukların, ileride şizofreni gelişmesi riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Cornblatt and Erlenmeyer-Kimling 1985).

Birçok çalışma şizofreni hastalarının görsel ve işitsel bilgi işleme, sözel beceriler ve çalışma belleğini ölçen testlerde ayırt ettirici düzeyde defisitler gösterdiklerini saptamıştır (Harvey and Sharma 2002). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının entelektüel işlevleri ölçen testlere göre bellek işlevlerini ölçen testlerde daha düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (Gold et al, 1992). Hastalık öncesi dönemle IQ puanları benzer olan hastalarda soyutlama ve problem çözme alanlarında belirgin bilişsel defisitler saptanmıştır (Harvey and Sharma 2002). Psikozu olan kişilerde nöropsikolojik defisitler tüm disfonksiyon aşamalarında bulunmakla birlikte ve tedaviye yanıtı etkileyen rezidüel belirtilerden biridir (Green 1996).

Şizofreni hastalarında, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde %70 oranında bozukluklar olduğu görülmektedir. Aynı zamanda vijilans, motor hız, sözel akıcılık, gelen ilgili uyarıyı seçmek ve ilgisiz uyarıyı filtre etme mekanizması, soyut

düşünme becerisi, öğrenme, kavramlaştırma, organize etme, planlama gibi diğer bilişsel işlevlerde de bozukluklar izlenmektedir. Bilişsel bozuklukların hastalığın başından beri var olması, ilaçlar, hastanın yaşı ve pozitif belirtilerden bağımsız olarak devam etmesi, bu hastalardaki temel bozukluğun bilişsel belirtiler olabileceği görüşüne neden olmaktadır (Aleman et al, 1999).

Şizofrenide bilişsel bozulmanın klinik belirtilerle ilişkisine bakıldığında farklı belirti örüntülerinin farklı bilişsel işlev bozulmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi araştıran çalışmalarda negatif belirtilerin daha çok görsel-motor veya görsel-uzamsal bozukluklarla birlikte olduğu, pozitif belirtilerinse daha kötü sözel bellekle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Addington et al. 1991). Ancak belirti örüntüleri ile bilişsel işlev bozuklukları arasında bir farklılık saptanmayan sonuçlar da bildirilmiştir (Franke et al. 1992, Joyce et al. 2002).

Yapılan çalışmalarda Şizofreni hastalarının alt grupları bilişsel işlev bozukluğu yönünden karşılaştırılmıştır ve özellikle paranoid şizofrenili hastaların diğer şizofreni tiplerine göre daha az bilişsel bozulma gösterdikleri bildirilmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Bazı çalışmalar kognitif bozukluğun yaşla ilişkisini incelendiğinde yaş ilerledikçe bilişsel işlev bozukluğun sabitleştiğini ayrıca bu bozukluklarda daha fazla anormal bir artış olmadığını göstermiştir (Nelson et al, 1990).

Şizofreninin negatif ve pozitif belirtileri ile bilişsel defisitler arasındaki ilişkiye bakıldığında, farklı şizofreni gruplarında (ilk epizod, yaşlı, kronik) tekrarlayan çalışmalarda şizofreninin pozitif belirtileri ve bilişsel defisitler arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olduğu saptanmıştır (Braff and Butler 1991) Negatif belirtiler ile bilişsel defisit arasındaki ilişki ise daha güçlü olarak bulunmuştur (Addington 2000, Hughes et al. 2003).

Antipsikotik tedavinin bilişsel işlevlerdeki bozuklukların nedeni olduğu düşünceside yaygındır. Ampirik literatür göstermektedir ki aslında tipik antipsikotik ilaçların şizofrenideki önemli bilişsel işlevlerinin çoğu üzerinde etki göstermemektedir (Blyler and Gold 2000). Dikkat ölçümlerinin kısıtlı bir alt grubu, tipik antipsikotik tedavi ile düzelme saptanmıştır (Harvey and Keefe 2001). Antipsikotik tedavinin bilişsel işlevlerdeki bozulmadan sorumlu olmadığını gösteren tarihsel bir gerçek de,

şizofrenide bilişsel bozuklukların antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmasından öncede yaygın bir şekilde tanımlanmış olmasıdır. Kısa süreli (1-2 yıl) antipsikotik ilaç alan ve hayatında hiç ilaç almamış hastaları karşılaştıran çalışmalarda bilişsel testlerdeki performansları açısından fark olmadığı gösterilmiştir (Saykin ve ark. 1994). Yapılan çalışmalar kötü bilişsel performansın antipsikotik tedavisinin sonucu olmadığını ayrıca, hastaların yıllarca tedavi edildikten sonra da performanslarının belirgin şekilde düzelmediğini göstermektedir (Gopal and Variend 2005).

Şizofreni hastalarının sosyal ilişkilerinde ve diğer günlük yaşam deneyimlerinde bilişsel bozukluklar merkezi bir rol oynamaktadır (Bellack et al, 1999). Çünkü bu alandaki problemler hastalarda yeti yitimine, yaşam kalitesinde bozulmaya, çalışma ve sosyal alanlarda işlev bozukluklarına ve klinikte kötü sonuçlara sebep olmaktadır. Aynı şekilde bilişsel yetersizliğin, şizofrenideki sosyal beceri eğitimi, iş terapisi, aile psiko-eğitimi, bilişsel davranışçı terapi, bireysel psikoterapi gibi psikososyal tedavi yöntemlerinin başarısında etkilediği gösterilmiştir (Aleman et al, 1999). Bu nedenle bilişsel bozuklukların iyileştirilmesi, şizofrenideki en önemli tedavi amaçlarından biri olmalıdır (Twamley et al, 2003).

### **2.2.2.Bilişsel Bozuklukların Şizofreni Kliniğindeki Yaygınlığı**

Şizofreni hastalarında yaygın olarak bulunan bilişsel işlev bozukluğunun, hastaların %75'inden fazlasını etkilediği düşünülmektedir. Psikiyatri servislerindeki şizofreni hastalarının % 85'i bir ya da daha fazla bilişsel alanda normalin altında performans gösterdiği bu oranın normal popülasyonda sadece % 5 olduğu bulunmuştur (Harvey and Serper 1999). Hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların % 27'sinin, sağlıklı kontrollerin ise % 85'inin bilişsel yetenekleri normal sınırlarda saptanmıştır (Palmer et al, 1997).

Goldberg ve arkadaşları, şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizleri ile yaptıkları 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 seviyede bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, eğitim ve sosyoekonomik düzey gibi



tüm faktörlerin tamamen kontrol altında olduğu bu çalışma şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun yaygınlığını göstermesi bakımından önemlidir (Lieberman et al, 2006).

Remisyonda sayılan ve psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında sanrı ve varsanların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozuklukların %85 oranında olması bilişsel bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli belirti kümesinden biri olduğunu göstermektedir (Palmer et al. 1997, Çakır 2008).

Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluklar gerek sosyal gerekse mesleki alanlarda yaşam kalitesini olumsuz yönde önemli derecede etkilemekte ve hastalığın uzun süreli gidişinde en iyi öngörücü kabul edilmektedir (Karakas ve ark. 2008).

### **2.2.3. Bilişsel Bozuklukların Nörogörüntüleme İzdüşümleri**

Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklarla birlikte bazı anatomik değişikliklerde saptanmış, bu paralel bulguları lokalize edip, patofizyolojiyi aydınlatmak ve etiyolojik hipotezleri ispatlamak için çok sayıda araştırma yapılmış ve hala da yapılmaktadır. Nörogörüntüleme yöntemleri ile şizofreni hastalığında beyindeki bazı yapısal değişiklikler gösterilmiştir. Psikozun erken evrelerinde Magnetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging (MRI) çalışmaları göstermiştir ki yapısal değişiklikler şizofreni başlangıcından önce de görülebilir ve psikozun erken göstergesi olabilir. Ventrikül hacim büyümesi, kortikal atrofi MRI ile gösterilmiştir (Yıldız 2009).

Şizofrenide beynin fonksiyonlarının görünür hale gelmesini sağlayan üç yöntem vardır: Positron Emission Tomography (PET), Single Photon Emission Tomography (SPECT veya SPET) ve functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) (Yıldız 2009).

Son yıllarda psikiyatrik nörogörüntüleme en önemli gelişme fMRI'nin buluşudur. Bu teknik PET ve SPECT'e göre üstündür ve bilişsel işlevi çok kesin nöroanatomik yapılara bağlayan haritalamaya izin verebilmekte ve böylece şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklarda anormal olabilen yapılar ve işlevsel ağları görüntülemeyi sağlamaya yardım edebilmektedir. Ayrıca noninvazif ve güvenli bir tekniktir.

Dinlenme anında yapılan ölçümlerde şizofrenide frontal bölge kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma olduğu gösterilmiş bu azalmanın, özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda daha belirgin olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda deneklere üst düzey bilişsel işlevlerinin kullanımını gerektiren bir test uygulanmış, işlem anında yapılan ölçümlerde kontrol grubunda test işlemi sırasında frontal bölge akımında belirgin bir artış olurken, aynı artışın şizofreni hastalarında ortaya çıkmadığını gösterilmiştir. İşlem anında yapılan ölçümlerde, frontal bölge kan akımı ve glukoz metabolizması şizofreni hastalarında düşük olarak bulunmuştur; bu bulgularda şizofrenide frontal lob yetmezliği (hipofrontalite) olduğu görüşünü desteklemektedir (Köroğlu ve Güleç 2007).

Şizofrenide görülen yürütücü işlev bozuklukları hastalıkta prefrontal korteksin temel rolüne işaret ederken, bellek işlevlerindeki bozukluklar ise temporal-hipokampal işlev kaybını olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda frontal lobtaki gri madde hacminin bilişsel işlevlerle ilişkili, ak madde hacminin ise çalışma belleği ilişkili olduğu saptanmıştır. Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin toplamı ile de davranış kontrolü konusunda özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevlerin bozulduğu düşünülmektedir. Orbitofrontal kortekste bulunan girus rektusun (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 bulunmuştur. Motor fonksiyon bozuklukları da bu bölgedeki defisitlerle ilişkili olup, şizofrenide kognitif dismetri gibi bağlantı bozukluğu teorilerini desteklemektedir (Harvey and Sharma 2002, Saka ve Atbaşoğlu 2007, Nelson et al. 1990).

Temporal lob, işitsel ve görsel bilişsel işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge diğer temporal lob alt bölgeleri ile birlikte öğrenme ve hatırlama işlevlerinde görevlidir. Sol temporal lob hacmi, özellikle sözel bellek ile ilişkili bulunmuş iken, sağ temporal lob hacminin ise sözel olmayan bellek ile doğrusal ilişkisi saptanmıştır. Temporal lob ve komşu hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala hacimlerinin şizofrenide değişikliğe uğradığı ve bununda kognitif bozulmayla ilişkili olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Kognitif fonksiyonlarla direk ilişkili olmasa da sol anterior superior temporal girus hacminin pozitif

belirtilerin şiddeti ile ters orantılı olduğunu, sağ posterior superior temporal girusun ise negatif semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Posterior superior temporal girusun Wernicke alanını kuşatması, semantik işlev, dil ve yorumlama ile ilişkisini açıklamakla birlikte bu bölge hacmi ile sözel bellek, kelime akıcılığı ile ilişkilendirilmektedir.

Hipokampusunun ise bellek fonksiyonları üzerinde kritik görevi birçok çalışmada gösterilmiş olup, hipokampusun azalmış hacmi ile bozulmuş sözel ve spasyel bellek ilişkisi gösterilmiştir. Hipokampusun frontal lobla olan ilişkisi nedeniyle, hipokampus hacminin IQ, yürütücü işlevler yanı sıra motor işlevlerle de ilişkisi vardır.

Parahipokampal bölge hacmi bir çok çalışmada, semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zeka ile ilişkili bulunmuştur. Amigdala hacmindeki azalma ise şizofrenide emosyonel öğrenme ve diğer emosyonel anormalliklerle ilişkili olarak bulunmuştur. Şizofrenide amigdaladaki hacim azalmasının bilateral olduğu gösterilmiş, özellikle sağ amigdala hacim azalmasının emosyonel öğrenme bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Çakır 2008).

Bazal ganglion ve ilişkili yapılar ilgili ilgili saptanan bulgular ise; striatum (kaudat nükleus, putamen ve nükleus akumbens) ve bazal gangliyonun talamokortikal döngü aracılığı ile bilişsel ve motor işlevlerde önemli rol aldığı şeklindedir. Talamik nükleus lezyonlarında, nöropsikolojik bozulmalar saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada ilk epizod hastalarında yürütücü işlev bozuklukları ve azalmış talamus hacmi bağlantısı gösterilmiş, şizofrenide talamus hacmi-bilişsel işlev ilişkisini bize göstermiştir.

Şizofreni hastalarındaki oksipital ve paryetal lob hacimleri ile kognitif işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları net değildir.

Serebellum, kortikoserebellar-talamik-kortikal döngüye katılarak pek çok kognitif işlevin koordinasyonu ve şizofrenide kognitif dismetri modelinde patofizyolojiden birincil sorumludur.

Üçüncü ventrikülde meydana gelen genişleme ile dikkat/ konsantrasyon ve frontal yürütücü işlevlerde kötü performans ilişkilidir. Bu duruma talamus gibi komşu

yapıların katkısı ve kortiko-striatal-talamo-kortikal ile kortiko-serebellar-talamo-kortikal döngülerde olabilecek bozukluklarında etkisi olabilir (Çakır 2008).

#### **2.2.4. Şizofrenide En Sık Etkilenen Bilişsel Fonksiyonlar**

Şizofrenide bilişsel işlevler hakkındaki çalışmalar hakkında merak edilen bir nokta, şizofreni hastalarının tüm testlerde aynı derecede kötü performans mı gösterdiği, yani global bir entellektüel bozukluk mu olduğu, yoksa bir veya daha fazla kritik işlev alanında mı bozukluk gösterdikleridir (68). Bu tartışma halen kesin sonuca ulaşmamakla birlikte, bazı araştırmacılar, şizofrenideki temel bozukluğun, tüm beceri alanlarında yaygın bir bozukluk olduğunu düşünmektedir. Başka araştırmacılar ise bellek, dikkat ve problem çözme gibi alanlarda daha spesifik bir bozukluk olduğunu ve bunun genel düşük performanstan ayrı olduğunu belirtmektedir. Daha özgül olarak dikkat, yürütücü işlevler ya da bellek düzeylerinde bozuklukların olduğunu yorumlayan çalışmalar vardır (Harvey and Sharma 2002, Andreasen and Black 2001).

Şizofrenide bilişsel sistemlerdeki bozuklukların derecesi incelendiğinde ise genel zekâ katsayısında ve bazı algısal görevlerde hafif düzeyde bozulma görülürken dikkat dağınıklığı, gecikmeli hatırlama ve çalışma belleğinde orta düzeyde bozulma ve yürütücü bir işlev olan bilgiyi kullanabilme yeteneğinde ise şiddetli bozukluklar görüldüğü bildirilmektedir (Işık 2006).

##### **2.2.4.1. Genel Zeka**

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının zeka puanlarının genel popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda ilk atakta ve hastalık öncesinde düşük IQ puanları saptandığı bilinirken, bazı hastalarda tanı konulduktan sonra IQ puanlarında düşme olduğu gösterilmiştir (Seidman et al, 2006).

Genel olarak şizofreni hastalarının tümünde, çoğu kognitif alanda performans puanları normalin 1-3 standart deviasyon altına düşmüştür (Saykin et al. 1991) Şizofreni hastalarında ortalama IQ normal değerlerin alt sınırına yakın olarak bulunurken özellikle çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat, bellek gibi diğer kognitif alanlarda bozulma daha da belirgin olduğu gösterilmiştir (Gold et al, 1992).

Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluklarının spesifik grupları ; (Nasrallah and Smeltzer 2002):

- 1.Devamlı dikkat, dikkati sürdürme, dikkati odaklamanın olmaması
- 2.Bellek (tanıma, geri çağırma, sözel ve görsel bilgiyi kaydedememe)
- 3.Çalışma belleği (bilişsel olarak işlenen bilgilerin geçici saklanması)
- 4.Yürütücü işlevler (karmaşık, amaca yönelik davranışlar için gerekli bilişsel işlevler, çevresel değişikliklere ve ihtiyaçlara göre adaptasyon, beklenti, amaç seçimi, alternatifleri göz önünde bulundurma, planlama, esneklik, kendini izleme ve kendinin farkındalığı)
- 5.Dil (sintaktik karmaşıklık, sözel akıcılık)

#### **2.2.4.2. Dikkat**

Dikkat, kişinin çevrede ilgili uyanları tanımasını (detection), bu uyarana odaklanmasını (selective attention), işlendiği sürece dikkatini uyarın üzerinde sürdürmesini (sustained attention) mümkün kılan ve daha ileri düzey işlemler için uyarının transferine izin veren, işlemlerin bütünü olarak tanımlanmaktadır (Harvey and Sharma 2002, Saka ve Atbaşoğlu 2007). Yaşam alanımız içinde yaptığımız davranışlarımız dikkat ile doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle dikkat, bilgi işleme süreçleri açısından kritik öneme sahip bir süreçtir (Soysal ve ark. 2008).

Dikkat bozuklukları şizofreni hastalarında ilk tanımlanmış olan bilişsel bozukluklar arasındadır. Dikkat, diğer bilişsel işlevleride etkileyebileceği için önemli bir alandır.

Seçici dikkat (selective attention) dendiğinde, dikkatin diğer çevresel uyanları yok sayarak, bazı uyanlara odaklanma becerisidir. Dikkati sürdürme (sustained attention) veya vijilans ise hedef olan ve hedef olmayan uyanı ayırt ederken dikkati odaklama ve sürdürebilme işlevi olarak tanımlanabilmektedir. Özellikle vijilans bozukluğu şizofreni araştırmalarında çok sık bildirilen bir bulgudur. Vijilans bozukluğunun şizofreniye özgü olduğu, şizofrenide hem ataklar sırasında ve hemde ataklar yatıştıktan sonra belirginken örneğin bipolar bozuklukta daha çok ataklar sırasında ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Vijilans bozukluğu sosyal problem çözme ve sosyal yetilerin kazanılması ile de ilişkili olması nedeniyle önemlidir. Sonuç

olarak sosyal eksiklikler, toplumsal roller ve beceri kazanmada sorunlara yol açar (Saka ve Atbaşıoğlu 2007).

Tedavi almamış ilk atak hastalarında ve şizofreni hastalarının yakınlarında da dikkat ve bilgi işleme bozuklukları saptanabilmektedir. Ayrıca dikkat bozuklukları ve bilgi işlemedeki bozukluklar diğer bilişsel bozukluklara kıyasla negatif belirtilerden ziyade pozitif belirtiler ve formal düşünce bozuklukları ile daha yakın ilişkilidir (Harvey and Sharma 2002, Saka ve Atbaşıoğlu 2007).

Bilişsel işlevin diğer birçok yönünden farklı olarak dikkat bozuklukları, güçlü duyarlılık belirteci adaydır (Nuechterlein et al. 1984, Nuechterlein et al. 1986).

#### **2.2.4.3.Bellek**

Bellek, bireyin bir olay ve ya tecrübeye ait bilgiyi kaydettiği, depoladığı ve geri çağırđıđı karmaşık bir sistem olarak tanımlanmaktadır (Lezak et al, 2004).

Bellek işlevlerinin temporal ve hipokampal bölgelerin işlevselliği ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (Mohamed et al, 1999).

Belleği “implicit “ve “eksplicit“olarak iki forma ayırabiliriz."EksPLICIT belleği daha çok bilinçli olarak hatırladığımız kaydedilen olaylar veya zihin süreçleri olarak tanımlayabiliriz.“Implicit“ bellek ise bilinç dışında gerçekleşmektedir. Eksplicit bellek içinde yer alan semantik bellek ise kelimelerin kendisinin ve anlamının depolanmış olduğu alandır. Ayrıca bu kelimelerin nesnelere ilişki kurulması görevinde üstlenmiştir (Ceylan ve Çetin 2005).

Semantik bellek temporal lob yapıları ile ilişkilidir ve şizofrenide semantik bellek sorunlarının büyük bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda semantik bellekteki sorunların formel düşünce bozukluğu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Goldberg et al, 1998).

Şizofrenide en ağır bozukluk gösteren bilişsel alanlardan biri bellektir. Okunan hikaye veya kelime listesini şizofreni hastaları sağlıklı kişilerden daha az öğrenirler (Saykin et al, 1991). Sağlıklı kişilere göre, hatırlamayı kolaylaştırmak için kullanılan bilginin anlamsal yapısını (semantic structure of information) şizofrenide daha az kullanılmaktadır. Farklı anlamsal kategorilerden (hayvanlar, meyveler) oluşun kelime

listesini sağlıklı kişiler kümeler halinde söylerken, şizofreni hastaları bilgileri küme halinde hatırlama eğilimi göstermezler. Bazı araştırmacılara göre, anlamsal yapı (semantic structure) anomalileri şizofreninin en önemli özelliklerinden biridir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında, daha önce kendilerine okunan bilgileri ipucu veya herhangi bir yardım olmadan tekrarlamaları istendiğinde (serbest hatırlama) daha az bilgi hatırladıkları gözlenmiştir (Harvey and Sharma 2002).

Şizofreni hastalığının kronik seyir göstermesi bellek bozuklukları ile daha güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir. Yapılan çalışmalarda daha şiddetli bellek bozuklukları olan hastaların, kronik hastalık seyri göstermeye ve tedaviye dirençli olmaya daha eğilimli olduğunu göstermiştir (Harvey et al, 1998).

70 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta analizde, şizofreni tanısı almış olan hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında bellek işlevlerinde anlamlı derecede bozukluk olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının bellek işlevlerinde sağlıklı bireylere göre 1 standart sapmadan daha fazla oranda düşük performans gösterdiği bulunmuştur (Saka ve Atbaşoğlu 2007).

Şizofreni hastalarında sözel öğrenme ve bellekteki bozukluklar sosyal, mesleki işlevselliğin önemli belirleyicilerindedir ve günlük aktiviteler, problem çözme yetisi arasında yakın ilişki bulunmaktadır (Saka ve Atbaşoğlu 2007).

#### **2.2.4.4. Çalışma Belleği (Working Memory)**

Şizofrenide üzerinde durulan en fazla bellek alt tiplerinden bir tanesi çalışma belleğidir. Bilginin algısal, bilişsel ve duygusal yönleriyle geçici olarak zihinde tutulabilmesini ve bu şekilde davranışın yönlendirilebilmesini sağlamaktadır. Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevi olup; kapasitesi oldukça sınırlıdır ve ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir, adaptif amaçla bilgi hemen işlenir (Nelson et al, 1990). Yakın (immediate) ya da “kısa süreli bellek” olarak da adlandırılan çalışma belleği, gerek duyulduğunda bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli depolama için işleme sokmak üzere transfer edildiği veya atıldığı işlemlerin toplamıdır.

Çalışan bellekte bilgiler işleme konulur ve kısa bir süre sonra unutulur. Yapılan çalışmalarda çalışma belleği kullandığı sırasında prefrontal kortekste bir grup

nöronun devamlı surette ateşlendiği, çalışma belleğinde tutulan bilgiye gereksinim kalmadığında ateşlenmiş olan nöronların söndüğü görülmektedir. Yürütücü işlevlerin yerine getirilmesi için çok sayıda bilginin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle çalışma belleği yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi konusunda son derece önemlidir (Harvey and Sharma 2002).

Çalışma belleği fonksiyonlarından her birinin, kısa süre önce saptanan uzamsal yerleşimin hatırlanmasından adaptif unutmaya kadar, şizofrenide bozuk olduğunu düşünmek için nedenler vardır. Çalışma belleği fonksiyonlarının her birinin önemli işlevi vardır, dolayısıyla çalışma belleği bozuklukları şizofrenideki en önemli bilişsel bozukluklardan biridir. Gerek uzamsal gerekse sözel çalışma belleği testlerinde şizofreni hastalarında, sağlıklı deneklere göre performans düşüklüğü bulunmuştur (Harvey and Sharma 2002).

#### **2.2.4.5.Yürütücü İşlevler**

"Yürütücü İşlevler" (executive functions) dendiğinde davranışın daha kompleks ve üzerinde düşünmeyi gerektiren yönlerini kapsamaktadır. Frontal lob tarafından denetlenen yönetici işlevler akıl yürütme (reasoning), problem çözüme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (inhibition) yapabilme gibi işlevleri içermektedir (Solso et al, 1995). Ayrıntılı olarak ele alınacak olursa yönetici işlevler karmaşık arama stratejileri başlatma, stratejileri uygulamaya koyma, bilgileri düzenleme, koordine etme, yorumlama, geliştirme, zamanda ve mekânda düzenleme, zamansal tahminler yapma ve koşula bağımlı düşünmeyi içerir. Özetle yönetici işlevler dendiğinde zihinsel faaliyetleri başlatma yönlendirme ve sürdürürme ile ilişkilidir (Karakaş ve ark. 2003).

Prefrontal korteks dikkat ve çalışma belleğini kullanarak davranışın ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Çalışmalarda prefrontal kortikal lezyonu olan bireylerin yargılama, karar verme ve planlama becerilerinde azalma olduğu saptanmıştır (Goldman et al, 1996). Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar çalışma belleği bozukluğu gibi şizofreninin temel bozukluklarından biri olarak tanımlanmaktadır (Barch et al, 2003).



Şizofrenide yürütücü işlevlere ilişkin testlerde performans bozukluğu olduğu birçok çalışmada bulunmuştur (Liddle and Morris 1991). Bu amaçla uygulanan WKET, Stroop Testi, Halstead Kategori Testi ve Hanoi Kulesi Testi ile kelime ve şekil akıcılığı görevlerinde şizofreni hastalarının düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (Karakaş ve Aydın 1999). Şizofrenideki bilişsel bozukluk hastalığın ilk atağından itibaren bulunup, hastalığın kronik evrelerine kadar devam etmektedir. Litaratürde yürütücü işlevlerin hastalık başlangıcında da bozuk olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır.

Joyce ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ilk epizod psikotik sırasındaki şizofreni hastalarıyla kronik hastalar yürütücü işlevler açısından karşılaştırılmış ve İlk epizod hastalarının kontrol grubuna kıyasla yanıt vermeye başlama sürelerinin daha kısa olduğu fakat yanıtlama sürelerinin aynı olduğu saptanmıştır. Kronik hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yanıtlamaya başlarken düşünme süreleri aynı bulunmuş fakat sonraki adımı hesaplarken daha yavaş düşündükleri, saptanmıştır. Joyce ve arkadaşları patofizyolojik süreçlerin prefrontal korteksteki yürütücü işlevlerdeki bozuklukları ile ilişkili olduğunu ve zamanla daha da kötüleştiğini ileri sürmüşlerdir (Joyce et al, 2002).

Ağır yürütücü işlev bozukluğu gösteren hastaların içgörü eksikliği gösterme ve hastalıklarının farkında olmama olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalar hastalığın farkında olmamanın spesifik olarak yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Young et al, 1993).

## **2.3.ŞİZOFRENİDE SOSYAL BİLİŞ ( KOGNİSYON)**

### **2.3.1. Şizofrenide Sosyal Biliş Kavramı ve Bozuklukları**

Sosyal biliş basit tanımı ile kişinin, sosyal dünya içinde kendisinin ve diğerlerinin nasıl düşündüğü ile ilgilenen sosyal psikolojinin alt dallarından biridir. Bu terminoloji 1960'lı ve 1970'li yıllarda "bilişsel devrim" olarak adlandırılan dönemde sosyal psikoloji ile birlikte anılmaya başlanmıştır. Sosyal biliş, insanların sosyal ortamlarda zihinlerinde işledikleri süreçleri geniş bir teorik perspektifte incelemektedir. Sosyal biliş kapsamı içine; kişisel algı, kendisi ve diğerleri ile ilgili atıfları, sosyal yargılaması ve karar verme süreçleri gibi alanları içerir (Bandura 1989).

Şizofrenide sosyal biliş alanında yapılan çalışmalar incelendiğinde 3 ana başlık altında incelendiği görülmektedir.

1. Emosyon algılama-Yüz tanımlama
2. Zihin teorisi
3. Atıf biçimi

### **2.3.1.1. Emosyon Algılama-Yüz Tanıma**

İnsanlarda ve hayvanlarda iletişimin öncül kaynaklarından biri yüz ifadeleridir. Duygular genellikle yüz ifadelerine yansıyan süreçlerdir. Nöronal mekanizmalar başka insanların duygularının doğrudan anlaşılmasına olanak veren bir aynalama sistemini oluşturur. Ayna nöronlar başkalarının duygu ifadelerinin zihinsel temsil ve taklidini gerçekleştirerek onların duygularının tanınması görevini yürütür. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda yüz tanımlama ile ilgili bazı alanlarda kayıplar olduğu saptanmıştır (Gallese 2003).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının hem yüzde ifade edilen duyguyu tanımlamakta, hem ayırt etmekte sağlıklı kontrollere göre güçlük çektiği saptanmıştır (Combs et al. 2004, Couture et al. 2006, Horan and Blanchard 2003). Ayrıca bu kayıpların diğer psikiyatrik bozukluklarda görülen kayba kıyasla daha belirgin olduğu belirtilmiştir.

Kohler ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde şizofreni hastalarının duygu algılama görevlerinde sağlıklı kişilere göre ciddi anlamda daha başarısız olduklarını saptanmış olup bu kusurun şizofreninin her evresinde görülebildiği bulunmuştur (Kohler et al. 2010). Şizofreninin erken evrelerindeki hastalarda, risk grubundaki kişilerde ve şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında da duygu algılama kusurları olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Eack et al. 2010, Penn et al. 2008).

Yapılan çalışmalarda duygu algılamada en belirgin kaybın özellikle negatif emosyonları tanımlamakta yaşandığı görülmektedir. Ayrıca tüm bu kayıpların hastalığın remisyon dönemlerinde de devam ettiği saptanmıştır. Şizofreni hastalığına sahip bireylerin emosyonları algılama konusunda “satır aralarını okumak” yani bir

sosyal durumdaki delillerden sonuca gitme konusunda eksiklik söz konusu iken, sosyal durumlarda somut sonuçlara ulaşabilmek konusunda görece başarılı olabildiği saptanmıştır. Bu kusur sosyal bilişin işlem basamaklarında bozulmaya neden olarak yüzde tanımlanan duygunun yanlış yorumlanmasına sebep olabilir. Ayrıca tüm bu bozuklukların hastalığın henüz başlangıç dönemlerinde dahi bulunduğu saptanmıştır (Penn et al. 2000, Penn and Combs 2000, Pincham et al. 2007, Pincham et al. 2005, Russel et al. 2008).

### **2.3.1.2.Zihin Kuramı**

Şizofreni hastalarında sosyal bilişin bir diğer alt basamağı ise zihin kuramıdır (Theory of mind). Zihin kuramı dendiğinde (ZK), kişinin kendisinin dışındaki kişilerin kendininkinden farklı bir zihne sahip olduğunu fark edebilme, kendisinin veya ötekilerin niyet, inanç, istek ve bilgisini anlayabilme ve zihinsel olarak bunları temsil edebilme yetisi için geliştirilmiş olan bir kuramdır. İnsanlar 3-4 yaşından itibaren en basit zihin kuramı yetenekleri kazanmaya başlarlar, fakat zihin kuramının gelişiminin tamamlanması 11- 12 yaşlarına kadar sürebilir. Zihin kuramı ile ilişkili temel nöroanatomik bölge prefrontal kortektir. Ayrıca bu bölge ile inferior parital lob, superior temporal sulkus ve limbik-paralimbik bölgeler arasındaki bağlantılar da önemlidir. Yaygın gelişimsel bozukluklar başta (Otizm ve Asperger sendromu) olmak üzere, frontal bölge hasarları, demans, şizofreni, kişilik bozuklukları gibi psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların klinik görünümünde zihin kuramı patolojilerinin önemli olabileceği gösterilmiştir. Şizofreni hastalarındaki "davranışsal bulgular"; edilgenlik fenomeni, dezorganize davranışlar ve paranoid sanrılar ile zihin kuramı patolojileri arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin düzeyde zihin kuramı bozuklukları olduğu göstermektedir. Ayrıca bu bozuklukların, şizofrenide görülen genel bilişsel bozukluklardan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Remisyon döneminde hastalık şiddetinin azalmasına rağmen bu bozuklukların devam etmesi ve psikotik belirti olmayan 1. derecede akrabalarda da gözlenmesi, şizofrenide zihin kuramı patolojilerinin hastalık döneminden bağımsız, süreğenlik gösteren bir özellik olduğunu düşündürmektedir (Brune 2005a, 2005b, Corcoran et al. 1995, Lysaker et al. 2010, Frith and Corcoran 1996, Russell et al. 2000).

Sprongve arkadaşlarının (2007) şizofrenide ZK bozukluğuna ilişkin yaptığı metaanaliz çalışmasında, şizofreni hastalarıyla yapılmış 29 çalışma alınmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, şizofreni hastalarında çok belirgin olarak ZK bozukluğu bulunduğu (Cohen D=1.25), bu etki boyutunun şizofrenideki diğer bilişsel işlev bozuklukları için yapılan metaanalizlerle karşılaştırıldığında çok belirgin olduğu dşunlmektedir. Ancak yapılan çalışmalar arasında çok belirgin heterojenite olması çalışmanın zayıf tarafı olarak saptanmıştır (Drury et al, 1998).

Bu konuda ilk veriler Corcoran ve Frith' in, çalışmalarından gelmiştir. Bu çalışmalarda, sadece enkoherans ve negatif bulgularla ilişkili davranışsal belirtileri ve paranoid belirtileri olan (referans ve perseküsyon sanrıları, varsanılar) hastalarda ZK yetisini bozuk olarak bulunmuştur. Bu alışmalar, büyük ölçüde tek bir örneklemden geldiği izlenimi vermektedir ve bunların eleştiriye açık yönleri olduğu dşunlmektedir. Ayrıca, sanrılar ile ZK bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Corcoran et al. 2008, Mizhari et al. 2007).

Çalışmaların pek çoğu sanrı şiddeti ile ZK bozukluğu arasında özgül bir ilişki bulamamıştır, ancak şizofrenide sanrılar ile ZK arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışmalar da vardır (Harrington et al, 2005).

Sağlıklı kontrollerde yapılan çalışmalarda yürütücü işlevler, bellek, çalışan bellek gibi bilişsel işlevlerin, ZK testlerindeki performansla ilişkili olduğunu göstermektedir. şizofrenide bütün bu alanlarda belirgin bozukluklar bulunmaktadır, bu durum şizofrenide ZK bozukluğunun, diğer bilişsel işlev bozukluklarının bir yan ürünü olabileceğini dşndrmektedir. Corcoran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2003), paranoid tip şizofreni hastalarında bilişsel işlev bozukluğu ile ZK performans düşüklüğünün ilişkili olduğu bildirilmektedir (Brune 2003).

Dezorganize tipteki şizofreni hastalarındaki ZK bozukluğunun IQ düşüklüğüyle ilişkili olduğu (Langdon and Coltheart 2001), negatif belirtiler ile ZK arasındaki ilişkisinin yürütücü işlev bozukluğuyla ilgili olabileceği bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda, yürütücü işlevler ve çalışan bellek (Bora ve ark. 2006, Bora ve ark. 2007, Bora ve ark. 2008, Bora ve ark 2009, Brune 2005a, Brune 2005b) ayrıca sözel bellek ve IQ arasında (Brune 2005b, Corcoran and Frith 2003, Mizhari et al. 2007), ZK bozukluğu ile ilişki bildirmiştir.

Şizofrenide ZK bozukluğunun, şizoaffektif bozukluk (Fiszdon et al. 2007) ve duygu durum bozukluklarından daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ZK bozukluğu bilişsel işlev bozukluğuna ikincil özellikte gözüktüğü bildirilmektedir (Bora ve ark. 2009). Ancak sosyal bilişin alt basamaklarından olan ZK bozukluğun nörobilişsel performanstan ayrı olarak ele alınmasını gerektiğini savunan görüşlerde bulunmaktadır (Fiszdon et al, 2007).

### **2.3.1.3 Atıf Biçimi**

Şizofrenide araştırılan sosyal bilişin diğer bir alt alanı atıf biçimidir. Atıf modeline Kelley'in 'küp modeli' de denilmektedir, bu model atıf sürecini Heider'in perspektifinden (sonuçlardan nedenleri çıkarma) ele alan teorilerden biridir.

Kelley' e göre (1967, 1972), atıf süreci motivasyonel bir nitelik taşımaktadır, bireyler çevrenin nedensel yapısına bilişsel olarak hakim olmaya çalışmaktadırlar. Kelley' e göre, çevresini anlamaya çalışan bireyler, iç ve dış olarak iki tür atıf arasında tercihte bulunabilir. Kelley' e göre birlikte değişme ilkeside denilen teoriye göre, bir olay veya sonuç, kendisi var olduğunda var olan ve var olmadığına da var olmayan bir koşuldaki (faktör, neden) kaynaklanmaktadır. Sonuçlar (davranış, olay, vb) objeler (uyaranlar), bunlarla etkileşim içinde bulunan kişiler, zamansal değişimler ve koşullara göre değişim göstermektedir. Atıfta bulunan bir kişi, sonucun söz konusu objeye özgüllüğü, zamanda sürekliliği, koşullara göre değişmezliği ve diğer kişilerin de (obje hakkında) görüş birliği içinde olması durumunda dışsal atıfta bulunur. Kişiler, ayırt edicilik (objeye ya da uyarana özgüllük) ve tutarlılık (zamansal veya koşulsal değişimler) kriterlerine göre sonuçta değişimler olmaktadır. Bir bireyin yaşamış olduğu negatif olaylar bireyin gerçek kendiliği (actual self) ile ideal kendiliği (ideal self) arasında bir tutarsızlık oluşturarak olumsuz bir benlik algısını tetikleyebilmektedir. Perseküsyon sanrılarının da işlevinin aslında bu benliğe hizmet eden aşırı yanlılığın artmış olması olarak tanımlanabilir (Taş 2011).

Akut dönemdeki hastalarda atıfsal yanlılık daha fazla olmakta ve psikotik belirti şiddeti atıfları olumsuz bir şekilde etkilemektedir (Ann et al, 2010). Perseküsyon sanrılı kişilerde “sonuca atlama” ve “düşmanlık yanlılığı” eğilimi gibi başka sosyal bilişsel yanlılıkların olduğuda da gözlenmektedir. Bu kişiler, belirsiz durumların

anlaşılmasının zorluğu sebebiyle, diğerlerinin amaçlarını düşmanca ya da tehdit edici olarak algılayabilmektedirler (Combs et al. 2007, Van Dael et al. 2006).

Lyon ve arkadaşları perseküsyon sanrılarındaki atıf biçimini depresyon hastalarındakine benzer bulmuş ve bireyin olumsuz benlik algısı ile ilişkilendirmiştir. Bentall ve arkadaşlarının 1994 yılında öne sürdüğü hipotez ışığında Şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere ve perseküsyon sanrısı olmayan şizofreni hastalarına göre belirgin olarak kendine hizmet eden yanlılığı olduğu saptanmıştır. Bir başka değiş ile perseküsyon sanrıları olan şizofreni hastaların negatif durumlar karşısında durumu suçlamak yerine sıklıkla diğerlerini suçlama eğilimindedir (Taş 2011).

### **2.3.2. Şizofrenide Yüz Duygu Tanıma Becerisi**

Duygu tanıma zorlukları başta psikotik bozukluk olmak üzere depresyon, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukta tanımlanmıştır (Kohler et al, 2003).

İnsanlar için temel sosyal bilişsel becerilerin başında yüzdeki duygu ifadelerini algılamak ve tanımak gelmektedir. Kişiler arası ilişkiler, çatışma ve sosyal anlaşma gibi durumlar temel işlevin uzantılarıdır. Şizofrenik bozuklukta duygu tanıma yetisinde kusurların varlığı birçok çalışmada gösterilmiş, ancak bu kusurların altında yatan nedenler halen tam olarak belirlenememiştir. Şizofrenik bozuklukta yüz ve duygu tanıma becerilerinin saptanmasıyla; bu alandaki güçlüklerinin önemli klinik sonuçları olduğu belirlenmiştir. Sosyal ipuçlarının yetersiz algılanması sonucunda sosyal çekilme ve sanrılarının gelişmesi gibi klinik sonuçlar buna örnek olarak verilebilir (Altunel ve ark. 2008). Çalışmalar konuya yönelik iki temel açıklama üzerinde durmaktadır: Bunlardan ilki, bu alandaki sorunun genel bilişsel işlev performansıyla ilişkili olduğu yönündedir. Buna göre, genel bilişsel işlevsel performansıyla paralel olarak gelişen algılama kusurları, yüzün algılanması ve algının işlenmesiyle ilgili sorunlar oluşturmaktadır. İkinci görüş ise, genel bir bilişsel bozukluktan ziyade özgün duygu işleme süreçlerine hasar olduğu düşüncesini öne sürer (Altunel ve ark. 2008, Johnston et al. 2001).

Genel bilişsel işlevlerin duygu tanıma ile ilgili neden olduğu sorunlar yüze ait uyaranların sınıflaması, ayırt edilmesi ve belirlenmesi gibi alanlarda görülebilir. Bu durumu çalışma belleği ve dikkatle ilişkili sorunlar da olumsuz yönde

etkileyebilmektedir. Duygu tanıma güçlüklerinin genel bilişsel becerilerin bir yansıması olduğu tezini güçlendiren noktalardan biri de hastalık şiddeti arttıkça duygu tanıma kusurlarında da artma görülmesidir. Özellikle, negatif belirtilerle duygu tanıma becerileri arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Gallese 2003).

Duyguya özgü kusur yaklaşımını destekleyen bulgular incelendiğinde; duygu tanıma ile ilgili süreçlerin yüzle ilişkili diğer algılama süreçlerine daha fazla etkilendiği bulunmuştur, ayrıca olumsuz ifadelerde, olumlu ve yansız ifadelere göre daha çok sorun görülmektedir (Altunel ve ark. 2008).

Duygu işleme süreçleri üstüne yapılan araştırmalarda en sık olarak duyguyu tanıma, hatırlama, deneyim, ifade etme kavramları incelenmiştir (Ekman and Davidson 1993). Yüz ve duygu tanıma süreçlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan Ekman ve Friesen'in (1976) resimleridir. Mutluluk, üzüntü, korku, öfke, tiksinti ve şaşkınlık duygularını içeren ifadelerin olduğu farklı yüzlerden oluşan resimlerden oluşmaktadır (Ekman and Friesen 1976). Yapılan çalışmalarda duygu tanıma defisitlerinin şizofreni hastalığının tüm dönemleri hastalığın boyunca stabil olduğu saptanmıştır.

Şizofreni hastalarının normal kontrollere göre duygu tanıma yanıt hızlarının daha yavaş olduğu belirlenmiş ayrıca negatif yüzleri pozitif yüzlerden daha hızlı tanıyabildikleri ve duygusal yükü olan uyarınları nötral uyarınlardan daha kolay hatırladıkları gösterilmiştir (Suslow et al, 2003).

Başka bir çalışma da ise, şizofreni hastalarında şaşırmanın korku, iğrenmenin öfke olarak hatalı sınıflama yapıldığı gözlenmiş. Ayrıca olumsuz duygunun tanımlanmasının nötr ya da olumlu duygulardan daha zor olduğu ve olumsuz duygular diğer olumsuz duygularla karıştırılırken olumlu duygularda bunun görülmediği kaydedilmiştir (Johnston et al, 2001).

Görüntüleme çalışmalarında, yüz ve duygu tanıma ile ilgili beyin bölgeleri arasında amigdala, superior temporal girus ve fusiform girus ön planda olduğu gösterilmiştir. Bu beyin bölgelerinden amigdala hem yüz hem de duygu tanıma ile ilgili iken, superior temporal girus daha çok duygu tanıma, fusiform girus ise daha çok yüz tanımayla ilgili olarak bulunmuştur (Adolphs 2002). Ayrıca amigdalanın çalışma

belleği ilintili beyin bölgesi dorsolateral prefrontal korteks ile fonksiyonel indirekt bir bağlantısının olduğu ve bu bağlantının ventromedial prefrontal korteks aracılığıyla sağlandığı gösterilmiştir (Porrino et al. 1981, Ghashghaei and Barbas 2002). Ayrıca, şizofreni hastalarında fMRI çalışmalarında medial temporal yapı hasarları ve amigdala ve hipokampus hacimlerinde azalma en sık rastlanan bulguları arasındadır (Hall et al, 2007).

Amigdala duygusal bilginin filtrelenmesi, kanallara ayrıştırılması ve işlenmesinde önemli rol almaktadır. Bu nedenle amigdaladaki hasarlı duygusal kanalların duygusal önemi olan bilgilerin fazla yoğun alınmasına neden olabileceği ve amigdala bozuklukları olan kişilerde uygunsuz ruh hali, duygu üstünde kontrol yitimi veya diğer kişilerin duygularını anlamada zorluk gösterme gibi eğilimlere neden olabileceği düşünülmektedir (Kosaka et al, 2002).

Şizofrenide sosyal iletişim sorunlarının temel nedeni olan yüz ve duygu tanımada bozukluğunun amigdala hacim azlığı ve amigdala hasarı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, olumsuz duyguyu olumludan ayırmada şizofrenili hastalarda sol amigdala ve çift taraflı hipokampus etkinliğinde azalma görülürken, sağlıklı kontrol grubunda tersine bir etkinlik artışı bulunmaktadır (Gur et al, 2002).

Hall ve arkadaşlarının duygu içerikli görüntülerle yaptıkları çalışmada, şizofrenili hastalarda duygu uyarılarının duygusal yoğunluklarının algılanabilmesine rağmen, bu uyarılardaki duygusal içeriğin belleği güçlendiremediği görülmüştür. Geri çağırım oranları kontrollerin aksine özellikle olumsuz duygu içeren durumlar için daha düşük bulunmuştur. Bu durum, yani belleğin duygusal uyarılarla güçlendirilememesinin, amigdalada işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Hall et al, 2007).

Şizofreni belirtileri ile duygu algılama arasında ilişki bulunmuş ve genel olarak, negatif belirtili hastaların yüz ifadelerini tanımada daha başarısız oldukları tespit edilmiştir (Tsoi et al, 2008). Mandal ve arkadaşları, negatif belirtili hastaların genelleşmiş bir duygu algılama bozukluğu olduğunu, pozitif belirtili hastaların ise özellikle üzgün yüz ifadelerini tanımada bozulmalar yaşadığını göstermiştir (Mandal et al, 1999). Öte yandan, negatif belirtili hastaların hareket halinde olmayan (fotoğraf



vb.) görüntülerdeki yüzlerin duygu ifadelerini tanımada, pozitif belirtili hastaların ise hareket halinde olan (video parçaları vb.) görüntülerdeki duygu ifadelerini tanımada başarısız oldukları saptanmıştır (Johnson et al, 2010).

Duygu tanımayı etkileyen diğer faktörler incelendiğinde hastalığın şiddeti, süresi, başlangıç yaşı ve uygulanan tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (Kohler et al, 2010).

Sosyal etkileşim ve işlevsellik ile doğrudan ilişkili olan duygu tanıma süreçleri doğru anlaşıldığında ve bu konudaki bilgiler arttıkça tedavide de önemli gelişmeler olacaktır (Altunel ve ark. 2008)

## **2.4. OKSİTOSİN (OT)**

### **2.4.1. Oksitosin Genel Bakış**

Oksitosin arka hipofizden salınan ve 9 aminoasitten oluşan peptid hormondur. Sir Hanry Dale tarafından 1906 yılında bulunmuştur (Du Vigneaud 1956) . Klasik bir bilgi olarak OT, hipotalamusun supraoptik (SOP) ve paraventrikuler (PVN) çekirdeklerinden salınmaktadır. Bu iki çekirdeğin yanı sıra OT hipotalamusun yakınındaki diğer çekirdeklerden de (forebrain bundle, bed stria terminalis, zona incerta, substantia innominata vb.) salınarak arka hipofize gelir ve buradan sistemik dolaşıma verilerek özellikle uterus kası, meme bezi ve seminifer tübülleri üzerine etkisini göstermektedir (Kelly and Swanson 1980, Zimmerman et al. 1984). Ayrıca oksitosin hormonunun hipotalamusun kaudal paraventriküler çekirdeklerindeki daha küçük sinirler üzerinde klasik bir nörotransmitter olarak etki yaptığı bilinmektedir. Bu sinirler ön beyin (korteks, medial septum, amigdala, ventral hipokampus) beyin köküne (substantia nigra, mezensefalik gri bölge, dorsal raphe, raphe magnus, tractus solitarius, vagusun dorsal vagal çekirdeği, nukleus ambiguus, lateral retikuler ve komissural çekirdekler) ve omuriliğe (lamina I, lamina X ve intermediolateral kornu) oksitosinerjik projeksiyonlar göndermektedir (Knight 1974). Bu projeksiyonlar sayesinde, OT'nin cinsel, beslenme ve annelik davranışları ile ağrı duyusu ve stresle baş etme üzerine olan etkilerinin anlaşılması kolaylaşmıştır (Argiolas and Gessa 1991, Yu et al. 1996). Oksitosinin, beyin omurilik sıvısında (BOS) ölçümlerinden diüurnal ritmi olduğu bilinmekle birlikte, plazmada diüurnal ritim mevcut değildir (Amico et al, 1983). BOS içinde bulunan oksitosin limbik sistem, beyin ve medulla

spinalis temellidir (Erbaş 2013). Bugüne kadar tanımlanmış olan oksitosin reseptörü (OXTR) 1 tanedir. Bu reseptör cinsiyete göre beyinde dağılım göstermektedir. Meme bezleri, uterin miyometrium, gastroin-testinal sistem, kalp kası ve vasküler endotelyum OXTR'nin vücutta bulunduğu yerlerdir. Beyinde ise korteks, hipokampus, nukleus akkumbens, hipotalamus, limbik sistem, bazal ganglionlar, medial preoptik alan, olfaktör bulbus bu reseptörün yoğun olarak bulunduğu alanlardır. OXTR, G-proteinine bağlı reseptör ailesinden olup, reseptör iki farklı G-proteinine bağlanır (Buisman-Pijlman et al, 2014).

#### **2.4.2. Oksitosinin Vücuttaki Etkileri**

OT'nin çiftleşme, doğum ve yavrunun süt emmesi ile meme başının uyarılması gibi etkenlerle dolaşıma verildiği uzun süreden beri bilinmektedir. Son yıllarda ise oksitosinerjik hücreler beyinde de gösterilmeye başlanmıştır. Bu gelişmelere bağlı olarak OT'nin merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkilerinin de ortaya konulması başarılmıştır (Petty et al, 1985). İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda oksitosinin bağlanma ve sosyal davranışlarda önemli rol oynadığını gösterilmektedir. Oksitosinin sosyal alanda güçlükler ile karakterize olan otizm ve şizofreni başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozuklukta tedavi amaçlı kullanımı halen araştırılmaya devam etmektedir.

#### **Oksitosin ve Meme**

Yenidoğan döneminde bebeğin anneyi emmesi oksitosin salımı için en kuvvetli uyarıcılardan biridir (Weitzman 1980). Meme duktusunda bulunan kontraktıl özeliği olan miyoepitel hücreleri oksitosin tarafından uyarılarak sütün memeden dışarı çıkmasını sağlar (Erbaş 2013).

#### **Oksitosin ve Genital Sistem**

Gebeliğin sonuna doğru uterusda oksitosin reseptörlerinde artış saptanmaktadır. Oksitosin ile HPA stres aksı arasında yakın bir bağlantı bulunmakta olup, CRH ve oksitosin, miyometrial kontraksiyonunu arttırmaktadır. Over granüloza hücresinde h-CG ile stimule olan oksitosin sekresyonu mevcut olup over oksitosin salgılayan bölgelerden biridir (Guillou et al, 1994). Testis ekstratında oksitosin bulunmakta olup steroid sentezinde görev yaparak sperm maturasyonunda durdurmaktadır (Erbaş 2013). Seksüel aktivite sırasında dolaşımdaki oksitosin seviyesi değişmekte olup orgazm sırasında pik yapmaktadır. Oksitosin genital bölgedeki pelvik düz

kasların kasılmasında etkisi bulunmaktadır, erkek ratlarda ise ereksiyon davranışından sorumludur (Erbaş 2013).

### **Oksitosin ve Timus**

Oksitosin timus epitelyum hücresi ile T lenfosit arasındaki ilişkide görev almaktadır. T lenfositlerinin pozitif seçimi ve aktivasyonu ile ilişkilidir (Martens et al, 1996).

### **Oksitosin ve Pankreas**

Oksitosinin glisemik kontrolde de fonksiyonu bulunmaktadır. Oksitosin pankreastan insülin ve glukagon sentez ve salınımını artırır (Bjorkstrand et al, 1996). Glikojenolitik etkiye sahiptir

### **Oksitosin Kardiyovasküler sistem**

Oksitosin kalpte kardiyoprotektif rol oynamaktadır. Oksitosin kardiyak kök hücrelerde difaransiyasyon, kan basıncında düşme, negatif inotrop ve kronotrop etkisi bulunmaktadır (Erbaş 2013).

### **Oksitosin ve Kemik**

Oksitosin trofik bir hormon gibi çalışarak osteoblastları aktive ederken osteoklastları inhibe etmekte ve kemik kitlesinde artışa sebep olmaktadır (Erbaş 2013).

### **Oksitosin ve Ön hipofiz**

Oksitosinin, gonadotropin salımı ile ilgili modüle edici etkileri vardır. Preovulatuvar dönemde kadınlara oksitosin uygulanması LH pikinde artmaya neden olmaktadır. Bu bulgular oksitosinin fizyolojik ovulasyonda ve seksüel davranışta etkisini göstermektedir. Ayrıca oksitosin kadınlarda prolaktin salınımını da arttırmaktadır (Erbaş 2013).

### **Oksitosin Santral Sinir Sistemi**

Oksitosin reseptörü beyinde Basal ganglionlar, limbic system (santral amigdaloit nukleus, ventral subikulum, talamus, hipotalamus ventromedial nukleus), beyin sapı, spinal kord gibi bölümlerde çok yaygın olarak bulunmaktadır (Tribollet et al, 1992).

### 2.4.3.Oksitosinin Duygu ve Davranışlardaki Rolu

Oksitosinin annelik davranışı, anne-bebek bağlanması, çiftler arasındaki bağlanma ve sosyal davranışlardaki rolü uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda nukleus akkumbens ve plazmada oksitosin düzeyi yüksek olan tarla farelerinin yavrularıyla daha fazla ilgilendikleri ve oksitosin antagonisti verilmesinin annelik davranışını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca kemirgenlerde emme ile uyarılan oksitosinin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve bazal kortizol seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (181, 182, 183). Bebeklerinin resmi gösterilen annelerin dopaminerjik ödül sistemine ait beyin bölgelerinde (ventral striatum ve medial prefrontal korteks) ve hipo-talamustaki oksitosinden zengin alanlarda aktivite artışı olduğu ayrıca aktivite artışının plazma oksitosin düzeyleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Atzil et al. 2011, Strathearn et al. 2009).

Oksitosinin cinsel işlevler üzerine olan etkileride uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda erkek ve dişi rodentlerde cinsel davranışta anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Erkek rodentlerde ereksiyon, ejakülasyon ve çiftleşme aktivitelerinde oksitosinin önemli rolleri bulunmakta iken dişi rodentlerde çiftleşme aktivitesinde oksitosin ve östrojenin birlikte rol oynadığı gösterilmiştir (Witt 1995). Plazma oksitosin seviyelerinin yüksek olması seksüel uyarılma ve orgazm düzeylerinin önemli derecede arttırmaktadır (Carmichael et al, 1987). İntranazal oksitosin verilmesinden sonraki 1 saat içinde kişideki oksitosin ve norepinefrin seviyeleri artmakta masturbasyon boyunca cinsel uyarılma algısı artmaktadır (Burri et al, 2008).

Bir çok hayvan deneyinde oksitosinin çiftler arasındaki bağlanma rolü araştırılmıştır. Genetik olarak birbirine çok benzeyen iki tarla faresi türünün neden birbirlerinden çok farklı bağlanma ve sosyal davranış şekilleri gösterdikleri araştırılmış ve iki tür arasındaki farklılığın oksitosin reseptörlerinin beyindeki dağılımının ve yoğunluğunun farklı olmasından kaynaklandığını bulmuşlardır (Lucht et al, 2009). Tek eşli olan ayrıca yavrularına uzun süre bakım vermiş olan türün nukleus akumbensindeki oksitosin reseptör yoğunluğunun uzun süreli bağlar kuramayan, çok eşli türe göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Bartz and McInnes 2007). Bakire farelere dışarıdan oksitosin verilmesiyle başlayan ve oksitosin antagonisti verilmesiyle azalan ve kaybolan annelik davranışları başlamıştır (Bartz and McInnes

2007). Sıçanlardaki annelik davranış düzeyinin beyin bazı bölgelerindeki oksitosin reseptörü düzeyiyle doğru orantılı olarak değiştiği görülmüştür (Pedersen and Boccia 2002). Oksitosin verilen yeni anne sıçanlarda olfaktör alan, amigdala, prefrontal korteks, ventral tegmental alan, nükleus akumbens ve insulada gibi beyin bölgeleri incelendiğinde bu bölümlerde beyin aktivasyonu artışı olduğu gösterilmiştir. Oksitosin antagonistlerinin verilmesiyle bu alanlarda faaliyet azalması görülmekte, buda bize sosyal ve duygusal bağlarda oksitosinin rolüne amigdala, prefrontal korteks ve dopaminerjik sistemlerin aracılık ettiğini düşündürmektedir (Febo et al, 2005). Oksitosin, amigdala, akumbens çekirdeği ve ventral tegmental alan da dahil olmak üzere dopaminerjik çekirdeğe yoğun şekilde bağlıdır (Laviolette 2007).

Çalışmalar incelendiğinde bağlanma davranışında oksitosinin yanı sıra mezolimbik ödül yollarından salınan dopaminin de önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Tek eşli farelerde çiftleşme sırasında nükleus akumbensten salgılanan dopaminin ve D2 reseptörlerinin bağlanmayı sağladığı ve (Young et al, 2011), bunu takiben sayısı artan D1 reseptörlerinin ise bağlanmanın devam etmesinde görev aldığı gösterilmiştir (Resendez and Aragona 2013).

Oksitosinin diğer bir etkisinde stresle tetiklenen kortizol salınımını baskılayarak anksiyeteyi azaltması ve güven duygusu meydana getirmesidir (Guastella et al. 2008, Heinrichs et al. 2003, Heinrichs et al. 2009, Kosfeld et al. 2005). İnsanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışma, çiftlere tartışmaya başlamadan önce intranasal verilen oksitosinin kortizol düzeyini ve anksiyeteyi azalttığını, pozitif iletişimi arttırdığını göstermiştir (Ditzen et al, 2009). Oksitosin amigdaladaki GABAerjik nöronlar vasıtasıyla korku yanıtını baskılamakta ayrıca (Viviani and Stoop 2008) oksitosin beyin sapının uyarılmasını da engellemekte böylece korku yanıtı sırasında ortaya çıkabilecek olan otonomik belirtileri de baskılamaktadır (Kirsch et al, 2005).

#### **2.4.4. Oksitosin ve Sosyal biliş**

Hayvan deneyleri ve artmakta olan insan çalışmalarında sosyal bilişsel fonksiyonlarda oksitosinin önemi işaret edilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan birçok çalışmada oksitosinin sosyal davranışlarda görev aldığı ortaya konulmuştur (Domes et al. 2007, Domes et al. 2010, Domes et al. 2014, Guastella et

al. 2008, Heinrichs et al. 2003, Heinrichs et al. 2009, Insel 2010, Kosfeld et al. 2005).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde aynı türün bireyleri arasındaki davranışların düzenlenmesi ve arkadaşlar veya aile içi bağların düzeyi ile sosyal bilişsel fonksiyonlar arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Oksitosin reseptör geni olmayan farelerde medial amigdalaya oksitosin infüzyonu uygulamasıyla düzelen tanıdık farelerle ilişki kurmada zorlanma tespit edilmiştir (Ferguson et al, 2001). Oksitosinin yalnızca sosyal bellek için değil aynı zamanda sosyal tanıma bağlı davranışlar için gerekli olduğu görünmektedir (Insel et al, 1997).

Tarla farelerinde yapılan ve duygu işleme ve sosyal bilişsel fonksiyonlara oksitosinin aracılık ettiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Çayır tarla fareleri izlendiğinde sosyal, tekeşli ve ebeveyn olmaya eğilimliken, dağ tarla farelerinin yalnız yaşamaya ve ebeveyn davranışından uzak durmaya eğilimi vardır. Her iki türde oksitosin olmasına rağmen, reseptör dağılımı arasında fark vardır (Insel et al. 1997).

Çiftleşme sonrasında tarla çayır farelerinin çiftleştikleri partnerleriyle daha fazla vakit geçirmeye başladığı gözlenmiştir. Serebral oksitosin enjeksiyonu sonrasında ise çiftleşme olmadan da partnerleriyle fazla vakit geçirdikleri gösterilmiştir. OT reseptör antagonisti uygulaması sonrasında ise çiftleşme sonrası gerçekleşmesi beklenen davranışların gerçekleşmediği belirlenmiştir.

Oksitosin kullanılması insanlarda gözlere bakmayı arttırdığı (Guastella et al, 2008) ayrıca başkalarının duygularını anlama konusunda (Domes et al. 2007) ve yüzleri tanımda etkili olduğu gösterilmiştir (Savaskan et al, 2008).

Yapılan bir çalışmada, otuz sağlıklı erkeğe gözlerden zihin okuma testi uygulanıp kişilerden bu gözlerin hangi duyguyu ifade ettiğini söylemeleri istenmiştir. İntranazal oksitosin verilen deneklerin özellikle zor maddelere plasebo verilen gruba göre daha iyi cevaplar verdiği görülmüştür (Domes et al, 2007). Bu durum bize oksitosinin sosyal bilişteki rolünü ortaya koymaktadır. Kişilerarası güven ölçmek için tasarlanmış olan bir çalışmada, sağlıklı katılımcılara küçük bir miktar para verilmiş ve herhangi bir alıcıya bağış yapması istenmiştir. Plazma oksitosin düzeyleri daha yüksek olan bireylerin daha yüksek miktarda parayı bağışladığı tespit edilmiştir

(Zak et al, 2005). Ayrıca para transferinin yüz yüze yapıldığı durumlarda katılımcıların kan oksitosin düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı gösterilmiştir. Bu durum oksitosinerjik sistemin sosyal bir ilişki ayrıca güven duygusu veren jest ve mimiklere cevaben aktifleştğini düşündürmektedir (Zak et al, 2005). Ancak oksitosinin sosyal bilişi arttırması ile ilgili çelişkili verilerde mevcuttur. 27 sağlıklı erkeklerle yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada katılımcılardan insanların göz ve burunlarından oluşan yüz ifadeleri gösterilerek altı temel duygunun ayırt edilmesi istenmiştir, testten 45 dakika önce katılımcılara tek doz nazal oksitosin verilmiş ve katılımcıların 6 duyunun ayırt edilme hızında farklılık olup olmadığı kaydedilmiştir. Oksitosin alan ve plasebo alan grup kıyaslandığında arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Fischer-Shofty et al, 2010). 104 üniversite öğrencisinin katılımı ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada oksitosinin yüzden duyuları ayırt etme hızı üzerine etkisinin net olmadığı belirtilmiştir (Guastella et al, 2009).

Oksitosin, başkalarının duygularını anlama veya güven duyma ayrıca sosyal ilişkilerin destekleyici unsurlarının kurulması gibi olumlu sosyal davranışlarda etkilidir. Çocuklarıyla ilgilenen anneler ve romantik ilişkide olduğu insanlarla temasta olan çiftlerin karşılaştırıldığı bir çalışma da her iki grubun ödül mekanizmasının olduğu beyin bölgelerinde OT reseptör aktivitesinde paralellik gösterdiği saptanmıştır (Bartels and Zeki 2004).

#### **2.4.5. Oksitosin' in Şizofreni ile İlişkisi**

Şizofrenide oksitosinerjik disfonksiyonun olduğunu gösteren birçok veri bulunmaktadır (Goldman et al. 2008, Keri et al. 2009, Rosenfeld et al. 2010).

Şizofreni çok sık olarak sosyal fobi, anksiyete, arkadaşlık ilişkisi kurma ve ilişkiyi korumada yetersizlikle başlamaktadır. Şizofreni hastalarında oluşan sosyal bilişsel bozukluklara bağlı (Addington et al, 2006) olarak şizofreni hastalarının yüzden duyuları ayırt etme ve uygun düzeyde güven duyma yetenekleri bozulmuştur (Kucharska-Pietura et al, 2005). Şizofreninin hayvan modellerinde yapılan çalışmalar incelendiğinden oksitosinin duygu ayırt etmeyi iyileştirdiğini (Domes et al. 2007, Hollander et al. 2007, Goldman et al. 2011) ve değişen sosyal davranışları tersine çevirdiğini göstermiştir (Lee et al, 2007). İnsanlarda ise oksitosin, strese davranışsal

tepkileri ve kortizol düzeyini azaltır, güven duymayı teşvik eder (Kosfeld et al, 2005) ve bağlanma ve sosyal ilişki kurmayı kolaylaştırır (MacDonald and MacDonald 2010). Şizofreni hastalarında bulunan sosyal anhedoni ve otistik durumu oksitosinerjik disfonksiyon nedeniyle gelişen sosyal iletişim kurma ve bu ilişkilerden haz duyma isteğinde azalmaya bağlı olabilir (Kosfeld et al, 2005). Şizofreni ile oksitosin ve vazopressin genleri (Teltsh et al, 2012) arasındakine benzer olarak düşük benlik saygısı ve oksitosin reseptörleri arasındada anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Saphire-Bernstein et al, 2011). Hipokampüste çok fazla sayıda oksitosin reseptörü bulunmaktadır ve oksitosin salınımı HPA aktivitesini düzenleyen aynı hipokampal projeksiyonlarla düzenlenmektedir (Herman et al, 2002). Düşük benlik saygısı olan bireylerin hipokampal hacimlerinin küçük olduğu aynı zamanda psikososyal stres karşısında yüksek kortizol seviyelerinin olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra oksitosin hipokampüsü stress hormonlarının zararlı etkisinden korumaktadır (Leuner et al, 2012). Muhtemelen, oksitosinin neden olduğu artan nöroenez ve artan BDNF salgılanması ile ilişkilidir (Tadjibaev 2013). Caldwell ve ark. oksitosinerjik disfonksiyonun glutamaterjik NMDA ile ilgili iletim aksaklıklarına yol açtığını göstermiştir (Caldwell et al, 2008), bu glutamaterjik iletim için vazgeçilmez olan nöroenezdeki azalmayla ilişkili olabilir (Sahay et al, 2011). Oksitosinerjik disfonksiyon, nöronal bilgi işleme sürecini değiştirebilir ve hezeyan ve halüsinasyonlara yol açabilir.

İnsanlarda oksitosin düzeylerinin şizofreni hastalarda daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte (Andrea et al, 2014) oksitosin düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı konrollere göre anlamlı farklılık göstermediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur. 20 nöroleptik tedavisi alan, 31 tedavi almayan şizofreni hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir çalışmada oksitosin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (Glovinsky 1996). Yine 27 şizofreni hastası ve 17 kontrol hastasının katıldığı başka bir çalışmada iki grup arasında oksitosin düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilmemiş, ancak şizofreni hastalarında oksitosin düzeylerinin negatif semptom şiddeti ile ilişkili olacağı saptanmıştır (Sasayama et al, 2012). 23 kadın şizofreni hastası ile yapılan başka bir çalışmada hastaların yüksek oksitosin düzeyleri ile pozitif semptomlarda ve genel psikopatoloji düzeylerinin anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (Rubin et al,



2010). 19 şizofreni hastasının katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada ise 3 hafta intranazal oksitosin verilmesi sonrasında PANNS pozitif, negatif ve klinik global izlem skorlarında plaseboya göre anlamlı derecede düzelme gösterilmiştir (Feifel et al, 2010). Yapılan başka bir çalışmada 11 şizofreni hastasına oksitosin, 9 şizofreni hastasına ise plasebo verilmiş, oksitosin alan grupta PANNS skorlarına anlamlı düzelme tespit edilmiştir. 36 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada ise risperidon tedavisine eklenen oksitosinin PANNS pozitif, negatif ve total puanlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı saptanmıştır (Modabbernia et al, 2013). Oksitosinin bellek üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda bellek üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. 15 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada intranazal oksitosin uygulanması sonrası sözel belleği ölçen testlerin bazı alt tiplerinde anlamlı bir düzelme saptanmış olmakla birlikte çalışan bellek üzerine etkisi gösterilememiştir (Feifel et al, 2012). Bununla birlikte şizofreni hastalarında oksitosin standart antipsikotik tedaviye eklendiğinde hem pozitif hem de negatif semptomları azaltıcı etkisi olduğu saptanmıştır (Feifel 2012).

Şizofreni hastalarında oksitosinin sosyal bilişte belirgin etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında oksitosin seviyesinin sosyal bilişin yüksek olması yönünde bir öngördürücü olduğu düşünülmektedir (Goldman et al. 2008). Ancak sonuçlar çelişklidir. 57 şizofreni hastası, 61 psikotik öyküsü olmayan 1. derece akrabası, 66 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada sosyal kognisyonu değerlendirmek için yapılan duygu tanımatestinde şizofreni hastalarında oksitosin düzeyleri ile sosyal biliş arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, sağlıklı kontrollerde oksitosin düzeyleri ile duygu tanıma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (Rubin et al, 2014). Yine 27 hasta, 27 sağlıklı kontrol, 27 sağlıklı kardeşin katıldığı çalışmada şizofreni hastalarında oksitosin düzeyleri ile sosyal biliş arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, sağlıklı kontrollerde oksitosinin sosyal bilişi arttırdığı yönünde bulgular mevcuttur (Balıkçı 2017). Ayrıca oksitosinin güven davranışı (Keri et al, 2009) üzerinde belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir. 20 şizofreni hastası ile yapılan çalışmada, antipsikotiklerin etkisiz kaldığı sosyal bilişin bir bölümü olan zihin kuramı konusunda, intranazal oksitosin alan grubun anlamlı düzeyde iyileşme gösterdiği saptanmıştır (Pedersen et al, 2011). Yakın zamanda yapılan çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı olarak sosyal anlama

yetisinin oksitosin verilmesi ile değiştirilebildiği gösterilmiştir (Fischer-Shofty et al, 2013). Oksitosinin şizofreni semptomlarına yararlı etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, yakın tarihli yayınlarda oksitosinin şizofrenideki bilişsel ve semptom şiddeti üzerine olan etkilerinin anksiyete azalması ve ilişki kurmayı sağlayıcı özelliklerine bağlanmakta ayrıca (Meyer-Lindenberg and Tost 2012) oksitosinin mezolimbik dopamin yollarını düzenlemek ve amigdala aktivasyonunu değiştirme yetenekleride diğer nedenler olarak düşünölmektedir (Feifel 2012).

Oksitosinin antipsikotik ilaçlardan klozapin ile ilişkisi tespit edilmiştir. Klozapinin dopamin ve serotonin reseptörlerine düşük afiniteye sahip olduğu halde en güçlü antipsikotiklerden biridir. Klozapinin oksitosin seviyelerini ve oksitosin salınımını artması klozapinin tedavi edici etkilerine oksitosinin aracılık ediyor olabileceğini düşöndürmektedir. Bu veriler ışığında oksitosinin şizofreni için ilaç olarak kullanılabileceğini akla gelmiştir (Uvnäs-Moberg et al, 1992).

Oksitosinin, şizofreni tedavisinde kullanılabileceğine dair ilk öneri 1974 yılında yapılmaya başlanmıştır. Damardan ve kas içine oksitosin enjeksiyonunun psikotik belirtileri durdurduğu rapor edilmiştir (Bujanow 1974). Ancak oksitosin için, kan-beyin bariyerinin geğirgenliği düşük olması nedeni burun spreyi şeklinde uygulanması ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak intranazal oksitosin kullanımı ile ilgili veriler çelişkilidir. İntranazal oksitosinin pozitif ve negatif semptomlarda azalmanın olduğu (Bujanow 1974, Pedersen et al. 2011) ayrıca 3 hafta sonra hiçbir önemli yan etkinin olmadığını gösterilmiştir (Feifel et al, 2010). 21 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada ise intranazal oksitosin uygulaması sonrası duygu tanıma testinde anlamlı düzelme tespit edilmiştir (Averbeck et al, 2012). Ancak bunun aksini düşöndüren çalışmalarda mevcuttur. 68 remisyon döneminde hastanın katıldığı 12 hafta intra nazal oksitosin kullanılarak yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada, oksitosinin plaseboya göre sosyal biliş açısından avantaja sahip olmadığı saptanmıştır (Jarskog et al, 2017). 43 şizofreni hastası ve 13 kontrolle yapılan plasebo kontrollü başka bir çalışmada, hasta ve kontrol grubuna boncuk dizme görevi verilerek bilişsel işlevin karar verme mekanizması incelenmiş, çalışmada oksitosinin etkisinin olmadığı ancak eş zamanlı tespit edilen kaudat nükleus hacimleri ile bilişsel işlev arasında korelasyon gösterilmiştir (Caravaggio et al, 2017). Bu durum bize

oksitosinin etkilerini gerçekleştirmek için aracı sistemlere ihtiyaç duyduğunu, oksitosin reseptörlerinin yoğun olduğu beyin bölgelerinin nörofizyolojik bütünlüğünün önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda yapılan görüntüleme gelişmeleri, şizofrenide sosyal biliş alanında da işlevsel amigdala anormallikleri göstermiştir (Schneider et al, 1998). Ayrıca şizofreni hastalarının beyinlerini araştırmak için yapısal MRG kullanan 58 çalışmanın bulunduğu bir meta-analizde hastaların bilateral amigdala hacminde kontrollerle karşılaştırıldığında % 6'lık bir hacim azalması olduğu bildirilmiştir (Wright et al, 2000). Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmada yüz tanımada amigdala, hipokampus, talamus, fusiform girus frontal ve vizuel korteksin birlikte etkili olduğu ancak kontrol grubunda korku ve öfke duygularına karşı inferior frontal, orbitofrontal ve orta amigdala bölgelerinde daha fazla aktivasyon gösterirken, şizofrenili katılımcılarda amigdale'de yanlış yanıtlara odaklanmış artmış aktivite gösterilmiştir, özellikle belirgin negatif semptomları olan hastalarda yanlış amigdala aktivitesi olduğu ve bunun duyguları yanlış anlamada ili ilişkili olduğu belirtilmiştir (Gur et al, 2007). Ayrıca amigdalanın sosyal davranışları ölçmek için 15 sağlıklı kontrolle ile yapılan çalışmada intanazal oksitosin sonrası özellikle korkulu ve öfkeli ifadelerde plaseboya göre fMRI da azalmış amigdala aktivitesi gösterilmiştir (Kirsch et al, 2005). Bu çalışmalar ışığında oksitosinin rolüne özellikle amigdala, prefrontal korteks ve dopaminerjik sistem, reseptör yoğunluğu gibi faktörlerin aracılık etmekte olduğu, şizofreni hastalarında bu aracı sistemlerde bozuklukların bulunduğu ve bilişsel işlevlere oksitosin düzeyi ile birlikte oksitosinin aracılık ettiği bölgelerdeki nörofizyolojik bütünlük düzeyinin de etkili olabileceği düşüncesi akla gelmektedir.

## **2.5. VAZOPRESSİN (ARGİNO VAZOPRESSİN-AVP)**

### **2.5.1. Genel Bakış ve Vücuttaki Etkileri**

Geçtiğimiz yüzyılın başlarında posterior hipofizden elde edilen maddelerin kan basıncını artırıcı ve idrar çıkışını azaltıcı etkileri gösterilmekle birlikte 50 yıl sonra Vincent du Vigneaud tarafından kan basıncını artırıcı ve antidiüretik etkiye sahip bu maddeyi kimyasal olarak izole ederek tanımlamıştır ve vazopressin olarak isimlendirmiştir (Bulut ve Kemahlı 1992). Vazopressin periferik ve merkezi sinir sistemi içinde bulunan, biyolojik olarak aktif olan 9 aminoasitten oluşan bir peptittir. Vazopressin hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında

sentezlenip; nörohipofizden oksitosin ile beraber periferik dolaşıma salınmaktadır. Bu hormonlardan oksitosin sentezinin ana kaynağı paraventriküler nükleus iken vazopressin ise hipotalamusun supraoptik nükleusunda sentezlenmektedir. Aynı zamanda her iki hormon eser miktarda da olsa her iki nükleusta da sentez edilebilmektedir (Jackson 1996). Vazopressin, plasmada nanosmolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve vasopressin esas olarak etkisini böbrekte ve damarlar olmak üzere iki yerde göstermektedir ve bu nedenle; antidiüretik hormon (ADH) ve vazopressin olmak üzere, etkinlik bölgesine göre anılan iki ismi mevcuttur (Jackson 1996). Vazopressinin çok düşük konsantrasyonlarda; barsakların kontraksiyonu, hepatik glikojenolizis, trombosit agregasyonu, faktör VIII salınımı ve kortikotropin salgılatıcı hormonun hipofiz etkilerinin artırılması gibi birçok farklı görevleride bulunmaktadır (Bulut ve Kemahlı 1992). AVP vücut sıvı dengesindeki önemli rolüyle tanınır, fakat bir nörotransmitter gibi beyinde de önemli rollere sahip olduğu (Engelmann et al, 1996) ve hipofizdeki kortikotrop hücrelerin işlevlerini düzenlediği (Aguilera et al, 1994) yönünde kanıtlar giderek artmaktadır. Vazopressinin, insanlarda uygulanması, ortamdaki endojen CRH seviyesine bağlı olarak ACTH salgılanmasını arttırıcı özelliğe sahiptir (Salata et al, 1988). AVP ve CRH kombinasyonu uygulamasından sonra ise, çok daha büyük bir sinerjik ACTH salınımı görülür (Favrod-Coune et al. 1993) ve maksimal hipofiz-böbrek üstü uyarılması için her iki peptid de gereklidir (De Bold et al, 1984). Bu sinerjik etkinin kesin doğası çok sayıda bulunan hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilerle kısmen anlaşılmaktadır. CRH' nin cAMP yolu aracılığıyla pro-opiomelanokortin (POMC) geninin transkripsiyonunu, peptid sentezini ayrıca depolamayı arttırdığı gösterilmiştir. Ön hipofizde belirgin kortikotrop hücre popülasyonları mevcut olup ve bunlardan ACTH salınımı için AVP ve CRH gereklidir (Jia et al, 1991). Antoni ve ark. AVP 'nin hipofiz kortikotrop hücrelerinde CRH'nin neden olduğu primer nükleer transkripsiyonun uyarılmasında rol aldığını göstermektedir (Antoni 1993).

### **2.5.2. Vasopressinin Davranış Fizyolojisi Üzerine Etkileri**

Beyindeki peptilerin etkisi hakkında yapılan çalışmalar vazopressinin davranış üzerine etkisini ve nöronal fonksiyonların biyofizik ve biyokimyasal yönlerini anlamamıza katkıda bulunmuştur. Periferik vazopressin reseptörleri ve bunlarla ilişkili olan etki mekanizmaları yaygın olarak ortaya konulmuştur (Jard 1983).

Ancak, vazopressinin MSS reseptörleri ve etki henüz yeni keşfedilmektedir (Brinton 1987). Bir nöral aktif peptid olarak vazopressinin olası rolüne ilişkin çalışmalara DeWied ve arkadaşları öncülüğünde başlamıştır (De Wied 1971, Kovács et al. 1979). 20 yıl önce araştırmacılar vazopressin ve diğer peptidlerin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki ve davranışsal etkilerini keşfetmeye başlamıştır (Strupp et al, 1985). Bu araştırmalarda vazopressinin olası reseptörleri beyin gelişimsel alt bölümlerinde otoradyografik yöntemle taranmıştır (Biegon et al. 1984, De Kloet et al. 1985) ve bu çalışmalar neticesinde hipokampüste AVP tanıma bölgelerinin varlığı olduğu gösterilmiş ve özel olarak ilgi konusu olmuştur. AVP reseptörleri Ammon boynuzunda piramidal hücre tabakasında (Biegon et al. 1984a, 1984b) ayrıca striatum oriens, striatum radiatum, striatum lacunosumda tespit edilmiştir (Brinton et al. 1984b). Dentat girus içinde AVP reseptörleri spesifik olarak moleküler tabakada lokalize olarak bulunmuş ve hilusta AVP tanıma bölgeleri gösterilmiştir (Biegon et al. 1984a, 1984b).

Sinaptik zar kullanarak yapılan reseptör bağlanma çalışmaları ise mevcut hipokampüste bulunan AVP tanıma alanlarının yüksek afiniteli bağlama sahası olduğunu göstermiştir. Elektrofizyolojik kanıtlarda bunu destekler şekilde hipokampüste AVP reseptörlerinin işlevsel olduğu önermesini desteklemektedir. Kovacs ve arkadaşlarının davranışlar üzerine yaptığı araştırmalarda AVP nin hipokampusteki etkileri araştırılmıştır (Kovács et al, 1979). Bu araştırmacılar hipokampüsü inerve eden dorsal nöradrenejik kökün (Kovács et al, 1979) hasarlanması durumunda vazopressinin davranış üzerine etkilerini yitirdiği göstermiştir (Kovács et al. 1979). Bu çalışma AVP'nin davranış üzerine etkilerini monoaminnorepinefrin (NE) ile etkileşime girerek sağladığına dair ilk kanıtları bize sunmuştur. Sonrasında, Church (Church 1983), Brinton, McEwen (Brinton and McEwen 1985) ve Newman (Newman 1985), AVP'nin hipokampüste nöradrenalinin tetiklediği cAMP birikimini arttırarak etkisini gösterdiği bulunmuştur. Bu günkü veriler vazopressinin, hipotalamusta doza bağımlı ve peptide özgü bir şekilde NE bağımlı cAMP birikimini düzenlediğini göstermektedir. Veriler ayrıca AVP'nin hipokampus üzerine nöromodülatör olan etkisinin bir V1 reseptör, kalsiyum ve protein kinaz C antagonisti olan trifluoperazinle inhibe edildiğini göstermiştir. AVP davranışların düzenlenmesinde görevleri bulunmaktadır. Başlıca erkek tipi sosyal

davranışlardan saldırganlık, eşe bağlılık ve strese cevapta etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda geçmiş hikayesinde genel olarak saldırganlık olan veya tekrarlayan saldırgan davranışları olan kişilerin bu davranışlarıyla BOS AVP seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır, bu göstermektedir ki santral AVP etkisiyle impulsif agresif davranış gelişmektedir (Coccaro et al, 1998). Bu bulgular vazopressinin MSS üzerine etkilerini ve ayrıca vazopressine atfedilen davranış üzerine olan etkilerinin biyokimyasal temelini anlamamızı sağlamaktadır (Brinton and McEwen 1985).

### **2.5.3. Vazopressin ve Sosyal Biliş**

Sosyal ilişki biçimlerinin her türüsünde diğer bireyleri tanıma yeteneği gereklidir. Sosyal bilişte AVP rolünü inceleyen çalışmalar ilk olarak 1980'lerin sonlarında başlamış ve AVP'nin uyarılmadan kaçınma davranışıyla ilgili hafıza üzerine etkilerini inceleyebilmek için test geliştirme çalışmaları (Dantzer and Bluthé 1993) çok fazla tartışmaya sebep olmuştur. AVP etkilerini G protein üzerinden etki gösteren V1a, V1b ve V2 AVP reseptörleri aracılığı ile göstermektedir (Frank and Landgraf 2008). Yapılan fare deneyleri incelendiğinde periferik AVP uygulanmasının sosyal tanıma süresini (ilişki kurabilme süresi) uzattığı ve AVP V1a reseptör antagonisti verilince bu sürenin kısaldığı tespit edilmiştir (Dantzer and Bluthé 1993). Yapılan bir çalışmada bellek problemi ve işlemsel belleğinde bozukluğu olmayan ve anlamsız V1a reseptör mutasyonu olan erkek erişkinlerde dişi erişkinleri tanıma oranı kontrollere oranla daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise bu sonuç gösterilememiştir. Özellikle lateral septum AVP'nin sosyal tanıma üzerine olan etkilerinin meydana geldiği yerlerden birisidir. Lateral septum içine AVP verilen erkek erişkin sıçanlarda hafızanın genç sıçanlara oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir (Appenrodt et al, 2002, Dantzer et al, 1988). Bir başka çalışmada genetik olarak AVP yokluğu bulunan sıçanlarda lateral septuma AVP verilmesi sosyal tanıma yeteneğini kazandırmıştır (Engelmann and Landgraf 1994). Ayrıca AVP verilen sıçanlarda sosyal ayırt etme testiyle ölçülen sosyal belleğin arttığı gösterilmiştir (Dantzer et al. 1987, Le Moal et al. 1987). AVP'nin sosyal ilişki kurmada etkili olmasında olfaktör çekirdeğin de etkisi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada olfaktör çekirdeğe AVP enjeksiyonunun sosyal bilişi arttırdığı fakat V1a antagonisti uygulamasıyla bu bilişsel fonksiyonların gerilemediği gösterilmiştir

(Dluzen et al, 1998). Yakın zamanlı yapılmış bir çalışmada dokulara iyi nüfuz edebilen ve peptid yapılı olmayan bir V1a antagonisti uygulaması sonrasında sosyal bilişte gerileme gözlenmiştir (Tobin et al, 2010). Bir çalışmada NMDA yarışmasız antagonisti olan MK-801 ile tedavi edilen sıçanlarda amigdalada AVP kodlayan mRNA düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Matsuoka et al, 2008). Bu bulgular şizofreni hayvan modellerinde AVP'nin sosyal bilişsel kayıpları düzenleme mekanizmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. MK-801 ile uzun süre tedavi edilen sıçanlarda, AVP analogu ve V1a reseptör agonisti olan NC-1900'ün verilmesi ile sosyal ilişki bozukluklarını düzelttiği gözlenmiştir (Matsuoka et al, 2005). Birçok çalışmada gonadal hormonların sosyal ilişkiler üzerine olan etkisini AVP üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir.

Yapılan insan çalışmalarında vazopressin verilen bireylerde öğrenme kapasitesinin arttığı ve EKT sonrası meydana gelen retrograt amneziyi kısmen tersine çevirdiği gösterilmiş (Weingartner et al, 1981). Ayrıca AVP'nin sosyal hafıza ve duygusallık gibi birçok bilişsel fonksiyonlarda da etkili olduğu görülmüştür. Bozulmuş sosyal yetenekler, özellikle otizm gibi gelişimsel bozukluğu bulunan bireylerde gözlenmektedir (Fries ve ark. 2005) Yetimhane ortamında büyüyen çocukların ebeveynlerle büyüyen çocuklara oranla idrarlarında daha düşük AVP seviyeleri bulmuşlardır. Yetimhanelerde büyüyen çocukların sosyal bağlar kurma konusunda ve sosyal davranış düzenlenmesinde sorunlar yaşadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, erken yaşta ihmal edilmiş olan bebeklerde ailede yetiştirilen çocuklara oranla daha düşük bazal AVP seviyeleri görülmüştür (De Vries and Buijs 1983). AVP'nin sosyal biliş alanındaki etkilerini düzenleyen nöral bölgeler lateral septum, medial amigdala ve stria terminalisin nükleusdur (De Vries and Buijs 1983). Özellikle lateral septumda V1a reseptörlerinin yüksek oranda olması sosyal ayırt etmeyi iyileştirdiği ve V1a antagonistiyle bu iyileşmenin gerilediği bilinmektedir (Frank and Landgraf 2008). Genel olarak bu gözlemler Lateral septumdaki V1 reseptörlerinin öğrenme ve hafıza için kıymetli olan uzun vadeli potansiyalizasyona katkısı ile tutarlıdır (Joëls 2000). NMDA reseptör antagonisti olan fensiklidinin kronik olarak verilmesi ise sosyal etkileşim davranışında kötüleşmeye ve sıçanlardaki lateral septum dahil bazı beyin bölgesinde V1a reseptör yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır (Tanaka et al, 2003). AVP'nin sosyal davranış üzerine etkisini sinir ağı içerisinde bulunan birkaç

farklı yoldan yaptığına dair kanıtlar vardır. AVP ve V1a antagonistinin hem santral hem de periferik olarak verilmesinin sosyal ilişkileri düzenleyici etkisi üzerine bir çok tartışmalı veriler mevcuttur. AVP'nin periferik olarak verilmesinin santral AVP reseptörleri üzerine etkileri ise halen bilinmemektedir.

#### **2.5.4. Vazopressin' in şizofreni ile İlişkisi**

Şizofreni ve vazopressin arasındaki bağlantının birkaç boyutu olduğu görülmektedir. Nöroanatomik olarak bakıldığında hipotalamus ve hipokampusu içeren limbik yapılar şizofrenide anormal görünmektedir ve bu yapılar vazopressin sentez ve salınımını düzenlenmesinde rol almaktadır (Onaka and Yagi 2001, Riggs et al. 1991). Nörokimyasal olarak bakıldığında ise vazopressin salınımı şizofrenide en çok araştırılan iki nörotransmitter olan dopamin ve serotonin tarafından doğrudan düzenlenmektedir (Riggs et al, 1991). Şizofreni hastalarında vazopressin düzeylerini inceleyen çalışmalar incelendiğinde sonuçlar çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada nöroleptik tedavi almayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında vazopressin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış, 3 hafta nöroleptik tedavi sonrası tekrar ölçümlerde vazopressin düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (Beckmann et al, 1985). Başka bir çalışmada 45 kronik şizofrenili erkek hasta ile 41 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, oksitosinin şizofreni hastalarında daha düşükken vazopressinin düşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Andrea et al, 2014). Vazopressinin şizofreni hastalarında hastalık şiddeti ve hafıza üzerine yapılan çalışmalar çelişkilidir. 10 şizofreni hastası ile vazopressin analogu (1-desamino-8-dextro-arginine vasopressin ) verilerek yapılan bir çalışmada hastaların kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği ve negatif semptom ölçeğinde düzelmeler tespit edilmiştir (Iager et al, 1986). Yine vazopressin analogu verilerek şizofreni hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada negatif semptomlarda ayrıca kısa ve orta süreli hafızada düzelmeler olduğu gösterilmiştir (Brambilla et al, 1988). Ancak 21 kronik şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada vazopressinin hafıza üzerine etkileri olmadığı saptanmıştır (Stein et al, 1984). Forizs "dezorganize şizofreni" tanılı bir grup hastada negatif belirtiler üzerine uzun süreli vazopressin tedavisinin klinik düzelmeye giden sonuçlandığının olduğunu rapor etmiştir (Forizs 1952).

Şizofrenideki vasopressinerjik değişimlerin altında yatan fizyolojik mekanizmalar henüz net olarak bilinmemekle birlikte hiponatremik hastalarda hiponatremik



olmayan hastalara göre ilaçlarla tetiklenen psikotik alevlenmenin daha yüksek vazopressin seviyeleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Goldman et al, 1997). Yapılan insan çalışmalarında AVP'nin sosyal hafıza ve duygusallık gibi bir çok bilişsel fonksiyonlarda da etkili olduğu gösterilmiştir. 34 şizofreni hastası ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada vazopressin ve plasebo arasında duygu tanıma alanında fark gösterilmemiştir. Ancak erkek hastalarda vazopressinin kızgın yüzü tanımayı azalttığı, kadınlarda ise üzgün yüzü tanımayı azaltırken korkulu yüzü tanıma kabiliyetini geliştirdiği gözlenmiştir (Vadas et al, 2017).

## **2.6.ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİT**

### **2.6.1.Atrial Natriüretik Peptit Genel Bakış**

Atrial natriüretik peptid (ANP) kalp atriumunda bulunan kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri bulunan bir peptid hormondur. İlk defa 1964 yılında Jamcison Palade tarafından kalp atriumu kas hücrelerinin sekretuar granüller ihtiva ettiğini rapor etmişlerdir. 1984 yılında Cantin ve arkadaşları ile Sagnella ve Gregor isimli araştırmacılar atrial natriüretik peptidleri sıçan ve insan atriumlarından izole etmişlerdir. 1985 yılında ise Kangavva ve arkadaşları ise atrial natriüretik peptidlerin aminoasit zincirlerini ortaya çıkaran çalışmalar yapmışlardır. ANP atrial kas hücrelerinde özel granüller halinde bulunmakta, bu granüller sağ atrium, subperikardiyal yüzey ve atrial appendikste daha fazla miktarda bulunmaktadır. Atrial kas hücreleri içinde 126 aminoasitlik prohormon olarak bulunmakta ve dolaşıma 28 aminoasit olarak salınmaktadır (San ve Selçuk 1993).

ANP reseptörleri böbrek içinde glomerülerde ve mesangial hücrelerde, merkezi sinir sisteminde ise bulbus, lateral traktus ve serebellumun granüle hücre tabakalarında, fasikulus retroleksus, interpedinküler nukleus, subfornikal organ, choroid pleksus ve leptomeninkste yüksek konsantrasyonda ANP reseptörleri bulunmaktadır. ANP'nin daha düşük reseptör konsantrasyonları ise nukleus akumbens, dorsomedial ve suprakiasmatik hipotalamik nukleus, paraventriküler talamik nukleus, korteks ve subkomisstural organda tespit edilmiştir. Medulla spinalis ve otonom sinir sistemi üzerinde yapılan incelemeler sonunda medulla spinalisin sakral bölümünde, otonom

sinir sistemi içerisinde ise superior servikal ve cöliak ganglionlarda yüksek yoğunlukta ANP tesbit edilmiştir. İnsan kan hücrelerinden ise trombositlerde ANP reseptörleri tespit edilmiştir. Aorta ve adrenal zona glomeruloza hücrelerinde de ANP reseptörleri bulunmuştur. ANP' nin reseptörlere bağlanması sonucunda özellikle guanilat siklaz aktive olmakta ve bunun sonucunda c-CMP (siklik guanozin monofosfat) artmaktadır ve c-AMP'de (siklik adenozin monofosfat) düşüşe yol açan adenilatsiklaz inhibisyonu oluşmaktadır. Bu ikinci haberci sistemleri ile hedef dokularda ANP'nin etkili olmasına yardımcı olmaktadır (San ve Selçuk 1993).

### **2.6.2. Atrial Natriüretik Peptit'in Vücuttaki Etkileri**

Sağ kalp atriumunda meydana gelen yükselme ANP nin plazma seviyelerinde devamlı bir artış meydana getirmektedir. Sağ atrial basınçla ANP' in plazmada bulunan seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardır. Sağlıklı bir insanlarda plazmada ANP' i artıran sebepler incelendiğinde İntravenöz tuzlu su yüklenmesi, yatmak suretiyle meydana gelen pozisyon değişikliği neticesinde dolaşan volümün merkeze kayması, kan basıncında meydana gelen ani yükselme ve afterload' ta artış, ani olarak plazma sodyum artışı gösterilebilir. Ayrıca glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları ANP sentezini atrial kas hücrelerini direk olarak uyararak arttırmaktadır (Matsubara et al, 1987).

ANP böbreklerde glomeruler filtrasyon hızını (GFR), idrar akım hızını, sodyum, fosfat, magnezyum, kalsiyum ve potasyum atılımını artırdığı gösterilmiş olup, idrar osmolalitesini ise azalttığı tesbit edilmiştir (Albano and Raman 1986, Genes 1987, Maack et al. 1985).

ANP, daha önceden daralmış büyük arterlerin düz kaslarını ve bağırsak düz kaslarını gevşetir (Ackermann 1986, Pai 1988). Bu etkisini cGMP ve guanilat siklaz artışı ile yapmaktadır (Genes 1987).

Atrial Natriüretik Peptit'in renin-anjiyotensin –aldesteron mekanizmasındaki rolü ise renin sekresyon hızı, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron seviyesini azaltmaktır (Cody et al. 1986, Maack et al. 1985, Tulassay and Rascher 1987).

ANP 'nin kardiyak etkilerine bakıldığında kardiyak output, kardiyak indeks, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve ejeksiyon hızında belirgin bir artışla birlikte sağ

atrium ve pulmoner arter basınçlarında düşüş meydana getirdiği gösterilmiştir (Tang et al. 1987).

ANP'nin Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde ANP'ye ait bağlanma yerleri beyinde subfornikal organ, median eminens, area postrema, nukleus traktus solistarius ve 3. ventrikülün ön bölü- münü içine alan hipotalamik bölgedir. Bunlardan nukleus traktus solitarius, area postrema, 3. ventrikülün ön bölümü renine bağlı hipertansiyonun gelişmesinden ve kontrolünden sorumlu tutulmaktadır.. Subfornikal organ ise tuz ve su dengesiyle birlikte kan basıncının MSS'de ki kontrol merkezidir (Genes 1987). Bunlardan başka ANP reseptörlerinin bulunduğu MSS'de ki chlorid pleksus, silier cisim, pia mater gibi yerleri ANP etkilediği zaman vücut su ve elektrolit dengesiyle birlikte serebrospinal sıvı üretim hızı düzenlenmesinde görevlidir (Mantyh 1984, Steardo and Nathanson 1987).

ANP'nin hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) sistem ile yakın ilişki içindedir. Genel olarak ANP'nin HPA sisteminin bir düzenleyicisi olup, bazı koşullarda hemen her basamakta sistemi inhibe etmektedir (Kellner et al. 1992, Strohle et al. 1997). ANP prolaktin salınımı ile ilgili paradoksal etki gösterir. Portal damarlara dopamin salınımını uyararak laktotrop hücrelerden prolaktin sekresyonunu merkezi yolla baskılamak, stres süresince oksitosinerjik nöronların aktivasyonu ile prolaktin salgılatıcı faktörü uyarma yoluyla dopamin salınımını inhibe etmekte, böylece prolaktin sekresyonunu uyarılmaktadır (Özgün ve ark. 2002).

### **2.6.3. Atrial Natriüretik Peptit 'in Davranışlar Üzerine Etkisi ve Şizofreni**

ANP stres koşulunda hipotalamohipofizo-adrenal (HPA) sistemini baskılamaktadır (Kellner et al. 1992, Strohle et al. 1997). Yapılan çalışmalarda ANP'nin sıçanlarda bazal kortikotropin salgılayıcı faktör (CRF) salınımı üzerine etkisi bulunmazken strese yanıt olarak artan CRF'nin salınımında doza bağlı olarak inhibitör etki gösterdiği, noradrenalin tarafından uyarılan CRF salınımını ise in vitro olarak antagonize ettiği bildirilmiştir (Ibanez-Santos et al. 1990). bununla birlikte ANP'nin HPA sisteminin genel bir inhibitörü olmaktan ziyade daha çok stresin emosyonel bileşenleri üzerinden çalışan karmaşık bir antistresör olduğu ileri sürülmektedir (Griebel et al. 1999). CRF, MSS'de oldukça geniş bir lokalizasyona sahip olan CRF ANP'nin lokalizasyonu ile benzerlik göstermektedir (Kawata et al. 1985, Langub et

al. 1995, Skofitsch et al. 1985). Amigdalanın santral nukleusundaki CRF nöronlarının paraventriküler çekirdeğin parvosellüler bölgesine ve beyinsapının parabrakiyal nukleusuna projeksiyonları bulunmaktadır, bu projeksiyonlar davranışsal aktiviteyi ve ek olarak nöroendokrin ve otonom fonksiyonların düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu bölge ANP-CRF birlikteliğinin en fazla olduğu yerdir. Bu birliktelik CRF'nin etkinliği ve stres yanıtının oluşumu açısından da önemli olan olfaktör/limbik bilgi işlemlerinde, ANP'nin bir nöromodülatör rolü oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (Csermely 1998). Bu projeksiyonlar yoluyla yapılan bir çalışmada atrial natriüretik peptid transkripsiyon faktöründeki genetik varyasyonun amigdala modülasyonu ile alkol bağımlılığında rol oynadığı saptanmıştır. Amigdalada yer alan ANP reseptörelri ve CRH reseptörlerinin bu ilişkide görev aldığı öne sürülmektedir (Jorde et al, 2014). ANP nin bu etkisini hem CRF inhibiyonu hemde in vivo yapılan bir çalışmada ANP'nin ACTH serbestlenmesi ve plazma kortizol seviyeleri üzerinde inhibitör görevi üstlendiği gösterilmiştir (Fink et al, 1991). ANP, CRF ile uyarılması ACTH salgılanmasını in vivo baskılanması gönüllü insan deneklerde de gösterilmiştir (Biro et al. 1996, Kellner et al. 1992). ANP'nin ACTH ile birlikte stres anında salınımı artan lipotropin, endorfin ve melanosit stimüle edici hormon gibi diğer proopiomelanokortin peptidlerini de inhibe ettiğini, ayrıca prolaktin, tiroid stimüle edici hormon ve büyüme hormonu gibi stres koşullarında salgılanması artan hipofizer hormonların düzeyinde de azalmaya yol açtığını bildirilmelidir (Yıldırım ve ark. 2012). Sonuçta ANP, MSS'de dolaşım hemodinamiği ile emosyonel strese duyarlı süreçlerde aktif rol oynamaktadır. Organizmada stres durumunda bazı karmaşık motor-kognitif ve emosyonel devrelerin aktive olduğunu, bu aktivasyona neden olan nöral ve endokrin tetikleyicilerin ANP'erişik nöron gruplarını da aktive ederek hayatta kalma sürecinde stresin uyarandan bağımlı/bağımsız istenmeyen etkilerini organizma lehine değiştirdiğini göstermektedir. ANP'nin hipoglisemiye bağlı streste ACTH ve kortizol azalmasına neden olmaması (Wittert et al, 1993) ANP nin HPA sistemi üzerinde nonspesifik bir inhibitörden ziyade stresin emosyonel bileşenlerinin de devrede olduğu daha karmaşık ve ileri bir anti-stresör olduğu görüşünü desteklemektedir (Griebel et al. 1999).

Stres anında salınan atrial natriüretik peptid (ANP) intrahipotalamik olarak vazopressin salınımını da inhibe eder. Vazopressin stres durumunda ACTH salınımını arttırdığı için ANP, vazopressin üzerinden de streste artan ACTH sekresyonunu azaltır (Yıldırım 1994).

Yapılan bir çalışmaya göre; ANP'nin kontrolü asendan serotonerjik yolakta bulunmaktadır. Mezensefalik dorsal rafe nükleusunda (DRN) serotonin ve ANP nöronlarının kesiştiği gösterilmiştir. Serotonin, ANP nöronal sisteminde ANP sekresyonu için tonik stimülasyon oluşturmaktadır (Reis et al, 1994).

ANP; prolaktin sekresyonu üzerinde paradoksal etkisi bulunmaktadır. Portal damarlara dopamin salınımını uyararak laktotrop hücrelerden prolaktin salınımını merkezi olarak baskılamakta, stres süresince oksitosinerjik nöronların aktivasyonu ile prolaktin salgılatıcı faktörü uyararak ve dopamin salınımını inhibe ederek prolaktin sekresyonunu uyarmaktadır. Bu sayede ANP, hem ACTH inhibisyonu üzerinden, hem de prolaktin üzerinden stres anında immünomodülatör etki göstermektedir (Özgün ve ark. 2002).

ANP'nin öğrenme üzerine etkileri Bidzseranova ve ekibi tarafından ayrıntılı olarak araştırılmıştır (Bidzseranova et al. 1991a, 1991b, 1992a, 1992b). ANP nin korku ile motive olunan pasif kaçınma davranışının öğrenilmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Endojen ANP'nin öğrenme süreçlerindeki etkisini ölçmek için ANP anti serumu verilerek yapılan çalışmalarda da anti amnestik yetisini destekler bulgular gösterilmiştir. ANP anti serumu pasif kaçınma davranışının öğrenilme düzeyini azaltmış, aktif kaçınma refleksinin sönmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Bidzseranova et al. 1992a). Bu etkilerde kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemlerinin etkisinin olduğu düşünülmüştür.

ANP'in deneysel bulguları incelendiğinde klordiazopoksit, diazepam ve fenobarbiton gibi anksiyolitik etkinliği iyi bilinen diğer maddelerle elde edilenlere benzerdir. GABA reseptör blokerleri, 5-HT reseptör antagonistleri ve opiyat antagonistleri ANP'in anksiyolitik görevi üzerinde etkisizken, dopaminerjik ya da alfa/beta adrenoseptör antagonistlerinin bu işlevi bloke etmeleri, ANP ile meydana gelen anksiyolitik yanıtta dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerin de etkili olduğunu. ANP, sıçanlarda MSS'deki dopaminerjik nörotransmisyon üzerinde inhibitor etkisi olduğu

gösterilmiştir. Diğer katekolaminerjik sistemler de ANP'in işlevi ile ilişkilidir (Özgün ve ark. 2002). Yapılan bir çalışmada dopaminin D2 ve D5 reseptörlerini etkileyerek hipotalamik ANP nöronlarında bifazik modülasyonu etkilediği, bunda bazı antipsikotik ilaçların farmakolojik temelleri altında yatan neden olabileceği düşünülmüştür (Lee et al, 2000).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu çalışma Ağustos 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamızın örneklemini şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllü olmak üzere iki grup olarak oluşturulmuştur. Şizofreni hastaları vaka grubu, sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Kliniğimizin polikliniğinde takip edilen ve kliniğimize bağlı Sakarya ilindeki SEAH toplum ruh sağlığı merkezince takipli DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, DSM-V 'e göre şizofreni tanı kriterlerinin karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise hasta grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi yönünden eşleştirilmiş, IQ puanları yönünden belirgin fark olmamasına dikkat edilmiştir. Ailesinde şizofreni ve/veya bipolar bozukluk öyküsü olmayan, bilişsel işlevleri etkileyecek sistemik ve/veya beyin hastalığı geçirmemiş ve hali hazırda herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alınmıştır. Yüz yüze görüşülerek araştırma hakkında sözel bilgi verilmiştir ve bu kişilerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alınmıştır. Kognitif fonksiyonları sağlıklı bir şekilde değerlendirmek için çalışmamıza sadece 18-65 yaş aralığındaki şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller dahil edilmiştir.

Çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlanma kriterlerini bulandırmayan 63 hasta vaka grubunu, 60 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmaktadır.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

HASTA GRUBUNUN;

- DSM-IV ve DSM-V kriterlerine göre şizofreni tanılı olma
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- 18-65 yaşları arasında olma

- En az ilkokul mezunu olması
- En az 6 aydır remisyon döneminde olma
- Araştırmaya dahil olunmasından 6 ay öncesinde herhangi bir durum nedeniyle psikiyatri kliniğine yatışın olmayışı
- Son 6 aydır düzenli antipsikotik tedavi alıyor olma

#### KONTROL GRUBUNUN;

- DSM-IV ve DSM-V kriterlerine göre psikiyatrik bozukluk tanısı olmamama
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- 18-65 yaşları arasında olma
- En az ilkokul mezunu olma

#### DIŞLANMA KRİTERLERİ:

- 18-65 yaşları dışında olanlar
- Okur-yazar olmayanlar
- Ek psikiyatrik bozukluk tanısı olanlar
- Bilişsel fonksiyonu etkileyen nörolojik/metabolik hastalık öyküsü (Bilinen)
- Nörobilişsel kısıtlılık oluşturabilecek duyuşal kusuru (işitme/görme engelliliği gibi)
- Zeka geriliği olanlar
- Alkol ya da madde bağımlılığı/kötüye kullanımı olanlar
- Son altı ay içinde elektro-konvulziv tedavi almış olanlar
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar



- Hipertansiyon ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar

### **3.2.GEREÇLER**

Çalışmanın tüm katılımcılarına Sosyodemografik bilgi formu, DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği, İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, Kent IQ testi, nörobilişsel testler; İz Sürme Testi, Stroop Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi ve Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel bellek alt testi ve Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi uygulanmıştır. Hasta grubundan ve kontrol grubunda 5 ml 3 tüp kan alınarak hasta ve kontrol grubunun oksitosin, vasopressin, atrial natriüretik peptid serum düzeylerine bakılmıştır.

#### **3.2.1. Sosyodemografik Bilgi Formu**

Hastaların sosyodemografik verilerini ve hastalık bilgilerini almaya yönelik hazırlanmış formdur. Bu form araştırmacı tarafından hazırlanmış olup içeriğinde; yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, meslek, çalışma durumu, medeni durum, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer, eşlik eden fiziksel hastalıklar, toplam hastalık süresi, hastalığın başladığı yaş, toplam atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, şu an kullandığı ilaç tedavisi ve dozları, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar, sigara, madde, ve alkol geçmişi, kilo, boy gibi bilgileri içermektedir (Ek 1).

#### **3.2.2. DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)**

1983 yılında Spitzer ve arkadaşları tarafından yarı yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracı olarak geliştirilen SCID-I, karşılıklı görüşme ile DSM tanı ölçütlerine göre herhangi bir birinci eksen tanısının geçmişte ve/veya son 1 ay içinde olup olmadığının araştırılmasını sağlar. Çalışmada, formun First ve arkadaşları tarafından DSM-IV'e uyarlanmış, 1997 yılında yayınlanan versiyonunun, Çorapcıoğlu ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan, 1999 yılında yayımlanan Türkçe formu kullanılmıştır.

### **3.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS)**

Kay ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden 7'si pozitif sendrom alt ölçeğine, 7'si negatif sendrom altölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji altölçeğine aittir. PANSS'da tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait yedi şiddet puanının her biri için yapılan detaylı açıklamalar tüm maddelere eşlik etmektedir. Yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=yok, 2=çok hafif, 3= hafif, 4= orta, 5=orta/ağır, 6=ağır, 7=çok ağır. PANSS puanlaması her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır; pozitif ve negatif sendrom altölçekleri için potansiyel puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir. PANSS değerlendirmeleri genellikle son bir haftayı içeren tanımlanmış bir süre göz önüne alınarak gerçekleştirilir. Bilgi hem klinik görüşme, hem de aile üyeleri veya hasta hastanede yatıyorsa hastadan birinci derecede sorumlu sağlık personeline danışılarak alınır. PANSS değerlendirmesi 30-40 dakikalık yarı yapılandırılmış bir görüşme sonrasında yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

### **3.2.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)**

Guy (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu ("hastalığın şiddeti", "iyileşme" ve "yan etkilerin şiddeti") bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Bu çalışmada sadece 'hastalığın şiddeti' alt ölçeği değerlendirilmiştir.

### **3.2.5. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (IGD)**

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı olan bir ölçektir. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilirken, fiziksel veya çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları

ayrı olarak değerlendirilememektedir. Öl çekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin derecelendirilmesi şeklinde yapılır. ( Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV). Köroğlu E (çev.) Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 1994.)

### **3.2.6.Kent IQ testi**

1941 yılında Kent, Grace H.tarafından geliştirilmiş olan bu test sözel perfonmansa dayanan bir kağıt kalem testidir. Konuşma, şitme ve sözel ifade sorunu olmayan hastalara ve normal kişilere uygulanabilmektedir.

Uygulamada süre ve zaman kısıtlaması yoktur. 6-14 yaş çocukları için ve zeka geriliğinden şüphelenilen yetişkinler için uygulanan ve 10 basit sorudan oluşan bir zeka testidir.14 yaş ve altı için zeka yaşının takvim yaşına göre ayrıca hesaplanması gerekir.

Yönerge verilirken testteki sorular okunmakta ve başka bir ekleme yapılmamaktadır. Ancak kişi soruları anlamadıysa ve uygulayıcı tarafından kişinin soruyu uygulayabileceğine dair bir kanaat getirildiyse soru hakkında yönlendirme yapmadan küçük bir açıklama yapılabilir.

### **3.2.7. Nöropsikolojik değerlendirme testleri**

**a. İz Sürme Testi, İST (Trail-Making Test):** İz sürme testi Reitan tarafından 1958'de geliştirilmiştir. İlk kez 1944'de görsel-motor ve görsel-kavramsal iz sürme testi olarak, ABD Ordusu psikologları tarafından 'Army Individual Test Battery' nin bir parçası olarak geliştirilmiş; izleyen yıllarda sivil kullanıma sunulmuştur. Türk toplumuna uyarlamasını Cangöz, Karakoç ve Selekler (2007) yapmıştır. İST A ve B olmak üzere iki bölümden (formdan) oluşmaktadır. A bölümü 1'den 25'e kadar sayıları farklı düzlemlerde birbirine birleştirmeyi gerektirir ve katılımcıların, test formu üzerinde içinde rakamlar bulunan daireleri ardışık ve doğru sırada (1-2-3-4-.....) olacak şekilde çizgi çizerek birleştirmeleri istenmektedir. B bölümünde ise 1'den 13'e kadar olan sayıları A'dan M'ye kadar olan harflerle birleştirmek gereklidir ve katılımcıların test formu üzerinde içinde rakam ve harfler bulunan daireleri bir rakam bir harf sırasına uygun, ardışık ve doğru sırada (1-A,2-B,3-C-.....)

olacak şekilde çizgi çizerek, 53 birleştirmeleri istenmektedir. Testte süre sınırlaması yoktur. Tamamlama süreleri ve yapılan hata sayıları puan olarak kabul edilir. A bölümü psikomotor hız ve dikkat, B bölümüyse kurulumu değiştirme, görsel tarama hızı becerisini ölçer. B bölümü süresinden, A bölümünün süresinin çıkarılmasıyla (B-A) çalışma belleği hakkında bilgi edinilir. İST görsel-motor kavramsal tarama, motor hız, planlama, sayısal bilgi, soyut düşünme, uyarıcının fiziksel özellikleri tarafından yaratılan tepki eğiliminin ketlenmesi, set değiştirme, konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans gibi farklı becerileri gerektiren uygulanması kolay bir görevdir. İST'nin özellikle B Bölümü yürütücü işlevlerden karmaşık dikkat, planlama, set değiştirme ve tepki ketlemesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik bir ölçü aracıdır. Çalışmamızda sadece tamamlama süreleri dikkate alınmıştır.

**b. Sözel Bellek Süreçleri Testi-SBST (Rey Auditory Verbal Learning Test):** Rey (1964) tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (1992) tarafından yapılmıştır. SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi kişinin anlık belleği, ikincisi öğrenme ya da bilginin edinilmesi süreci, üçüncüsü hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Birinci ve ikinci aşamadan sonra teste yaklaşık 40 dakika ara verilir ve üçüncü aşama (uzun süreli bellek) gerçekleştirilir. Hatırlama geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak, her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Kırk dakika sonra denekten bu kelimeleri anımsadığı kadarıyla söylemesi(delayed recall, geciktirilmiş hatırlama) istenir. Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için “tanıyarak hatırlama (recognition) 54 denemesi yapılır. Bu amaçla, her bir kelimenin, o kelimeyle anlamsal olarak aynı kategoriden olan bir kelime ve sessel (fonetik) olarak benzeyen bir kelime arasına karıştırılmış olarak daha önce hazırlanmış bir liste deneğe gösterilerek tanınması beklenir. Değerlendirmede anlık

bellek skoru (ilk denemede söylenen kelime sayısı), tam öğrenme skoru (tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı), toplam öğrenme skoru (her bir denemede söylenen kelimelerin toplamı), en yüksek öğrenme skoru (deneğin hatırlayabildiği en fazla kelime sayısı) ve geciktirilmiş hatırlama skoru (40 dakika sonra hatırlanan kelime sayısı) belirlenmiştir.

**c. Wechsler Bellek Ölçeği-Görsel bellek alt testi, WMS-R (Wechsler Memory Scale Visual Production Subscale):**

Wechsler tarafından 1987 de geliştirilen test görsel öğrenme ve bellek işlevlerini değerlendirir. WMS-Görsel bellek alt testi, üzerine geometrik desenler çizili olan 3 karttan oluşur. Birinci ve ikinci kartlarda birer, üçüncü kartta ise yan yana 2 şekil vardır. Kartlardan her biri deneğe 10 saniye gösterildikten sonra kaldırılır ve o şekli çizmesi istenir. Deneğin doğru olarak anımsayıp çizdiği her bir unsur için belli puanlar verilir. Deneğin üç kartın tamamından alabileceği en yüksek puan 14'dur. WMS'nin bütün bellek alt testlerine, olguya haber vermeden yapılan bir geciktirilmiş anımsama denemesi de eklemiştir. Buna göre 40 dk. sonra tekrar şekilleri çizmesi istenir; eğer denek kartların hepsini anımsayamazsa tanıyarak anımsama denemesinde birbirine yakın şekiller arasından asıl şeklin seçilmesi ile tanıyarak anımsama yapması istenir. Değerlendirmede anlık bellek skoru ve geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama skoru belirlenmiştir. Biz çalışmamızda sadece anlık görsel bellek testini kullandık.

**d. Stroop Testi:**

J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir. Testin ilk kısımda deneklere renk isimleri sunulur ve olabildiğince hızlı okumaları istenir. İkinci kısımda renkli mürekkeple basılı karelerin/yuvarlakların renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. Üçüncü kısımda ise sunulan rengin 55 adından farklı renkte mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı okunması istenir (Örneğin 'mavi' kelimesi kırmızı mürekkeple yazılmıştır ve deneklerden 'mavi' kelimesinin söylenmesi istenir). "Stroop etkisi" olarak adlandırılan çarpıcı sonuç ise, deneklerin farklı renkte mürekkeple yazılan renk adlarını (örneğin mavi renkle yazılı 'kırmızı' kelimesini) okumakta oldukça zorlanmaları, doğru okuyabilmek için uzunca bir süre harcamaları, hatta yazılı kelimeyi değil,

mürekkebin rengini söylemeleridir (örneğimizde doğru okuma 'kırmızı' olacakken, deneğin 'mavi' demesi gibi). Stroop testinde renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Stroop Testi temel olarak, zamana ve verilen işe bağlı olarak seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürmeyi değerlendirir. Ayrıca, Stroop testleri algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir 'bozucu etki' altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır (Spreeen and Strauss 1991). Böylesi yeteneklerin olmadığı durumda perseveratif, stereotipik, uyumsuz olmayan davranışlar ve motor hareketleri düzenleme ve kontrol etme güçlüğü gözlenmektedir (Stuss and Benson 1984). Yürütücü işlevler kapsamına giren bu yetenekleri ölçen Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır. PET gibi ileri fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmalar, Stroop testi esnasında orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu göstermiştir (Malloy ve Richardson, 1994). Şizofrenide gözlenen bilgi işleme bozukluklarını açıklamaya çalışan sinir ağı modellerinden, orbitofrontal korteksi (OFC) içeren ağla ilgili OFC sendromundaki genel klinik özellik 'disinhibisyon' dur. OFC sendromu duygusal davranışlar ve özellikle davranışlara ilişkin inhibisyon süreçlerinde bozukluğu içermektedir. Bilgi işleme açısından dikkatin ilişkili uyarıcılara toplanmasında, yeni bilgilerin öğrenilmesinde ve zihinsel faaliyeti seçme ve uygun olmayanların bastırılmasında zorlukları içerir. OFC 56 sendromunu belirlemede kullanılan başlıca nöropsikolojik test Stroop Testi'dir (Karakaş ve Aydın 1999). Bu testin bilişsel psikoloji açısından önemi, görsel algıyla (burada renk) semboliksemantik algı (burada rengin adı) arasında bir çatışma olduğunda, görsel algının ağır basmasıdır. Başka bir deyişle görsel algı daha temel, daha ilkeldir ve semantik süreçlerden önce gelir. Nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığı Cattell tarafından keşfedilmiş, olayın temelde bir renk-kelime bozucu etkisi (color-word interference difference) olduğu ise Stroop tarafından gösterilmiştir (Karakaş et al 1999). Testin bugün çeşitli versiyonları kullanılmaktadır. Stroop Testi'nin Türk toplumu için uyarılma çalışmasını Karakaş yapmıştır (Karakaş et al 1999). Bu çalışmada kullanılan versiyonunda uygulama 3 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada; A4 kağıdı üzerinde her biri 10 maddeden oluşan 6 sütunda bulunan 60

adet, 3 adet farklı mürekkep rengine sahip (kırmızı, yeşil, mavi) 3 farklı renk isminin (kırmızı, yeşil, mavi) hızlı ve doğru bir şekilde okunması istenir. İkinci aşamada; yine A4 kağıdı üzerinde aynı şekilde yerleşmiş 3 farklı renkte basılmış dikdörtgen şeklinin mürekkep rengini hızlı ve doğru bir şekilde okunması istenir. Üçüncü aşamada ise; birinci aşamada kullanılan materyaldeki renk isimlerini bu kez okunmayıp, renklerinin söylenmesi istenir. Bu aşama interferans oluşumunu değerlendiren aşamadır. Stroop Testi her bölümü üç şekilde puanlanmaktadır: (1) “Başlayın” komutunun verilmesinden bölümün son maddesinin okunmasına/söylenmesine kadar geçen süre; (2) hata sayısı; (3) düzeltilen tepki sayısı.

### **3.2.8. Yüz İfadesinden Duygu Tanıma Testi:**

1971’de Ekman ve Friesen bir çalışmalarında insanlarda altı temel duygu olduğunu ve her bir duygunun farklı bir yüz ifadesi taşıdığını ifade etmişlerdir. Bu çalışma sırasında kültürler arası araştırmaların temellendirilebilmesi için dış kirlenmeye çok az maruz kalmış izole bir kültüre sahip olan Papua Yeni Gine yerlileri referans alınmıştır. Kültürlerden bağımsız ve evrensel olarak geçerli kabul edilmiş olan bu duygular “mutluluk”, “kızgınlık”, “üzüntü”, “korku”, “iğrenmiş” ve “şaşıklık” olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda; P. Ekman ve W.V. Friesen tarafından 1976 yılında hazırlanan ve mutlu, üzgün, korkmuş, kızgın, şaşırılmış, iğrenmiş olmak üzere toplum tarafından sıklıkla kabul görmüş 6 yüz duygu ifadesi ile nötr yüz duygu ifadesini içeren fotoğraflardan oluşan setin içinden seçilen 4’ü kadın, 4’ü erkek olmak üzere 8 modele ait toplam 56 fotoğraf kullanılmıştır. 21x30 cm boyutundaki kağıt üzerinde 17,5 x 25 cm boyutlarındaki fotoğraflar rastgele olarak dizilmiştir. İlk 7 fotoğraftaki yüz ifadelerindeki duygular testin uygulanacağı kişiye gösterildikten sonra test uygulanmaya başlanır. Katılımcıların gösterilen fotoğraflardaki yüz duygu ifadelerini doğru şekilde ve en kısa sürede tanımları istenmiştir. Fotoğraflar gösterilirken herhangi bir süre kısıtlaması uygulanmamıştır. Test sırasında katılımcıların teste verdikleri cevaplar araştırmacı tarafından not edilirken; aynı zamanda her bir yanıt için ne kadar süre geçtiği de kaydedilmiştir.

### 3.3. BİYOLOJİK ÖRNEKLEMİN TOPLANMASI

Kliniğe başvuran hasta ve kontrol gruplarından test uygulaması öncesinde 10 ml venöz kan antikoagülansız tüpe alınmıştır (BD Vacutainer SST™ II Advance plastic tubes, Silica Gel, U.K.). Araştırılan nörohormonların plazma düzeylerinin en yüksek değerde olduğu 11:00 - 15:00 saatleri arasında numuneler toplanmıştır. Oda sıcaklığında koagülasyon işleminin tamamlanması için 2 saat beklenmiştir. 4°C'de 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edilip (Thermo Scientific, Centrifuge SL16R, UK ), serum numuneleri ependorfa ayrılarak -80°C 'de depolanmıştır.

### 3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Tüm hasta örneklemi tamamlanınca, serumlar depolandıkları -80°C 'den çıkarılıp oda sıcaklığında (22-24°C) biyokimyasal analizler için hazırlanmıştır. Tüm reaktifler de kullanılmadan önce protokole uygun olarak oda sıcaklığında bekletilmiştir.

Serum oksitosin (Elabsience ELISA, Catalog No: E-EL- 0029, Texas) AVP (Elabsience ELISA, Catalog No: E-EL- H0272, Texas) ve ANP (Elabsience ELISA, Catalog No: E-EL- H0532, Texas) düzeyleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Şövalde belirtilen protokol uygulanmıştır:

Solüsyonların hazırlanması: Konsantre yıkama solüsyonu (30 mL) 750 mL deiyonize-distile suda 1: 25 oranında dilüe edildi. Referans standart farklı konsantrasyonlarda dilüe edildi. Biotinylated Detection Ab 1: 100 oranında dilüe edildi. Konsantre Horseradish peroxidase (HRP) 1: 100 oranında dilüe edildi.

Kit protokolü: Önceden belirlenen kuyucuklara 50 µL standart solüsyon (standard working solution) veya numune eklendi. İnsan-spesifik monoklonal antikor kaplı kuyucuklara 50 µL Biotinylated Detection Ab eklendi. 45 dakika 37°C de inkübe edildi. 3 kez aspire edildi ve yıkandı (Biotek ELX-800 Washer, USA). 100 µL HRP konjugate eklendi ve 30 dakika 37°C de inkübe edildi. 5 kez aspire edildi ve yıkandı. Substrat reaktifinden 90 µL eklendi. 15 dakika 37°C'de inkübe edildi. Bütün kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 15 dakika bekledi. İnkübasyon, eliminasyon veren reaksiyon fazlarını takip eden bu fazlar sonucunda kuyucuklarda renk değişimi gözlemlendi ve 450 nm dalga boyunda (Biotek ELX50 Reader Instruments, Winooski, VT, USA) absorbans değerleri ölçüldü. Sonuçlar



mililitrede pikogram olarak pg/mL ifade edildi. OXT ve AVP için testin ölçü aralığı 15.63-1000 pg/mL, tekrarlanabilirliği <10%, analitik duyarlılığı 9.38 pg/mL idi. ANP için testin ölçü aralığı 7.81-500 pg/mL, tekrarlanabilirliği <10%, analitik duyarlılığı 4.69 pg/mL idi.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Çalışmada verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 22. 0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde değişkenlerin yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişkenler için merkezilik ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, standart sapma) hesaplanmış, bağımlı ve bağımsız değişkenler arası ilişkiler ki-kare, student's t testi, pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Araştırmada örneklem hasta (H) ve sağlıklı kontrol (K) olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Araştırmaya 63 şizofreni hastası, 60 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. H grubunun %55,6'sı (35 kişi) erkek , %44,4'ü (28 kişi) kadın, SK grubunun %40'ı (24 kişi) erkek, %60'ı(36 kişi) kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 2a)

H grubunun yaş ortalaması  $40,94 \pm 10,32$ , K grubunun yaş ortalaması  $40,55 \pm 11,55$ 'dir. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $t=0,196$ ,  $p=0,845$ ). (Tablo 2a)

Eğitim süreleri yıl olarak incelendiğinde H grubunun  $9,44 \pm 3,43$  yıl, SK grubunun  $9,67 \pm 3,77$  yıldır. İki grup arasında eğitim yılı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $t=0,342$ ,  $p=0,733$ ). (Tablo 2a)

**Tablo 2a. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri**

		Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
Sosyodemografik Özellikler (n=123)		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	35	55,6	24	40,0	0,084
	K adın	28	44,4	36	60,0	
Yaş	18-29	10	15,9	9	15,0	0,815
	30-39	21	33,3	22	36,7	
	40-49	18	28,6	13	21,7	
	50-65	14	22,2	16	26,7	
Eğitim (yıl)	0-5	17	27,0	19	31,7	0,315
	6-8	13	20,6	9	15,0	
	9-12	25	39,7	18	30,0	
	>12	8	12,7	14	23,3	
Toplam		63	100,0	60	100,0	

Çalışma durumu incelendiğinde H grubunda çalışan 7 kişi (%11,1), SK grubunda çalışan 26 kişi (%43,3)'dir. (Tablo 2b)

Medeni durumları iki grup arasında karşılaştırıldığında H grubun %66,7'si (52 kişi) bekar, %16,7'si(13 kişi) evli, SK grubunun %73,3'ü (44 kişi) evli, %23,3'ü (14 kişi) bekadır. (Tablo 2b)

Hasta grubun %88,9'u, sağlam grupta %21,7'i anne, baba ve kardeşlerle yaşamaktadır. (Tablo 2b)

Araştırmaya katılan H grubunun %71,4 'ü, K grubunun %28,3 'ü sigara kullanmaktadır (p<0,001). (Tablo 2b)

**Tablo2b. Araştırmaya Katılan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri**

	Hasta		Sağlıklı Kontrol		p
	n	%	n	%	
<b>Sosyodemografik Özellikler (n=123)</b>					
<b>Medeni Durum</b>					
Evli	10	15,9	44	73,3	<0,001
Bekar	41	65,1	14	23,3	
Boşanmış/Dul	12	19,0	2	3,3	
<b>Çalışma durumu</b>					
Çalışmıyor	49	77,8	28	46,7	<0,001
Çalışıyor	7	11,1	26	43,3	
Öğrenci	-	-	3	5,0	
Emekli	7	11,1	3	5,0	
<b>Yaşadığı yer</b>					
Kendi evi	62	98,4	60	100,0	
Ona ayrılan oda	1	1,6	-	-	
<b>Birlikte yaşamılan kişiler</b>					
Anne, baba, kardeş	56	88,9	13	21,7	
Eş, çocuklar	5	7,9	47	78,3	
Yalnız	2	3,2	-	-	
<b>Sigara İçmiş/İçiyor</b>					
İçmiyor	45	71,4	17	28,3	<0,001
	18	28,6	43	71,7	
<b>Toplam</b>	63	100,0	60	100,0	

## 4.2. Klinik Veriler

Hasta grubunun klinik geçmiş verileri incelendiğinde; grubun ortalama hastalık süresi  $14,13 \pm 9,31$  yıl; ortalama hastalık başlangıç yaşı  $26,93 \pm 10,08$  yıl; ortalama yatış sayısı  $2,71 \pm 2,98$ 'dir (Tablo 2). Altı bireyin (%9,5) hiç yatışı olmadığı, 22 bireyin (%34,9) hastanede 1 kez yatışı olduğu, 35 bireyin (%55,6) hastanede birden fazla yatışının bulunduğu saptandı. (Tablo 3)

Grubun kullanmakta olduğu tedavinin klorpromazin eşdeğer dozu  $876,19 \pm 370,14$  olarak belirlendi. Grubun ailede psikiyatrik öykü geçmişi incelendiğinde 10 bireyin (%15,9) birinci derece yakınında psikiyatrik öykü mevcuttu. (Tablo 3)

**Tablo 3. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri**

Klinik Özellikler (n=63)	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük Değer	En Büyük Değer
Hastalık Süresi	15	14,13	9,31	1	32
Yatış Sayısı	2	2,71	2,98	-	15
Klorpromazin Eş Değeri	800	876,19	370,14	200	2200

## 4.3. Klinik Belirti Şiddeti Özellikleri

Hasta grubunun belirti şiddetinin Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği ile elde edilen sonuçların ortalama değeri incelendiğinde PANSS ölçeği pozitif belirtiler alt ölçeği ortalama  $12,10 \pm 3,03$ , PANNS negatif belirtiler alt ölçeği ortalama  $12,22 \pm 3,19$ , PANNS genel belirtiler alt ölçeği de  $26,06 \pm 9,33$  olarak saptanmıştır. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) hastalık şiddeti alt grubu incelendiğinde ortalama CGI puanı  $3,46 \pm 0,62$ 'dir. İşlevselliğin Genel Durumu ortalaması ise  $53,10 \pm 8,10$  olarak saptandı. (Tablo 4)

**Tablo 4. Hastalarda Klinik Belirti Şiddeti Özellikleri**

Klinik Belirti Şiddeti (n=63)	Ortanca	Ortalama	SS	EKD	EBD
PANSS Pozitif	12	12,10	3,03	8	22
PANSS Negatif	12	12,22	3,19	7	21
PANSS Toplam	50	50,38	11,74	35	122
PANSS Genel	25	26,06	9,33	18	92
CGI	3	3,46	0,62	2	5
IGD	55	53,10	8,10	30	70

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer

#### 4.4. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetininin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerle SBTS puanları incelendiğinde uzun süreli bellek ile işlevselliğin genel değerlendirme puanı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır. (Tablo 5a)

**Tablo 5a. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanları İle İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
Anlık Bellek	,183	,192	,110	,226	,023	,209	r
	,151	,131	,393	,075	,855	,100	p
Toplam Öğrenme Puanı	,108	,092	,058	,126	,096	,295*	r
	,400	,473	,650	,326	,456	,019	p
EnYüksek Öğrenme Puanı	,069	,080	,053	,090	-,062	,204	r
	,591	,535	,681	,483	,631	,108	p
Uzun Süreli Bellek	-,070	,070	-,039	-,047	,057	,258*	r
	,584	,587	,762	,714	,657	,041	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanı ile ilişkisi incelendiğinde görsel bellek testi ile işlevselliğin genel değerlendirme puanı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır. (Tablo 5b)

**Tablo 5b. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanları İle İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
Görsel Hafıza	,152	,054	,085	,157	-,011	<b>,372**</b>	r
	,236	,673	,507	,219	,930	<b>,003</b>	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerin İST-A ve İST-B tamamlama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde İST-A tamamlama süresi ile işlevselliğin genel değerlendirme puanı ile negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. İST-A performansı iyileştikçe IGD puanında artmaktadır.(Tablo 4c)

**Tablo 5c. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Süreleri İle İlişkidi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
İz Sürme A	-,138	-,028	,154	-,077	,157	<b>-,449**</b>	r
	,282	,825	,228	,547	,220	<b>,000</b>	p
İz Sürme B	-,170	-,184	-,097	-,209	-,072	-,257	r
	,211	,174	,475	,123	,599	,056	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerin Stroop Testi puanları ile ilişkisi incelendiğinde Stroop1 süre ve renk söyleme hata sayısı ile İşlevselliğin Genel Değerlendirme puanı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır. Stroop1 ve renk söyleme hata performansı arttıkça işlevselliğin genel değerlendirme puanı artmaktadır. (Tablo 5d)

**Tablo 5d. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Stroop Testi Puanları İle İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
<b>Stroop Süre 1</b>	-,018	,005	,231	,047	,191	- ,379**	r
	,890	,969	,069	,716	,133	,002	p
<b>Stroop Süre 2</b>	-,013	,010	,022	-,002	,068	-,235	r
	,922	,937	,865	,991	,595	,064	p
<b>Stroop Fark</b>	-,004	-,014	-,093	-,031	-,031	-,158	r
	,973	,915	,470	,809	,809	,216	p
<b>Kelime Okuma Düzeltme</b>	,064	-,074	,059	,046	-,105	,087	r
	,616	,567	,648	,718	,414	,499	p
<b>Kelime Okuma Hata</b>	,103	-,026	,105	,102	,041	-,175	r
	,422	,838	,413	,427	,753	,169	p
<b>Renk Söyleme Düzeltme</b>	-,030	-,112	,079	-,034	-,019	-,043	r
	,816	,383	,538	,794	,884	,739	p
<b>Renk Söyleme Hata</b>	,186	-,089	,152	,163	,232	- ,371**	r
	,145	,489	,235	,203	,067	,003	P

\* p<0,05, \*\*p<0,001

#### 4.5. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetininin Yüz Duygu Tanıma ile İlişkisi

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerin yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde üzgün, şaşkın, iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayılarının işlevselliğin genel değerlendirilmesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu vardır. Yüz ifadelerine verilen doğru sayısı arttıkça İşlevselliğin genel değerlendirilmesi puanı artmaktadır. Korkmuş ve iğrenmiş yüz ifadesi doğru sayısı ile CGI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Korkmuş ve İğrenmiş yüz ifadelerine verilen doğru cevap sayısı arttıkça CGI hastalık şiddeti alt ölçeği azalmaktadır. PANSS negatif alt ölçeği ile mutlu doğru sayısı pozitif yönde korelasyona sahipken, Korkmuş doğru sayısının negatif yönde korelasyonu mevcuttur.

**Tablo 6a. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testleriniyüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları İle İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
<b>Mutlu Doğru Sayısı</b>	,146	<b>,362**</b>	,025	,221	,102	,077	r
	,253	<b>,004</b>	,844	,082	,426	,546	p
<b>Üzgün Doğru Sayısı</b>	,049	-,009	,146	,074	-,043	<b>,277*</b>	r
	,704	,947	,254	,564	,738	<b>,028</b>	p
<b>Kızgın Doğru Sayısı</b>	,069	-,248	-,030	-,020	-,071	,173	r
	,592	,050	,817	,876	,578	,175	p
<b>Şaşkın Doğru Sayısı</b>	,058	-,102	-,031	,011	-,206	<b>,325*</b>	r
	,650	,425	,810	,934	,104	<b>,009</b>	p
<b>Korkmuş Doğru Sayısı</b>	-,080	<b>-,312*</b>	-,152	-,187	- <b>,295*</b>	,162	r
	,534	<b>,013</b>	,233	,142	<b>,019</b>	,204	p
<b>İğrenmiş Doğru Sayısı</b>	-,146	-,118	-,135	-,183	- <b>,258*</b>	<b>,436*</b>	r
	,253	,358	,290	,152	<b>,041</b>	<b>,000</b>	p
<b>Nötr Doğru Sayısı</b>	-,196	-,109	-,141	-,222	-,165	<b>,355*</b>	r
	,123	,394	,271	,081	,195	<b>,004</b>	p
<b>Toplam ifade Doğru Sayısı</b>	-,065	-,184	-,087	-,124	-,244	<b>,416*</b>	r
	,610	,149	,498	,332	,054	<b>,001</b>	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hastalarda klinik belirti şiddetini gösteren testlerin yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyona rastlanmamıştır. (Tablo 6b)



**Tablo 6b. Hastalarda Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Testlerin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri İle İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	PANNS Genel	PANNS Negatif	PANNS Pozitif	PANNS Toplam	CGI	IGD	
<b>Mutlu Cevaplama Süre</b>	-,139	-,113	-,115	-,170	-,061	-,124	r
	,278	,377	,369	,182	,633	,334	p
<b>Üzgün Cevaplama Süre</b>	-,130	-,224	-,176	-,210	,019	-,086	r
	,309	,078	,167	,099	,882	,501	p
<b>Kızgın Cevaplama Süre</b>	-,046	-,127	-,067	-,088	,040	-,114	r
	,722	,323	,603	,494	,754	,375	p
<b>Şaşkın Cevaplama Süre</b>	-,137	-,184	-,056	-,173	-,019	-,144	r
	,285	,148	,661	,175	,883	,260	p
<b>Korkmuş Cevaplama Süre</b>	-,162	-,083	-,145	-,189	-,068	-,102	r
	,204	,519	,256	,139	,597	,426	p
<b>İğrenmiş Cevaplama Süre</b>	-,076	-,183	-,056	-,125	-,010	-,168	r
	,553	,151	,661	,330	,939	,187	p
<b>Nötr Cevaplama Süre</b>	-,109	-,171	-,025	-,139	-,046	-,159	r
	,396	,181	,845	,277	,723	,212	p
<b>Toplam İfade Cevaplama Süre</b>	-,120	-,170	-,098	-,167	-,017	-,137	r
	,349	,182	,444	,191	,895	,285	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

#### 4.6. Bilişsel İşlev Ölçeklerinin Verileri

Hasta grubunda SBST- anlık bellek puanı  $4,19 \pm 1,64$ , toplam öğrenme puanı  $71,03 \pm 22,64$ , en yüksek öğrenme puanı  $9,33 \pm 2,82$ , uzun süreli bellek puanı  $6,98 \pm 2,99$ ; Sağlıklı kontrol grubunda anlık bellek puanı  $7,05 \pm 2,32$ , toplam öğrenme puanı  $95,73 \pm 16,80$ , en yüksek öğrenme puanı  $11,43 \pm 1,65$  uzun süreli bellek puanı  $7,93 \pm 1,95$  olarak saptanmıştır. SBST testinin bütün alt gruplarında sağlam grup daha yüksek puan almıştır. Bu fark istatistiksel açıdan da anlamlıdır. (Tablo 7a)

**Tablo 7a. Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplardaki Dağılımı**

	Hasta			Sağlıklı Kontrol			p
<b>Nörobilişsel Testler (n=123)</b>	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	<b>&lt;0,001</b>
<b>Anlık Bellek</b>	4,19	1,64	1-10	7,05	2,32	2-11	<b>&lt;0,001</b>
<b>Toplam Öğrenme Puanı</b>	71,03	22,64	21-122	95,73	16,80	51-140	<b>&lt;0,001</b>
<b>En Yüksek Öğrenme Puanı</b>	9,33	2,82	3-15	11,43	1,65	7-15	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uzun Süreli Bellek Puanı</b>	6,98	2,99	1-13	7,93	1,95	4-14	<b>0,039</b>

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer

WMS-Görsel Bellek Alt Testinde hastalar  $7,98 \pm 3,57$ ; sağlam kontrol grubu  $11,93 \pm 2,01$  puan olarak saptanmıştır. Sağlam grup daha yüksek puan aldığı görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. (Tablo 7b)

**Tablo 7b. Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Hasta Ve Sağlam Kontrol Gruplarındaki Dağılımı**

	Hasta			Sağlıklı Kontrol			p
<b>Nörobilişsel Testler (n=123)</b>	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	<b>&lt;0,001</b>
<b>Görsel Anlık Bellek Puanı</b>	7,98	3,57	0-14	11,93	2,01	7-14	<b>&lt;0,001</b>

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer

İST-A ve İST-B tamamlama süreleri açısından gruplar incelendiğinde hastalar İST-A  $78,88 \pm 41,91$ , İST-B  $239,93 \pm 173,73$ ; sağlıklı kontrol grubu ise İST-A  $54,55 \pm 26,14$ , İST-B  $99,47 \pm 40,86$  saniyede tamamlamıştır. Sağlam grup daha kısa sürede tamamlamış olup, bu fark istatistiksel açıdan da anlamlıdır. (Tablo 7c)

**Tablo 7c. İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarındaki Dağılımı**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Hasta			Sağlıklı Kontrol			P
	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	
İz Sürme A Tamamlama Süre	78,88	41,91	19-270	54,55	26,17	22-134	<0,001
İz Sürme B Tamamlama Süre	239,93	173,73	73-620	99,47	40,86	49-220	<0,001

Stroop testi sonuçları verileri iki grup arası karşılaştırıldığında; Stroop 1 (farklı renkte yazılmış renk isimlerini okuma), Stroop 2 (farklı renkte yazılmış renk isimlerini söyleme) ve Stroop süre fark alt parametrelerinden, Stroop 2 ve Stroop süre fark parametrelerinde hasta ve sağlam kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmış olup şizofreni hastalarının daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur. Yine Stroop 1 alt testiyle ilintili kelime okuma düzeltme sayısı ve kelime okuma hata ve Stroop 2 alt testiyle ilintili renk söyleme düzeltme sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup, şizofreni hastalarının bu alt testte daha fazla zorlandıkları bulunmuştur. (Tablo 7d)

**Tablo 7d. Stroop Testi Puanlarının Hasta ve Sağlam Kontrol Gruplarında Dağılımı**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Hasta			Sağlıklı Kontrol			p
	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	
Stroop 1 (Kelime Okuma)	51,87	19,88	22-120	46,37	12,44	30-78	0,067
Stroop 2 (Renk Söyleme)	115,05	63,33	17-480	86,48	22,93	45-158	<b>0,001</b>
Stroop Fark (Stroop 2-1)	64,87	54,76	18-410	40,37	15,35	2-92	<b>0,001</b>
Kelime Okuma Düzeltme	3,08	3,32	0-15	1,87	1,74	0-10	<b>0,012</b>
Kelime Okuma Hata	2,24	3,93	0-15	0,80	0,95	0-5	<b>0,006</b>
Renk Söylemede Düzeltme	1,11	1,70	0-10	0,55	0,96	0-5	<b>0,026</b>
Renk Söylemede Hata	0,71	2,06	0-12	0,32	0,54	0-2	0,143

#### 4.7. Yüz Duygu Tanıma Testi Verileri

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında mutlu yüz ifadesi hariç diğer yüz ifadelerini doğru cevaplama sayılarının sağlıklı kontrol grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında mutlu, üzgün, kızgın, şaşırılmış ve korkmuş yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. İğrenmiş, nötr ve toplam yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(Tablo 6). Hasta grubun en çok mutlu yüz ifadesini tanıdığı, bunu kızgın ve nötr ifadelerinin takip ettiği bulunmuştur. Hastalarda en az korkmuş yüz ifadesini tanıyabildikleri bunu iğrenmiş ve üzgün yüz ifadesi takip ettiği bulunmuştur.(Mutlu> kızgın> nötr> şaşkın> iğrenmiş> üzgün> korkmuş). Sağlıklı kontrollerde benzer olarak en fazla mutlu yüz ifadesini tanıdığı bunu nötr, kızgın, iğrenmiş, şaşırılmış ,üzgün ve korkmuş yüz ifadelerinin takip ettiği saptanmıştır. (mutlu> nötr> kızgın> iğrenmiş> şaşırılmış> üzgün> korkmuş) (Tablo 8a)

**Tablo 8a. Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubundaki Dağılımı**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Hasta			Sağlıklı Kontrol			p
	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	
<b>Mutlu Doğru Sayısı</b>	6,84	0,41	5-7	6,82	0,93	1-7	0,848
<b>Üzgün Doğru Sayısı</b>	4,79	1,83	1-7	5,02	1,53	2-7	0,467
<b>Kızgın Doğru Sayısı</b>	5,65	1,42	0-7	5,67	1,11	3-7	0,945
<b>Şaşkın Doğru Sayısı</b>	5,17	1,91	0-7	5,62	1,33	1-7	0,137
<b>Korkmuş Doğru Sayısı</b>	3,06	1,93	0-7	3,78	2,14	0-7	0,052
<b>İğrenmiş Doğru Sayısı</b>	4,57	1,98	0-7	5,63	1,40	1-7	<b>0,001</b>
<b>Nötr Doğru Sayısı</b>	5,22	2,28	0-7	6,45	1,23	1-7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Toplam Doğru İfade Sayısı</b>	35,32	8,14	13-48	38,98	5,86	19-49	<b>0,005</b>

Hasta ve sağlam gruplardaki yüz duygu tanıma testinde yüz ifadesini cevaplama süreleri arasındaki fark incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunda tüm yüz ifadelerinde ortalama cevaplama sürelerinin hastalardan daha kısa olduğu bulunmuştur. Bu durum istatistiksel açıdan da anlamlıdır. (Tablo 8b)

**Tablo 8b. Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Tanıma Sürelerinin Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Karşılaştırılması**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Hasta			Sağlıklı Kontrol			P
	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	<0,001
<b>Mutlu Cevaplama Süre</b>	2,42	1,45	1-8,57	1,33	0,33	1-2	<0,001
<b>Üzgün Cevaplama Süre</b>	4,22	2,79	1,28-21,40	2,02	0,73	1-4,14	<0,001
<b>Kızgın Cevaplama Süre</b>	3,77	2,92	1,28-22,80	2,06	0,56	1-3,71	<0,001
<b>Şaşkın Cevaplama Süre</b>	3,62	2,53	1,57-18,7	1,96	0,59	1-4	<0,001
<b>Korkmuş Cevaplama Süre</b>	3,91	2,41	1,42-17,14	2,17	0,54	1-3,57	<0,001
<b>İğrenmiş Cevaplama Süre</b>	3,76	2,55	1,42-17,5	1,96	0,54	1-3,57	<0,001
<b>Nötr Cevaplama Süre</b>	3,37	2,50	1-16,4	1,58	0,59	1-2,85	<0,001
<b>Toplam İfade Cevaplama Süre</b>	25,08	15,66	9,84-122,51	13,09	3,17	7-22,98	<0,001

#### 4.8. Nörobilişsel Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testleri ile İlişkisi

Hasta grubunda kognitif fonksiyon testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi mutlu doğru sayısının uzunsürelili bellek ile, üzgün ve ifade toplam doğru sayısının tüm SBST alt testleri ile, iğrenmiş ve nötr doğru sayısının anlık bellek hariç tüm SBST alt testleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. (Tablo 9a1)

**Tablo 9a1. Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobi lişsel Testler (n=63)	Mutl uDoğ ru Sayıs ı	Üzgü n Doğ ru Sayısı	Kızgı n Doğ ru Sayısı	Şaşkı n Doğ ru Sayısı	Korkm uş Doğ ru Sayısı	İğren miş Doğr u Say ısı	Nötr Doğr u Ort alam a	Toplam İfade Doğru sayısı	
Anlık Bellek	,237	<b>,270*</b>	,015	,211	,021	,317*	,233	<b>,272*</b>	r
	,061	<b>,032</b>	,906	,098	,867	,011	,066	<b>,031</b>	p
Öğren me Puanı	,225	<b>,387*</b>	-,013	,124	,167	<b>,438*</b>	<b>,271*</b>	<b>,347**</b>	r
	,076	<b>,002</b>	,918	,333	,191	<b>,000</b>	<b>,032</b>	<b>,005</b>	p
En Yü ksek Öğren me Puanı	,186	<b>,331*</b>	-,019	,046	,144	<b>,375*</b>	<b>,211</b>	<b>,276*</b>	r
	,145	<b>,008</b>	,884	,720	,261	<b>,002</b>	<b>,097</b>	<b>,029</b>	p
Uzun Sürel i Bellek	<b>,274*</b>	<b>,399*</b>	,170	,187	,150	<b>,469*</b>	<b>,352*</b>	<b>,425**</b>	r
	<b>,030</b>	<b>,001</b>	,184	,142	,239	<b>,000</b>	<b>,005</b>	<b>,001</b>	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde kızgın ifade cevaplama süresi ile anlık bellek ilişkisi dışında tüm SBST testleri ile yüz ifadelerini cevaplama süreleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Hastaların SBST testleri performansı arttıkça yüz ifadesi doğru cevap verme süreleri kısalmıştır. (Tablo 9a2)

**Tablo 9a2. Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam ifade C.S	
Anlık Bellek	-,315*	-,275*	-,214	-,291*	-,283*	-,336**	-,395*	-,320*	r
	,012	,029	,091	,021	,024	,007	,001	,010	p
Öğrenme Puanı	-,404**	-,384**	-,318*	-,412**	-,344**	-,426**	-,492*	-,425**	r
	,001	,002	,011	,001	,006	,001	,000	,001	p
En Yüksek Öğrenme Puanı	-,397**	-,367**	-,311*	-,388**	-,331**	-,411**	-,456*	-,406**	r
	,001	,003	,013	,002	,008	,001	,000	,001	p
Uzun Süreli Bellek	-,374**	-,310*	-,291*	-,381**	-,266*	-,389**	-,469*	-,378**	r
	,003	,014	,021	,002	,035	,002	,000	,002	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda Wechler görsel anlık bellek testinin yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadeleri doğru cevaplama sayısı ile ilişkisi incelendiğinde üzgün, şaşkın, iğrenmiş, nötr, toplam doğru sayısını ile görsel anlık bellek arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. (Tablo 9b1)

**Tablo 9b1.Hasta Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam İfade D.S	
Görsel hafıza	,108	,258*	,219	,285*	,126	,396**	,388**	,403**	r
	,398	,041	,085	,024	,324	,001	,002	,001	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001



Hasta grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde mutlu ve nötr ifade ortalama cevaplama süresinin görsel anlık bellek ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptandı. Görsel anlık bellek performansı arttıkça hastalarda ifadelere verdiği cevapta kısalmaktaydı. (Tablo 9b2)

**Tablo 9b2. Hasta Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam İfade C.S	
Görsel Hafıza	-,272*	-,127	-,062	-,231	-,228	-,242	-,305*	-,216	r
	,031	,320	,630	,068	,072	,056	,015	,090	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda İz Sürme A ve B testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen Yüz ifadesini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde İST-A testi ile mutlu, iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İST-A performansı arttıkça ifadelere verilen doğru cevap sayısı artmaktaydı. İST-B testi ile mutlu, üzgün, iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. İST-B performansı arttıkça ifadelere verilen doğru cevap sayısı artmaktadır. (Tablo 9c1)

**Tablo 9c1. Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam ifade D.S	
İz Sürme A	-,375**	-,185	-,082	-,228	-,191	-,320*	-,407*	-,365**	r
	,002	,146	,522	,072	,133	,011	,001	,003	p
İz Sürme B	-,427**	-,319*	-,132	-,179	,001	-,349**	-,477*	-,371**	r
	,001	,017	,332	,186	,996	,008	,000	,005	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda İz Sürme A ve B testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen yüz ifadesini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde kızgın ifade dışında İST-A testi ile diğer tüm ifaler arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardı. İST-A performansı arttıkça ifadeleri cevaplama performansıda artmaktaydı. İST-B testi ile de tüm yüz ifadeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. İST-B performansı arttıkça ifadeleri cevaplama performansıda artmaktaydı.

**Tablo 9c2. Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam İfade C.S	
İz sürme A	,436**	,334**	,209	,506**	,467**	,444**	,458**	,430**	r
	,000	,008	,100	,000	,000	,000	,000	,000	p
İz sürme B	,557**	,460**	,363**	,526**	,496**	,527**	,724**	,554**	r
	,000	,000	,006	,000	,000	,000	,000	,000	p
<b>n</b>	56	56	56	56	56	56	56	56	

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda Stroop testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen Yüz ifadesini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde Stroop 1 süre ile mutlu , şaşkın, iğrenmiş, nötr, ifade toplam doğru sayısı, Stroop 2 süre ile iğrenmiş,nötr ve toplam ifade doğru sayısı, Stroop fark ile iğrenmiş doğru sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. Stroop 1,Stroop 2 ve Stroop fark performansları arttıkça ifadelere verilen doğru cevap sayıları artmaktaydı.Ayrıca kelime okuma hata sayısı ile iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayıları, renk söyleme düzeltme ile iğrenmiş doğru sayısı ile, renk söyleme hata ile iğrenmiş, nötr ve ifade toplam doğru sayısı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardı. (Tablo 9d1)

**Tablo 9d1. Hasta Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam İfade D.S	
Stroop Süre 1	-,331**	-,185	-,021	-,277*	-,098	-,312*	-,496**	-,365**	r
	,008	,147	,870	,028	,443	,013	,000	,003	p
Stroop Süre 2	-,123	-,129	-,045	-,057	-,159	-,293*	-,333**	-,259*	r
	,335	,314	,729	,656	,212	,020	,008	,040	p
Stroop Fark	-,009	-,080	-,034	-,041	-,123	-,291*	-,247	-,203	r
	,945	,533	,792	,748	,337	,021	,051	,110	p
Kelime Okuma Düzeltme	,223	,125	,102	-,007	-,016	-,233	-,094	-,031	r
	,079	,330	,426	,955	,902	,066	,464	,807	p
Kelime Okuma Hata	-,166	-,293*	-,243	-,396**	-,221	-,548**	-,328**	-,487**	r
	,192	,020	,055	,001	,082	,000	,009	,000	p
Renk Söyleme Düzeltme	-,067	,007	,036	-,135	,081	-,258*	-,181	-,121	r
	,604	,954	,777	,291	,528	,041	,157	,344	p
Renk Söyleme Hata	-,169	-,230	-,129	-,320*	-,137	-,477**	-,412**	-,422**	r
	,185	,070	,314	,011	,284	,000	,001	,001	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta Stroop testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen Yüz ifadesini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde stroop 1 testi ile mutlu, şaşkın, korkmuş, iğrenmiş, nötr, toplam ifade cevaplama süreleri, stroop 2 ile mutlu, üzgün, şaşkın, korkmuş, nötr ve toplam ifade cevaplama süreleri, stroop fark süresi ile şaşkın, iğrenmiş, nötr ve toplam ifade cevaplama süreleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Stroop 1,2 ve stroop fark performansları arttıkça yüz duygu tanıma testinde yüz ifadesini cevaplama performansları da artmaktaydı. (Tablo 9d2)

**Tablo 9d2. Hasta Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam İfade C.S	
Stroop Süre 1	,444**	,217	,211	,377**	,328**	,307*	,377**	,335*	r
	,000	,088	,096	,002	,009	,014	,002	,007	p
Stroop Süre 2	,304*	,250*	,149	,435**	,375**	,355**	,396**	,343*	r
	,015	,048	,242	,000	,002	,004	,001	,006	p
Stroop Fark	,234	,182	,077	,348**	,295*	,281*	,308*	,260*	r
	,065	,153	,549	,005	,019	,025	,014	,040	p
Kelime Okuma Düzeltme	-,078	-,045	-,057	,004	-,040	,026	,069	-,017	r
	,544	,728	,656	,977	,756	,840	,594	,897	p
Kelime Okuma Hata	,226	-,024	-,015	,096	,038	,096	,094	,064	r
	,075	,849	,904	,453	,770	,454	,463	,619	p
Renk Söylenme Düzeltme	,152	,001	-,016	,013	,021	,053	,102	,040	r
	,233	,995	,899	,918	,873	,678	,427	,753	p
Renk Söylenme Hata	,171	,023	,010	,169	,082	,102	,138	,098	r
	,181	,858	,941	,184	,521	,427	,282	,443	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde anlık bellek puanının üzgün, korkmuş, ifade toplam doğru sayısı ile, toplam öğrenme puanının mutlu, korkmuş, ifade toplam doğru sayısı ile, en yüksek öğrenme puanının mutlu, ifade toplam doğru sayısı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. SBST performansları arttıkça yüz ifadelerine verilen doğru cevap sayıları artmaktaydı. (tablo 10a1)

**Tablo 10a1. Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam ifade D.S	
Anlık Bellek	,122	<b>,271*</b>	,020	,050	<b>,382**</b>	,173	,141	<b>,316*</b>	r
	,352	<b>,036</b>	,881	,702	<b>,003</b>	,187	,283	<b>,014</b>	p
Öğrenme Puanı	<b>,275*</b>	,241	,049	,122	<b>,349**</b>	,088	,162	<b>,326*</b>	r
	<b>,034</b>	,063	,713	,353	<b>,006</b>	,504	,216	<b>,011</b>	p
En Yüksek Öğrenme Puanı	<b>,417**</b>	,131	,015	,116	,200	,165	,162	<b>,276*</b>	r
	<b>,001</b>	,319	,907	,379	,126	,208	,218	<b>,033</b>	p
Uzun Süreli Bellek	,237	,051	,177	-,043	,220	,003	- ,058	,144	r
	,069	,696	,176	,745	,091	,980	,659	,272	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde anlık bellek puanının mutlu, üzgün, kızgın, nötr, toplam ifade cevaplama süreleri ile, toplam öğrenme puanının mutlu, üzgün, kızgın, şaşkın, nötr ve toplam ifade cevaplama süresi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu vardı. SBST performansı arttıkça ifade cevaplama süre performansında artmaktaydı. (Tablo 10a2)

**Tablo 10a2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam İfade C.S	
Anlık Bellek	-,334*	-,263*	-,415*	-,192	-,075	-,143	-,296*	-,297*	r
	,009	,042	,001	,141	,570	,275	,022	,021	p
Öğrenme Puanı	-,406*	-,295*	-,361*	-,318*	-,209	-,223	-,293*	-,361*	r
	,001	,022	,005	,013	,109	,087	,023	,005	p
En Yüksek Öğrenme Puanı	-,328*	-,136	-,195	-,232	-,125	-,189	-,167	-,228	r
	,011	,300	,136	,074	,341	,149	,202	,080	p
Uzun Süreli Bellek	-,164	-,042	-,176	-,135	,022	-,119	-,085	-,116	r
	,210	,747	,178	,302	,867	,364	,518	,379	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde korkmuş yüz ifadesi dışında tüm yüz ifadesi doğru sayısının anlık görsel hafıza puanı ile pozitif yönde anlamlı korelasyonu saptandı. (Tablo 10b1)

**Tablo 10b1. Sağlıklı Kontrol Grubundawechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testininortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam İfade D.S	
Görsel Hafıza	,429**	,385**	,316*	,556**	,210	,341**	,267*	,569*	r
	,001	,002	,014	,000	,108	,008	,039	,000	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde görsel anlık hafıza puanı ile nötr cevaplama süresi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Görsel hafıza performansı arttıkça nötr ifadeye cevaplama süresi performansında yükseldi. (Tablo 10b2)

**Tablo 10b2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Wechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama Puanlarının Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobil işsel Testler (n=60)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam İfade C.S	
Görsel Hafıza	-,242	-,206	-,186	-,179	-,118	-,107	-,301*	-,233	r
	,063	,115	,156	,170	,367	,415	,019	,073	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda İz Sürme A ve B testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde gösterilen yüz ifadesini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde İST A ve İST B testinin mutlu, üzgün, korkmuş, ifade toplam doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. İST A ve İST B performansı arttıkça yüz duygu tanıma testinde yüz ifadesini doğru cevaplama sayılarında artmaktaydı. (Tablo10c1)

**Tablo 10c1. Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobil işsel Testler (n=60)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın n D.S	Şaşkın D.S	Korkmuş D.S	İğrenmiş D.S	Nötr D.S	Toplam ifade D.S	
İz Sürme A	-,426**	-,349**	-,212	-,205	-,528**	-,085	-,197	-,501**	r
	,001	,006	,104	,115	,000	,516	,131	,000	p
İz Sürme B	-,394**	-,343**	-,091	-,199	-,519**	-,112	-,175	-,468**	r
	,002	,007	,487	,128	,000	,393	,182	,000	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda İz Sürme A ve B testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen Yüz ifadesini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde İST-A testinin mutlu, üzgün ve toplam ifade cevaplama süresi ile, İST-B testinin ise kızgın hariç tüm yüz ifadeleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. İST-A ve İST-B performansı arttıkça yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadesini cevaplama süreleri performansıda artmaktaydı. (Tablo 10c2)

**Tablo 10c2. Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A ve B Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobil işsel Testler (n=60)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam ifade C.S	
İz Sürme A	,268*	,337*	,233	,125	,179	,224	,272*	,289*	r
	,038	,008	,073	,339	,170	,086	,036	,025	p
İz Sürme B	,384*	,365*	,175	,257*	,356**	,371**	,341*	,390**	r
	,002	,004	,182	,047	,005	,004	,008	,002	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Stroop testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen yüz ifadesini doğru cevaplama sayıları ile ilişkisi incelendiğinde Stroop-1 süre ile üzgün, kızgın doğru cevaplama sayısı ile, Stroop-2 testinin mutlu, üzgün, ifade toplam doğru sayısı ile, stroop fark testinin üzgün, nötr ve ifade toplam doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu vardı. Kelime okuma düzeltme sayısı ile üzgün, kızgın, şaşkın, korkmuş ve ifade toplam doğru sayısı ile kelime okuma hata sayısının korkmuş ve ifade toplam doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Renk söyleme düzeltme sayısı ile üzgün üzgün ve kızgın ifade doğru sayısı ile, renk söyleme hata sayısının korkmuş ifade doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. Tüm stroop testlerinde test performansı arttıkça yüz ifadesine verilen doğru cevap performansıda artmaktaydı. (Tablo 10d1)



**Tablo 10d1. Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Doğru Cevaplama Sayıları ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Mutlu D.S	Üzgün D.S	Kızgın D.S	Şaşkı n D.S	Korkmuş D.S	İğren mis D.S	Nötr D.S	Toplam ifade D.S	
Stroop Süre 1	-,095	<b>-,301*</b>	<b>-,328*</b>	-,152	-,112	,020	,012	-,225	r
	,469	<b>,019</b>	<b>,010</b>	,245	,393	,877	,926	,084	p
Stroop Süre 2	<b>-,258*</b>	<b>-,424**</b>	-,219	-,186	-,246	-,096	-,204	<b>-,392**</b>	r
	<b>,046</b>	<b>,001</b>	,093	,155	,058	,465	,119	<b>,002</b>	p
Stroop Fark	<b>-,305*</b>	<b>-,411**</b>	-,061	-,141	<b>-,273*</b>	-,160	-,316	<b>-,404**</b>	r
	<b>,018</b>	<b>,001</b>	,643	,283	<b>,035</b>	,222	<b>,014</b>	<b>,001</b>	p
Kelime Okuma Düzeltme	-,225	<b>-,570**</b>	<b>-,442**</b>	-,286	<b>-,349**</b>	-,145	-,067	<b>-,510**</b>	r
	,084	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,027</b>	<b>,006</b>	,268	,613	<b>,000</b>	p
Kelime Okuma Hata	-,233	-,241	-,239	-,102	<b>-,254*</b>	-,081	-,023	<b>-,286*</b>	r
	,073	,064	,066	,439	<b>,050</b>	,537	,860	<b>,027</b>	p
Renk Söyleme Düzeltme	,095	<b>-,258*</b>	<b>-,331**</b>	,062	-,056	,039	,059	-,100	r
	,468	<b>,046</b>	<b>,010</b>	,641	,669	,768	,652	,445	p
Renk Söyleme Hata	-,052	,076	-,132	,031	<b>,267*</b>	-,046	,012	,083	r
	,696	,565	,314	,817	<b>,039</b>	,728	,930	,530	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Stroop testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide gösterilen yüz ifadesini cevaplama süreleri ile ilişkisi incelendiğinde Stroop 1 süre ile kızgın ifade cevaplama süresinin, Stroop 2 süre ile mutlu, kızgın ve toplam ifade cevaplama süresinin, Stroop fark ile kızgın ve ifade toplam cevaplama süresinin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. Kelime okuma hata sayısının şaşkın ifade cevaplama süresi ile renk söyleme düzeltmenin kızgın ifade cevaplama süresi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. (Tablo 10d2)

**Tablo 10d2. Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testlerinin Yüz Duygu Tanıma Testide Gösterilen Yüz İfadesini Cevaplama Süreleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Mutlu C.S	Üzgün C.S	Kızgın C.S	Şaşkın C.S	Korkmuş C.S	İğrenmiş C.S	Nötr C.S	Toplam ifade C.S.	
Stroop1	,208	,142	<b>,397*</b>	,162	-,012	,044	,104	,179	r
	,110	,278	<b>,002</b>	,216	,925	,741	,430	,170	p
Stroop 2	<b>,291*</b>	,224	<b>,379*</b>	,237	,120	,190	,221	<b>,287*</b>	r
	<b>,024</b>	,085	<b>,003</b>	,069	,361	,147	,090	<b>,026</b>	p
Stroop Fark	<b>,280*</b>	,217	<b>,258*</b>	,223	,196	,247	,250	<b>,288*</b>	r
	<b>,030</b>	,096	<b>,046</b>	,086	,133	,057	,054	<b>,025</b>	p
Kelime Okuma Düzeltme	,150	,082	,211	,094	-,008	,057	,119	,120	r
	,254	,531	,106	,475	,955	,664	,364	,361	p
Kelime Okuma Hata	,093	,142	,156	<b>,320*</b>	-,052	,064	,095	,149	r
	,478	,280	,235	<b>,013</b>	,694	,630	,471	,256	p
Renk Söyleme Düzeltme	,036	,167	<b>,270*</b>	,028	,006	,080	,149	,138	r
	,783	,202	<b>,037</b>	,830	,964	,542	,257	,294	p
Renk Söyleme Hata	-,085	-,111	-,113	,073	,005	,031	-,137	-,060	r
	,517	,400	,390	,579	,970	,817	,297	,647	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

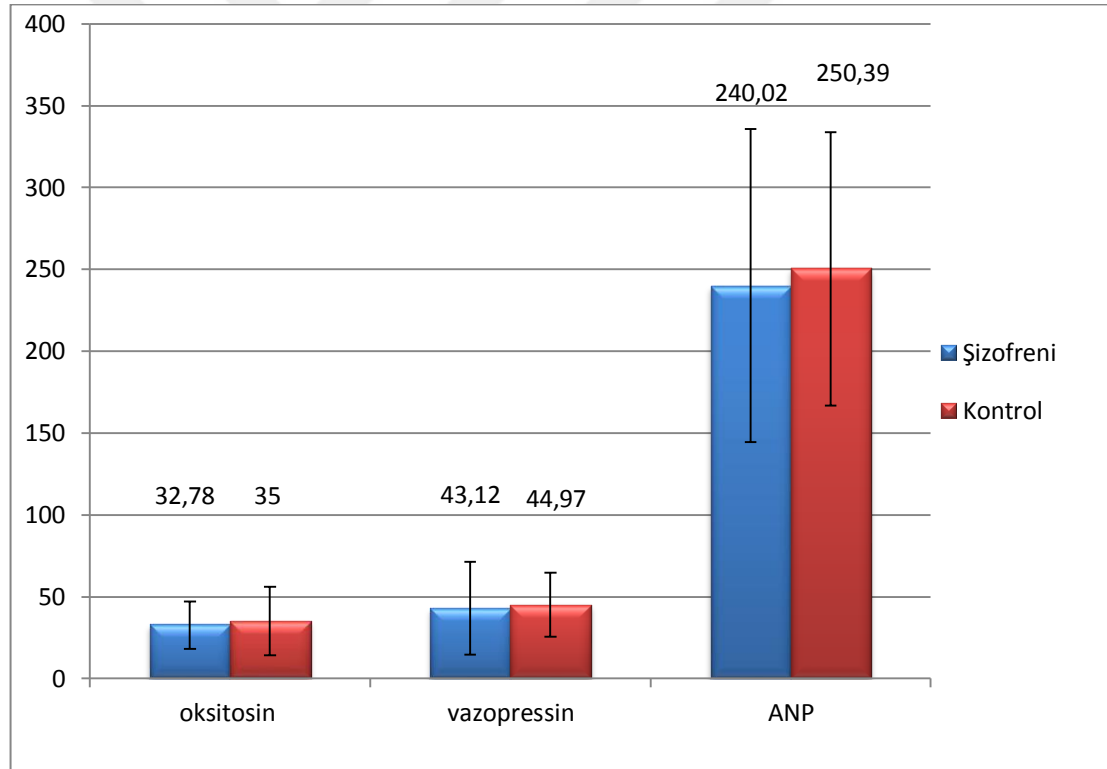
#### 4.9. Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri Verileri

Hasta grubunda kan oksitosin düzeyi  $32,87 \pm 14,47$ , vazopressin düzeyi  $43,12 \pm 28,37$ , atrial natriüretik peptit düzeyi  $240,02 \pm 95,61$  olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise kan oksitosin düzeyi  $35,00 \pm 20,89$ , vazopressin düzeyi  $44,97 \pm 19,55$ , atrial natriüretik peptit düzeyi  $250,39 \pm 83,53$  olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptit düzeyi daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur.

**Tablo 11. Hasta Ve Sağlıklı Kontroldeki Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptit Düzeylerinin Özellikleri**

	Hasta			Sağlıklı Kontrol			P
	Ortalama	SS	EKD-EBD	Ortalama	SS	EKD-EBD	
<b>Oksitosin</b>	32,78	14,47	7,55-56,76	35,00	20,89	0,1-105,92	0,492
<b>Vazopressin</b>	43,12	28,37	10,58-152,47	44,97	19,55	2,93-105,24	0,677
<b>ANP</b>	240,02	95,61	65,08-500,0	250,39	83,53	89,68-487,94	0,524

SS: Standart Sapma, EKD: En Küçük Değer, EBD: En Büyük Değer



**Şekil 1. Hasta Ve Sağlıklı Kontroldeki Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptit Düzeylerinin Özellikleri Karşılaştırması**

#### 4.10. Klinik Belirti Şiddeti Özelliklerinin Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptid ile İlişkisi

Hastalardaki PANNS pozitif, negatif, genel ve toplam puanları, IGD, CGI ile Vazopressin, Oksitosin, ANP hormon düzeyler arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı. (Tablo 12)

**Tablo 12. Klinik Belirti Şiddetini Gösteren Bazı Testlerin Hormonlarla İlişkisi**

Testler (n=63)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
PANNS Genel	,062	,014	,042	r
	,631	,914	,742	p
PANNS Negatif	-,244	,189	-,046	r
	,054	,138	,718	p
PANNS Pozitif	-,071	,126	-,024	r
	,578	,326	,851	p
PANNS Toplam	-,036	,095	,015	r
	,782	,461	,908	p
CGI	,069	,054	-,106	r
	,591	,673	,411	p
IGD	-,104	,037	-,004	r
	,416	,775	,972	p

#### 4.11. Kognitif Fonksiyon Testlerinin Kan Oksitosin, Vazopressin ve Atrial Natriüretik Peptid Düzeyleri ile İlişkisi

Hasta grubunda SBST-anlık bellek puanı, toplam öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı ile kan oksitosin vazopressin ve atrial natriüretik peptid arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, uzun süreli bellek puanı ile ANP arasında negatif yönde orta dereceli anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,321$ ,  $p=0,010$ ). ANP 'nin uzun süreli bellek puanını düşürerek uzun süreli bellek performansını düşürdüğü saptanmıştır. (Tablo 13a)

**Tablo 13a. Hasta Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Hormon düzeyleri (n=63)	Anlık Bellek Puanı	Toplam Öğrenme Puanı	En Yüksek Öğrenme Puanı	Uzun Süreli Bellek Puanı	
<b>Oksitosin</b>	-,219	-,071	-,023	-,082	r
	,085	,578	,858	,523	p
<b>Vazopressin</b>	,173	,019	-,050	-,022	r
	,176	,883	,698	,863	p
<b>ANP</b>	-,180	-,235	-,246	<b>-,321*</b>	r
	,158	,063	,052	<b>,010</b>	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda WMS-Görsel Bellek Alt Testinin kan oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid düzeyleri ile ilişkisi sağtanmamıştır. (Tablo 13b)

**Tablo 13b. Hasta Grubundawechler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Hormon Düzeyleri (N=63)	Görsel Anlık Bellek Puanı	
<b>Oksitosin</b>	-0,173	r
	0,176	p
<b>Vazopressin</b>	0,130	r
	0,309	p
<b>ANP</b>	-0,162	r
	0,205	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubu İST-A ve İST-B tamamlama süreleri incelendiğinde İST- B testi ile ANP düzeyi arasında pozitif yönde orta derece güçte anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=0268, p=0,046). ANP hasta grubunda İST-B tamamlama süresini arttırarak İST-B performansını kötüleştirdiği saptanmıştır. (Tablo 13c)

**Tablo 13c. Hasta Grubunda İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Hormon düzeyleri (n=63)		İz Sürme A Tamamlama Süre	İz Sürme B Tamamlama Süre
Oksitosin	Pearson Correlation	,012	,177
	Sig. (2-tailed)	,925	,193
	N	63	56
Vazopressin	Pearson Correlation	-,066	-,053
	Sig. (2-tailed)	,605	,701
	N	63	56
ANP	Pearson Correlation	,111	<b>,268*</b>
	Sig. (2-tailed)	,385	<b>,046</b>
	N	63	56

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda Stroop 1, Stroop 2 ve Stroop Fark puanları ayrıca renk okuma hata ve düzeltme, kelime okuma hata ve düzeltme sayısı ile oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 13d)

**Tablo 13d. Hasta Grubunda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Stroop 1 (Kelime Okuma)	,123	-,174	,143	r
	,336	,172	,264	p
Stroop 2 (Renk Okuma)	,044	-,109	,198	r
	,735	,396	,119	p
Stroop Fark	,041	-,068	,163	r
	,751	,598	,203	p
Kelime Okuma Düzeltme	,013	,000	-,041	r
	,922	,999	,750	p
Kelime Okuma Hata	-,088	,031	,145	r
	,493	,812	,256	p
Renk Söyleme Düzeltme	,119	-,116	,048	r
	,352	,367	,707	p
Renk Söyleme Hata	,089	-,051	,087	r
	,490	,693	,496	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda SBST-toplam öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı , uzun süreli bellek ile kan oksitosin vazopressin ve atrial natriüretik peptid arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Vazopressin düzeyi ile anlık bellek puanı arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuş olup vazopressin düzeyinin hasta grubunda performansı kötüleştirdiği bulunmuştur.(r=0,269,p=0,038) (Tablo 14a)

**Tablo 14a. Sağlıklı Kontrol Grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
<b>Anlık Bellek</b>	,169	-,269*	,142	r
	,196	,038	,280	p
<b>Öğrenme Puanı</b>	,190	-,189	,119	r
	,146	,149	,363	p
<b>En Yüksek Öğrenme Puanı</b>	,159	-,064	,233	r
	,226	,630	,073	p
<b>Uzun Süreli Bellek</b>	,179	-,104	,043	r
	,170	,427	,746	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda görsel anlık bellek puanı ile oksitosin hormon düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup oksitosinin sağlıklı kontrolde görsel bellek performansını iyileştirdiği saptanmıştır (r=0,314,p=0,015). (Tablo 14b)

**Tablo 14b. Sağlıklı kontrol grubunda Wechsler Bellek Ölçeği (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının kan hormon düzeyleri ile ilişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
<b>Görsel Anlık Bellek Puanı</b>	,314*	-,211	,201	r
	,015	,106	,123	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrollerde İST-A ve İST-B süreleri, incelendiğinde İST- B testi değeri ile oksitosin hormon düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyona rastlanmış olup, oksitosinin İST-B performansını iyileştirdiği saptanmıştır. (r=-0,314, p=0,015). (Tablo 14c)

**Tablo 14c. Sağlıklı Kontrol Grubunda İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)		Oksitosin	Vazopressin	ANP
İz Sürme A Tamamlama Süresi	Pearson Correlation	-,216	,130	-,071
	Sig. (2-tailed)	,097	,321	,591
	N	60	60	60
İz Sürme B Tamamlama Süresi	Pearson Correlation	<b>-,314*</b>	,058	-,092
	Sig. (2-tailed)	<b>,015</b>	,660	,484
	N	60	60	60

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Stroop 1, Stroop 2 ve Stroop Fark puanları ayrıca renk okuma hata ve düzeltme, kelime okuma hata ve düzeltme sayısı ile oksitosin, vazopressin ve atrialnatriüretik peptid düzeyi arasında ilişki incelendiğinde kelime okuma düzeltme ve renk söyleme düzeltme arasında oksitosin ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki gösterilmiş olup, oksitosinin kelime okuma düzeltme ve renk söyleme düzeltme performansını iyileştirdiği saptanmıştır. (Sırasıyla  $r=-0,301$ ,  $p=0,019$ ;  $r=-0,281$ ,  $p=0,030$ ). Vazopressin ile Stroop süre 1 arasında pozitif yönde orta dereceli anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup vazopressinin sağlıklı kontrolde stroop 1 performansını kötüleştirdiği saptanmıştır. ( $r=0,347$ ,  $p=0,007$ ) (Tablo 14d)

**Tablo 14d. Sağlıklı Kontrol Grubunda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=60)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Stroop 1 (Kelime Okuma)	-,165	<b>,347**</b>	,062	r
	,209	<b>,007</b>	,639	p
Stroop 2 (Renk Söyleme)	-,090	,215	,046	r
	,495	,099	,725	p
Stroop Fark (Stroop 2-Stroop1)	-,021	,047	,017	r
	,874	,721	,896	p
Kelime Okuma Düzeltme	<b>-,301*</b>	,001	,011	r
	<b>,019</b>	,993	,932	p
Kelime Okuma Hata	-,189	-,003	-,015	r
	,149	,984	,911	p
Renk Söyleme Düzeltme	<b>-,281*</b>	,182	,041	r
	<b>,030</b>	,163	,753	p
Renk Söyleme Hata	-,087	,014	,080	r
	,507	,916	,545	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001



Araştırmaya katılan tüm bireyler ele alındığında uzun süreli bellek test puanı ile ANP hormon düzeyi arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,177$ ,  $p=0,050$ ). (Tablo 15a)

**Tablo 15a. Tüm Katılımcılarda Kognitif Sözel Bellek Süreçleri Testinin (SBST) Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Anlık Bellek Puanı	,067	-,008	,029	r
	,464	,931	,752	p
Uzun Süreli Bellek Puanı	,049	-,039	-,177	r
	,590	,670	,050	p
En Yuksek Ogrenme Puanı	,074	-,033	-,056	r
	,418	,717	,540	p
Toplam Ogrenme Puanı	,082	-,022	-,054	r
	,369	,813	,555	p

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$

Araştırmaya katılan tüm bireyler ele alındığında Wechler Bellek lçęi (WMS)-Görsel Bellek Testinin ortalama puanlarının kan hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 15b)

**Tablo 15b. Tüm Katılımcılarda wechler Bellek lçęi (WMS)-Görsel Bellek Testinin Ortalama Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Görsel Anlık Bellek Puanı	,064	,053	-,005	r
	,479	,560	,959	p

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$

Araştırmaya katılan tüm bireyler ele alındığında İST-A ve İST-B tamamlama süreleri incelendiğinde İST- B testi ile ANP düzeyi arasında pozitif yönde orta derece güçte anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. ( $r=0,268$ ,  $p=0,046$ ). ANP iST-B tamamlama süresini arttırarak İST-B performansını kötüleştirdiği saptanmıştır. (Tablo 15c)

**Tablo 15c. Tüm Katılımcılarda İz Sürme A ve B Testleri Tamamlama Sürelerinin Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
<b>İz Sürme A Tamamlama Süresi</b>	-,101	-,021	,027	r
	,265	,816	,771	p
<b>N</b>	123	123	123	n
<b>İz Sürme B Tamamlama Süresi</b>	,016	-,098	,131	r
	,861	,294	,162	p
<b>N</b>	116	116	116	n

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Araştırmaya katılan tüm bireyler ele alındığında Stroop 1-2, Stroop fark, kelime okuma düzeltme, kelime okuma hata, renk söyleme hata ve renk söyleme düzeltme sayısı ile oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 15d)

**Tablo 15d. Tüm Katılımcılarda Stroop Testi Puanlarının Kan Hormon Düzeyleri ile İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=123)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
<b>Stroop Süre1(Kelime Okuma)</b>	-,019	-,028	,102	r
	,833	,755	,260	p
<b>Stroop Süre2(Renk Söyleme)</b>	-,019	-,054	,129	r
	,839	,552	,155	p
<b>Stroop Fark(Stroop 2-Stroop1)</b>	-,001	-,056	,100	r
	,994	,537	,271	p
<b>Kelime Okuma Düzeltme</b>	-,117	-,008	-,037	r
	,199	,929	,687	p
<b>Kelime Okuma Hata</b>	-,097	,014	,088	r
	,283	,874	,333	p
<b>Renk Söyleme Düzeltme</b>	-,062	-,042	,033	r
	,498	,647	,719	p
<b>Renk Söyleme Hata</b>	,024	-,043	,069	r
	,795	,633	,449	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

#### 4.12. Yüz Duygu Tanıma Testinin Kan Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri ile İlişkisi

Hasta grubunda Yüz duygu tanıma testinde yüz ifadeleri doğru cevaplama sayılarının puanları ile vazopressin, oksitosin, ANP arasında herhangi anlamı korelasyona rastlanmamıştır.

**Tablo 16a. Hasta Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Mutlu Doğru Sayısı	-,024	,178	-,018	r
	,851	,163	,888	p
Üzgün Doğru Sayısı	,089	,159	-,025	r
	,486	,213	,849	p
Kızgın Doğru Sayısı	,036	,084	,157	r
	,780	,515	,220	p
Şaşkın Doğru Sayısı	,112	,001	,005	r
	,382	,994	,968	p
Korkmuş Doğru Sayısı	,217	-,098	,054	r
	,087	,446	,672	p
İğrenmiş Doğru Sayısı	,086	,003	-,072	r
	,503	,979	,573	p
Nötr Doğru Sayısı	-,111	,232	-,152	r
	,386	,067	,234	p
Toplam İfade Doğru Sayısı	,093	,102	-,025	r
	,469	,425	,844	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Hasta grubunda yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri incelendiğinde oksitosin düzeyi ile mutlu, üzgün, iğrenmiş, nötr ifadeleri cevaplama süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur.

**Tablo 16b. Hasta Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sürelerinin Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İlişkisi**

Nörobilişsel Testler (n=63)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
Mutlu Cevaplama Süre	,287 <sup>*</sup>	-,234	,195	r
	,023	,065	,126	p
Üzgün Cevaplama Süre	,332 <sup>***</sup>	-,208	,211	r
	,008	,102	,097	p
Kızgın Cevaplama Süre	,221	-,198	,047	r
	,082	,120	,716	p
Şaşkın Cevaplama Süre	,235	-,181	,143	r
	,064	,157	,263	p
Korkmuş Cevaplama Süre	,241	-,223	,104	r
	,057	,079	,418	p
İğrenmiş Cevaplama Süre	,259 <sup>*</sup>	-,184	,195	r
	,040	,149	,125	p
Nötr Cevaplama Süre	,332 <sup>***</sup>	-,188	,245	r
	,008	,139	,053	p
Toplam İfade Cevaplama Süre	,292 <sup>*</sup>	-,216	,171	r
	,020	,089	,181	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda Yüz duygu tanıma testinde yüz ifadeleri doğru cevaplama sayılarının puanları ile vazopressin, oksitosin, ANP arasındaki ilişki incelendiğinde oksitosin ile üzgün, kızgın, korkmuş ve toplam ifade doğru sayısı arasında pozitif yönde, orta dereceli, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Sağlıklı kontrolde oksitosinin yüz ifadesi doğru cevaplama sayısına pozitif yönde etkisi olduğu saptanmıştır. Vazopressin ve ANP ile yüz duygu tanıma testinde doğru cevaplama sayıları ile ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 17a. Sağlıklı Kontrol Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Doğru Cevaplama Sayılarının Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İlişkisi**

<b>Nörobilişsel Testler (n=60)</b>	<b>Oksitosin</b>	<b>Vazopressin</b>	<b>ANP</b>	
<b>Mutlu Doğru Sayısı</b>	,076	,038	,191	r
	,562	,775	,145	p
<b>Üzgün Doğru Sayısı</b>	,353**	-,113	-,036	r
	,006	,389	,785	p
<b>Kızgın Doğru Sayısı</b>	,413**	-,125	,015	r
	,001	,340	,907	p
<b>Şaşkın Doğru Sayısı</b>	,242	-,180	-,045	r
	,062	,168	,731	p
<b>Korkmuş Doğru Sayısı</b>	,305*	,128	,251	r
	,018	,328	,053	p
<b>İğrenmiş Doğru Sayısı</b>	,175	,007	-,011	r
	,182	,956	,932	p
<b>Nötr Doğru Sayısı</b>	-,164	-,036	-,100	r
	,210	,785	,449	p
<b>Toplam İfade Doğru Sayısı</b>	,357**	-,047	,081	r
	,005	,719	,536	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

Sağlıklı kontrol grubunda yüz duygu tanıma testinde gösterilen yüz ifadelerini cevaplama süreleri incelendiğinde oksitosin düzeyi ile tüm ifadeleri cevaplama süreleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. ANP düzeyi ile mutlu ve toplam ifade cevaplama sürelerinin negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttur. Vazopressinin ise mutlu ve nötr cevaplama süreleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu vardır.

**Tablo 17b. Sağlıklı Kontrol Grubunda Yüz Duygu Tanıma Testinde Gösterilen Yüz İfadelerini Cevaplama Sürelerinin Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptit Düzeyleri İlişkisi**

İfade testi yanıtlama ortalama süreleri (n=60)	Oksitosin	Vazopressin	ANP	
<b>Mutlu Cevaplama Süre</b>	-,496**	,264 <sup>ˆ</sup>	-,282 <sup>ˆ</sup>	r
	,000	,042	,029	p
<b>Üzgün Cevaplama Süre</b>	-,422**	,127	-,305 <sup>ˆ</sup>	r
	,001	,334	,018	p
<b>Kızgın Cevaplama Süre</b>	-,375**	,172	-,218	r
	,003	,189	,095	p
<b>Şaşkın Cevaplama Süre</b>	-,450**	,178	-,160	r
	,000	,173	,222	p
<b>Korkmuş Cevaplama Süre</b>	-,505**	-,079	-,217	r
	,000	,550	,096	p
<b>İğrenmiş Cevaplama Süre</b>	-,409**	,100	-,142	r
	,001	,449	,280	p
<b>Nötr Cevaplama Süre</b>	-,403**	,363**	-,182	r
	,001	,004	,163	p
<b>Toplam İfade Cevaplama Süre</b>	-,530**	,191	-,263 <sup>ˆ</sup>	r
	,000	,143	,043	p

\* p<0,05, \*\*p<0,001

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerini, sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, hasta ve sağlıklı kontrollerde bilişsel işlevlerin oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid ile ilişkisini incelenmektir. Bu doğrultuda 63 şizofreni hastası ve 60 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Grupların sosyodemografik verileri incelendiğinde H, SK ortalama yaşları, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler gruplarımızın sosyodemografik olarak benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunda çalışma öncesi uygulanan kent IQ 80 ve üzeri olan bireyler araştırmaya dahil edilmiş olup bilişsel işlevler üzerine etkili olduğu bilinen IQ, eğitim ve kan oksitosin düzeyi üzerine etkisi olduğu gösterilen cinsiyet değişkenlerinin karıştırıcı etkisinin ortadan kaldırılması sağlanmıştır.

Gruplar arasında dikkat, sözel öğrenme ve bellek, görsel anlık bellek, psikomotor hız, yürütücü işlevleri ve duygu tanımayı ölçen testleri kullanarak ölçtüğümüz bilişsel işlevler karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının daha kötü performans gösterecekleri ek olarak bilişsel fonksiyonların kan oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptid ile korele olacağı öngörülmüştür.

Şizofreni hastalarında, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde % 70 oranında bozukluklar olduğu görülmektedir. Aynı zamanda vijilans, motor hız, sözel akıcılık, gelen ilgili uyarıyı seçmek ve ilgisiz uyarıyı filtre etme mekanizması, soyut düşünme becerisi, öğrenme, kavramlaştırma, organize etme, planlama gibi diğer bilişsel işlevlerde de bozukluklar izlenmektedir (Aleman et al, 1999). Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal işlem belleği, sözel akıcılık alanlarında olmuştur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortikoserebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenme ile ilişkili olabilir (Saka ve Atbaşoğlu 2007).

Remisyonda sayılan ve psikotik belirtilerin en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında sanrı ve varsanların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozuklukların %85 oranında olması bilişsel bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve

en önemli belirti kümesinden biri olduğunu göstermektedir (Çakır 2008, Palmer et al. 1997). Şizofreni hastalarındaki bilişsel bozukluklar gerek sosyal gerekse mesleki alanlarda yaşam kalitesini olumsuz yönde önemli derecede etkilemekte ve hastalığın uzun süreli gidişinde en iyi öngörücü kabul edilmektedir (Karakaş ve ark. 2008).

Şizofrenide bilişsel sistemlerdeki bozuklukların derecesi incelendiğinde genel zekâ katsayısında ve bazı algısal görevlerde hafif düzeyde bozulma görülürken dikkat dağınıklığı, gecikmeli hatırlama ve çalışma belleğinde orta düzeyde bozulma ve yürütücü bir işlev olan bilgiyi kullanabilme yeteneğinde ise şiddetli bozukluklar görüldüğü bildirilmektedir (Işık 2006).

Şizofrenide bellek işlevlerini araştırmak için yapılan 70 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta analizde, şizofreni tanısı almış olan hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında bellek işlevlerinde anlamlı derecede bozukluk olduğu bildirilmiştir (Saka ve Atbaşoğlu 2007). Biz de çalışmamızda grupların bellek fonksiyonlarını değerlendirmek için SBST ve WMS- görsel bellek alt testi, basit dikkat, görsel tarama hızı, psikomotor hızı tarama açısından İST-A, görsel tarama hızı, karmaşık dikkat, planlama, set değiştirme ve tepki ketlemesini gibi yürütücü işlevleri ölçek için İST-B testi, yürütücü işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla Stroop Testi ile değerlendirildi. Çalışmamızda SBST-anlık bellek, en yüksek öğrenme puanı, toplam öğrenme puanı, uzun süreli bellek alt parametreleri sağlıklı kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca sağlıklı kontrollerde İST-A ve İST-B testlerini tamamlama süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu ve hastalara göre daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır. Çalışmamızdaki Stroop testi ile ilişkili verilerde ise stroop 2, stroop fark, kelime okuma hata ve düzeltme, renk söyleme düzeltme alanlarında sağlıklı kontrollerin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde iyi performans göstermiş oldukları saptandı. Bu bize literatürle uyumlu olarak hasta grubunda bellek, dikkat, yürütücü işlevler, seçici dikkati sürdürmekte ve bozucu etki altında işlem hızı/ tepki süresi, yürütücü işlevlerden zihinsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (inhibisyon) yetilerinde daha belirgin bozulma olduğunu göstermekteydi.

Şizofrenide bilişsel bozuklukların belirtilerden çok işlev kayıplarıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Green 1996). Belirtiler hastalık süreci boyunca değişkenlik gösterdiği halde bilişsel bozukluklar süregelen seyir göstermektedir (Rund 1998).



Bizde çalışmamızda dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği gibi nöro bilişsel işlevleri ölçen testlerin, hastalık şiddetini belirleyen PANNS puanları (pozitif, negatif, genel, toplam) ve CGI hastalık şiddeti alt ölçeği ile ilişkisini saptanmamışken, işlevselliği ölçmek için kullandığımız IGD ölçeği ile uzun süreli bellek, görsel anlık hafıza, İST-A, stroop-1, renk söyleme hata sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buda bize literatürle uyumlu olarak bilişsel işlevlerin hastalık şiddetinde çok işlevselliğin öngördürücüsü olduğunu ayrıca bilişsel bozuklukların hastalık boyunca süregelen olmasını ve hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastanın sosyal ilişkilerinde ve diğer günlük yaşam deneyimlerinde problemlere neden olarak hastalarda yeti yitimine, yaşam kalitesinde bozulmaya, çalışma, sosyal alanlarda işlev bozukluklarına sebep olmasını açıklamaktadır (Bellack et al, 1999).

Sosyal bilişsel becerilerin başında yüzdeki duygu ifadelerini algılamak ve tanımak gelmektedir. Bu nedenle bizde çalışmamızda, hastaların yüz ifadesinden duygu tanıma kabiliyetleri incelenerek sosyal biliş ile ilgili fikir edinmeye çalıştık. Bu amaçla, her iki grubun Yüz Duygu Tanıma Testi ile temel duyguları (mutluluk, üzüntü, öfke, şaşkınlık, iğrenme, korku ve nötr) tanıma kabiliyetleri değerlendirildi ve her bir duygu ifadesine ortalama doğru cevap verme sayısı ve süresine göre karşılaştırıldı. Kohler ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde şizofreni hastalarının duygu algılama görevlerinde sağlıklı kişilere göre ciddi anlamda daha başarısız olduklarını saptanmış olup bu kusurun şizofreninin her evresinde görülebildiği gösterilmiştir (Kohler et al, 2010). Ayrıca yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının normal kontrollere göre duygu tanıma yanıt hızlarının daha yavaş olduğu belirtilmiştir (Suslow et al, 2003). Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta grubunun tüm yüz ifadelerini doğru cevaplama sürelerinin daha yavaş olduğunu, ayrıca iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Duygu tanımadaki bozukluk günümüze kadar olan çalışmalarda konuya yönelik iki temel açıklamayı barındırmıştır. Bunlardan ilki, duygu tanımadaki sorunun genel bilişsel işlev performansı ile ilişkili olduğunu önde sürer. Genel bilişsel işlev performansına paralel olarak meydana gelen algılama kusurları yüzün algılama ve algının işlenmesi ile ilişkili sorun oluşturur (Johnston et al, 2001). İkinci görüş ise bir bilişsel

bozukluktan çok duygu işleme süreçlerine özgün bir hasar olduğu fikrini savunmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda nöro-bilişsel işlev performanslarıyla duygu tanıma arasındaki ilişkiyi incelediğimizde tüm nörobilişsel testler ile duygu tanıma doğru sayıları ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptatik. Bu bulgu ise şizofreninin modaliteler arası işleyişin aksamaması ile, düşünce bozukluğuna yol açtığı kadar duygu ifadesinin tanınması ile ilişkili süreçlerde de kayıplara neden olduğunu göstermektedir (Weniger et al, 2004). Genel bilişsel işlevlerin neden olduğu sorunların yüzsel uyaranların sınıflandırılması, ayırt edilmesi ve belirlenmesi gibi alanlardada defisitler yaratması ile bu sonuçlar açıklanabilir (Gallese 2003).

Yapılan çalışmalar hastalık şiddeti arttıkça duygu tanıma kabiliyetide azaldığını göstermektedir (Gallese 2003, Savhs et al. 2004). Özellikle, negatif belirtilerle duygu tanıma becerileri arasında negatif bir korelasyon olduğu düşünülmektedir (Gallese 2003). Çalışmamızda hastalarda duygu tanıma testlerinin hastalık şiddeti ve işlevsellikle ilişkisine bakıldığında CGI hastalık şiddeti alt grubu ile korkmuş ve iğrenmiş yüz ifadesi doğru sayısı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu. Ayrıca PANNS negatif ile korkmuş yüz ifadesi doğru sayısının negatif yönde anlamlı bir korelasyonu mevcuttu. Buda bize literatürle uyumlu olarak hastalık şiddeti arttıkça duygu tanıma kusurlarının arttığını (Gallese 2003, Savhs et al. 2004) özellikle, negatif belirtilerle duygu tanıma becerileri arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (Gallese 2003). Mandal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Mandal et al. 1999), negatif belirtili hastalarda genelleşmiş bir duygu algılama bozukluğu olduğu ayrıca pozitif belirtili hastaların da özellikle üzgün yüz ifadelerini tanımada bozulmalar yaşadığını göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise, negatif belirtili hastaların hareket halinde olmayan (fotoğraf vb.) görüntülerdeki yüzlerin duygu ifadelerini tanımada, pozitif belirtili hastaların ise hareket halinde olan (video parçaları vb.) görüntülerdeki duygu ifadelerini tanımada başarısız oldukları iddia edilmektedir (Johnson et al, 2010). Sosyal etkileşim ve işlevsellik ile doğrudan ilişkili olan duygu tanıma süreçlerinin (Altunel ve ark. 2008) çalışmamızdada işlevsellikle ilişkisi incelendiğinde literatürle uyumlu olarak üzgün, şaşkın, iğrenmiş, nötr ve toplam ifade doğru sayısı ile İGD arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olduğu gösterilmiştir.

Şizofreni tedavisinde tam remisyon hedefine ulaşılamaması, özellikle negatif bulgular ve bilişsel işlevler üzerine antipsikotiklerin etkinliğinin sınırlı düzeyde olması şizofreninin etyolojisinde rol alabilecek başka moleküllerin de araştırılmasına yönlendirmiştir. Oksitosin ve vazopressin son yıllarda bu nedenle araştırmalarda ilgi odağı olan nöropeptidler olmuşlardır. İnsanlarda oksitosin düzeylerinin şizofreni hastalarda daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte (Andrea et al. 2014). Hasta ve sağlıklı kontrollerde kan ve oksitosin ve vazopressin düzeyini araştıran çalışmalar çelişkilidir. 27 hasta ve 17 kontrolle yapılan bir çalışmada BOS oksitosin ve düzeyleri arasında şizofreni ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır (Sasayama et al. 2012). 27 hasta 27 sağlıklı kontrol ve 27 sağlıklı kardeş ile yapılan başka çalışmada kan oksitosin düzeyleri arasında gruplar arasında fark bulunamamıştır (Balıkçı 2017). Vazopressin düzeylerini inceleyen bazı çalışmalarda beyin omurilik sıvısında vazopressin düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrollere göre belirgin azalmanın olmadığı gösterilmiş (Iager et al, 1986). Şizofreni hastalarında vazopressin düzeylerini inceleyen başka bir çalışmada nöroleptik tedavi almayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında vazopressin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış, 3 hafta nöroleptik tedavi sonrası tekrar ölçümlerde vazopressin düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (Iager et al, 1986). Bizim çalışmamızda literatürdeki bazı yayınlarla uyumlu olarak şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretik peptit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada remisyon dönemindeki şizofreni hastaları değerlendirilmiş olup, akut dönemdeki değerleri bilinmemektedir. Remisyon sürecinde oksitosin vazopressin ve ANP değerleri normal sınırlara geri dönüyor olabilir ve aradaki farkın olmaması hastaların bu klinik özelliği nedeni ile ilgili olabilir. Bu durumu değerlendirmek için akut dönem hastaları, remisyon hastalarının ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Oksitosin ve vazopressin özellikle sosyal bilişle ilişkisi gösterilen nöropeptitler olmakla birlikte bilişsel işlevleri üzerinde yapılan kısıtlı çalışmada oksitosinin çalışan belleği ölçen testlerde performansı değiştirmezken, hatırlama ve serbest hatırlamaya pozitif yönde etkisi olduğu gösterilmiştir (Feifel et al, 2012). 15 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada intranazal oksitosin uygulanması sonrası sözel belleği ölçen

testlerin bazı alt tiplerinde anlamlı bir düzelme saptanmış olmakla birlikte çalışan bellek üzerine etkisi gösterilememiştir (Feifel et al, 2012). AVP nin ise depresyonu olan hastalarda ile gün boyu gösterilen motor aktivite arasında negatif korelasyon gösterilmişken (Van Londen et al, 1998a) , hafıza fonksiyonlarıyla ile pozitif yönde korelasyon rapor edilmiştir (Van Londen et al, 1998a). Ayrıca kronik şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada vazopresin uygulaması sonrası negatif semptomlarda, kısa ve orta süreli hafızada olumlu etkileri olduğunu gösterilmiştir (Brambilla et al, 1988). Ancak literatürdeki veriler ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada vazopressinin özellikle anlık bellek (kısa süreli hafıza) üzerine negatif etkileri olduğunu gösterilmiştir (Buresova and Skopkova 1980). Biz ise çalışmamızda Oksitosin, vazopressin ve atrial natriüretikpeptitin nörobilişsel testlerle ilişkisini incelediğimizde, oksitosinin sağlıklı kontrollerde WMS- görsel bellek alt testinde, İST-B ve Stroop testi kelime okuma düzeltme ve renk söyleme düzeltmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlarken, vazopressinin ise sağlıklı kontrollerde Stroop-1 ve anlık belleği kötüleştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca hasta grubunda ANP düzeyinin SBST testlerinden uzun süreli bellek puanı ve İST-B tamamlama süreleri ile istatistiksel olarak düşük performansla ilişkisi gösterilmiştir. Daha önce ANP 'nin bu etkisi anksiyeteyi baskılayarak, anksiyetenin öğrenme üzeri pozitif etkisini azaltabildiği gösterilmiştir (Morris 1984). Bizim çalışmamızda da benzer bir mekanizma devreye girmiş olabilir.

Oksitosinin beslenme, annelik davranışı, bağlanma tutumu, cinsel davranışlar üzerinde etkileri özellikle sosyal iletişim güçlüğüne önde gelen belirtilerden birisi olduğu ruhsal bozuklukların etiyolojisi üzerinde rolü olduğu yönünde yüksek kanıt düzeyinde veriler bulunmuştur (Heinrichs et al, 2009). Öncelikle otizm tanılı çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda, plasma oksitosin düzeyi düşük saptanan çocukların, sosyal bilişsel becerilerinin de doğru orantılı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (Heinrichs et al, 2009). Tüm bu veriler ışığında araştırmacılar, oksitosinin şizofreni üzerine olan etkilerine yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada bazal oksitosin düzeyleri ile hastalık belirti şiddeti arasında cinsiyetten bağımsız bir ilişki gösterilmiştir (Rubin et al, 2010). Şizofreni hastalarında oksitosinin sosyal bilişte etkisini inceleyen çalışmalarda şizofreni hastalarında oksitosin seviyesinin sosyal bilişin yüksek olması yönünde bir öngördürücü olduğu düşünülmektedir (Goldman et

al, 2008). Ayrıca oksitosinin güven davranışı (Keri et al, 2009) üzerinde belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intranasal oksitosin uygulanan şizofreni hastalarının sosyal bilişsel becerilerinin arttığı da saptanmıştır (Feifel et al. 2010, Rubin et al. 2010, Pedersen et al. 2011). Oksitosinin sosyal bilişin bir alt grubu olan zihin kuramında gelişmeye yol açtığı gözlenmiştir. 20 şizofreni hastası ile yapılan çalışmada antipsikotiklerin etkisiz kaldığı sosyal kognisyonun bir bölümü olan zihin kuramı konusunda intranasal oksitosin alan grubun anlamlı düzeyde iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (Pedersen et al, 2011). Ancak bunun aksine çalışmalarda mevcuttur 68 remisyon döneminde hastanın katıldığı 12 hafta intranasal oksitosin kullanılarak oluşturulan plasebo-kontrollü bir çalışmada intranasal oksitosinin plaseboya göre toplumsal biliş açısından avantajı olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (Jarskog et al, 2017). 57 şizofreni hastası, 61 psikotik öyküsü olmayan 1. derece akrabası, 66 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada sosyal kognisyonu değerlendirmek için yapılan duygu tanıma testinde şizofreni hastalarında oksitosin düzeyleri ile sosyal biliş arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, sağlıklı kontrollerde oksitosin düzeyleri ile duygu tanıma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (Rubin et al, 2014). Yine 27 hasta, 27 sağlıklı kontrol, 27 sağlıklı kardeşin katıldığı çalışmada şizofreni hastalarında oksitosin düzeyleri ile sosyal biliş arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, sağlıklı kontrollerde oksitosinin sosyal bilişi arttırdığı yönünde bulgular mevcuttur (Balıkçı 2017). Bizim çalışmamızda hasta grubunda duygu tanıma doğru sayısının oksitosin ile arasında ilişki saptanmamışken sağlıklı kontrollerde oksitosin ile üzgün, kızgın, korkmuş ve toplam ifade doğru sayısı arasında pozitif yönde, orta dereceli, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Yüz ifadelerini cevaplama süreleri incelendiğinde ise hasta grubunda oksitosin düzeyi ile mutlu, üzgün, iğrenmiş, nötr ifadeleri cevaplama süresi arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcut iken sağlıklı grupta tüm yüz ifade tanıma süreleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı grupta oksitosinin hem yüz tanıma doğru sayısını hem yüz tanıma cevaplama süreleri performansını arttırdığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde oksitosinin sosyal bilişle ilişkisin güçlü olarak saptanması, oksitosinin yararlı etkilerini göstermedeki etkisini, mezolimbik dopamin yollarını düzenleme ve amigdala aktivasyonunu değiştirme gibi yollarla yaptığını düşündürmektedir (Feifel 2012). Ayrıca oksitosinin rolüne amigdala, prefrontal korteks ve dopaminerjik sistem, reseptör yoğunluğu gibi faktörlerin

aracılık etmekte olduğu ve bu aracı sistemlerde bozuklukların mevcut olduğu şizofreni hastalarında oksitosin düzeyi ile birlikte oksitosinin reseptörlerinin yoğun olduğu bölgelerdeki nörofizyolojik bütünlük düzeyinin de etkili olabileceği düşüncesi akla gelmektedir. Bu bağlamda yapılan görüntüleme gelişmeleri, şizofrenide sosyal biliş alanında da işlevsel amigdala anormallikleri olduğunu saptamıştır (Schneider et al. 1998). Ayrıca şizofreni hastalarının beyinlerini araştırmak için yapısal MRG kullanan 58 çalışmanın bulunduğu bir meta-analizide hastaların bilateral amigdala hacminde kontrollerle karşılaştırıldığında % 6'lık bir hacim azalması olduğu bildirilmiştir (Wright et al, 2000). Amigdalanın sosyal davranışları ölçmek için 15 sağlıklı kontrolle ile yapılan çalışmada intanazal oksitosin sonrası özellikle korkulu ve öfkeli ifadelerde plaseboya göre fMRI da azalmış amigdal aktivitesi gösterilmiştir (Kirsch et al, 2005). Hasta grubunda nörofizyolojik bütünlükteki bozukluklar, reseptör yoğunluğu dışında mutlu, üzgün, iğrenmiş, nötr ifadeleri cevaplama sürelerinin artmasına neden olabileceği gibi literatürde oksitosinin doza bağlı etkilerinin farklı olmasının bu duruma katkısı olabilir. Benzer olarak polidipsik ve polidipsik olmayan şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu alınarak yapılan bir çalışmada (10 IU oksitosinin yüz tanımayı azaltırken, 20IU oksitosinin yüz tanımayı polidipsik hastalarda arttırdığı) doza ve gruba bağlı olarak yüz tanımayı azalttığı görülmüştür (Goldman et al. 2011, Feifel D et al. 2011).

Vazopressin (AVP) davranışların düzenlenmesinde özellikle erkek tipi sosyal davranışlarda, saldırganlık, eşe bağlılık ve strese cevapta etkili olduğudüşünülmektedir. Ancak 34 şizofreni hastası ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada vazopressin ve plasebo arasında duygu tanıma alanında fark gösterilmemiştir (Vadas et al, 2017). Literatürde vazopressinin sosyal kognisyonu kötüleştirdiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Goldman ve arkadaşları polidipsi, hiponatremi gibi osmotik disregülasyonu olan ve aynı zamanda tipik psikiyatrik semptomlar ve sosyal bozukluk sergileyen şizofreni hastalarında artmış plazma AVP seviyelerini ölçmüşlerdir (Goldman et al, 1996). Ayrıca akut psikotik bozukluk hastalarında antipsikotik tedavi kullansın ya da kullanmasın artmış plazma AVP seviyeleri gösterilmiştir (Raskin et al, 1987). Bunun dışında ANP 'nin duygu tanıma ile ilişkisini araştıran 34 şizofreni hastası ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir

çalışmada vazopresin ve plasebo arasında duygu tanıma alanında fark gösterilmemiştir. Ancak erkek hastalarda vazopressinin kızgın yüzü tanımayı azalttığı, kadınlarda ise üzgün yüzü tanımayı azaltırken korkulu yüzü tanıma kabiliyetini geliştirdiği gözlenmiştir (Vadas et al, 2017). Vazopressinin mutlu, nötr ve öfkeli yüzleri tanımayı etkilemezken diğer yüz ifadelerini tanımayı arttırdığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Thompson et al, 2007). Bu bulgular vazopressin ile sosyal biliş arasında bir ilişki olduğunu doğrular nitelikte olmakla birlikte bu ilişkinin yönü ve detaylarının anlaşılması için çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda yüz ifadesinden duygu tanıma testinde doğru cevaplama sayısı ve süresi arasında anlamlı ilişki saptanmazken sağlıklı kontrollerde vazopressinin mutlu ve nötr yüz ifadesini cevaplama sürelerini kötüleştirdiği saptanmıştır

ANP stres koşulunda hipotalamohipofizo-adrenal (HPA) sistemini baskılamaktadır (Kellner et al. 1992, Steardo and Nathanson 1987), bununla birlikte ANP'nin HPA sisteminin genel bir inhibitörü olmaktan ziyade daha çok stresin emosyonel bileşenleri üzerinden çalışan karmaşık bir antistresör etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Ibanez-Santos et al, 1990). MSS'de oldukça geniş bir lokalizasyona sahip olan CRF ANP'nin lokalizasyonu ile benzerlik göstermektedir (Griebel et al. 1999, Langub et al. 1995, Skofitsch et al. 1985). Amigdalanın santral nukleusundaki CRF nöronlarının paraventriküler çekirdeğin parvosellüler bölgesine ve beyinsapının parabrakiyal nukleusuna projeksiyonları bulunmaktadır, bu projeksiyonlar davranışsal aktiviteyi ve ek olarak nöroendokrin ve otonom fonksiyonların düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu bölge ANP-CRF birlikteliğinin en fazla olduğu yerdir. Bu birliktelik CRF'nin etkinliği ve stres yanıtının oluşumu açısından da önemli olan olfaktör/limbik bilgi işlemlerinde, ANP'nin bir nöromodülatör rolü oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (Kawata et al, 1985). Bu projeksiyonlar yoluyla yapılan bir çalışmada atrial natriüretik peptid transkripsiyon faktöründeki genetik varyasyonun amigdala modülasyonu ile alkol bağımlılığında rol oynadığı saptanmıştır. Amigdalada yer alan ANP reseptörelri ve CRH reseptörlerinin bu ilişkide görev aldığı öne sürülmektedir (Csermely 1998). ANP, MSS'de dolaşım hemodinamiği ile emosyonel strese duyarlı süreçlerde aktif rol oynamaktadır (Yıldırım ve ark. 2012). Beyinde bu kadar geniş dağılımı bulunan sosyal işlevsellikte

görevli limbik sistem-amigdala üzerine etkileri bulunan bir nöropeptit olan hormonun sosyal kognisyonda etkili olabileceğini düşündük. Literatürde daha önce duygu tanıma ile ilgili çalışılmamış bir nöropeptit olan ANP' ninde sağlıklı kontrolde oksitosin benzeri mutlu ve toplam ifade cevaplama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde performansı arttırdığı ve diğer yüz ifadeleri içinde iyileştirici etkisi olduğunu saptatik. Buda bize oksitosinle birlikte ANP' ninde sosyal kognisyonda pozitif etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma ANP nin sosyal kognisyonla ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır ve bu konuyla ilgili daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın kesitsel yapılmış olması önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda remisyon dönemindeki şizofreni hastaları değerlendirilmiş olup, akut dönemdeki değerleri bilinmemektedir. Bilişsel işlevler üzerine kısıtlı sayıda test kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu sebeple ancak bilişsel fonksiyonlarda belli alanlar hakkında yorum yapmak mümkün olmuştur. Nörobilişin ve sosyal bilişin bizden farklı alanlarını da değerlendirilerek yapılan testlerin sonuçları ile çalışmanın tekrarlanması önemlidir. Sosyal kognisyonu değerlendirmek için kullanılan yüz ifadesinden duygu tanıma testindeki yüz ifadeleri yabancı kültüre ait olması da bir başka kısıtlılığdır. Kan oksitosin, vazopressin ve atrialnatriüretik peptit düzeyinin ölçülmesi, ayrıca nöropeptitlerin kısa yarı ömürleri olması, birçok değişkenden etkilenmeleri ve bu nöropeptitlerin çalışılması için özel yöntemlere ihtiyaç duyulması, pratik kullanımı zor ayrıca hata payı yüksek bir yöntemdir. Şizofreni hastalığının yaygınlığı dikkate alındığında, çalışmadaki katılımcı sayısının daha yüksek düzeyde olması çalışmanın sonuçlarının gücünü artırabilir. Çalışmamızın güçlü yönleri ise literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında göreceli olarak daha güçlü bir örneklem büyüklüğüne sahip olması, farklı çeşitlikte nörokognitif testlere yer verilmiş olması, şizofreni tanısının deneyimli bir psikiyatrist tarafından her iki tanı sistemine göre (DSM-IV, DSM V) doğrulanmış olması, dışlama kriterleri titbari ile madde kullanımı ve bedensel hastalıklar gibi karıştırmacı faktörlerin büyük ölçüde ekarte edildiği homojen kabul edilebilecek bir örnekleme ulaşılmış olması ve en önemlisi de oksitosin ve vazopressin için alanında ilk çalışmalardan birisi, ANP için ise alanında ilk çalışmadır.



Sonuç olarak bu çalışma şizofreni hastalarında remisyon döneminde bilişsel işlev bozukluklarının devam ettiğini ayrıca bilişsel işlevler ve sosyal biliş üzerinde başta oksitosin ve ANP' nin pozitif etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak ANP nin sosyal biliş ve diğer bilişsel işlevlerle ilişkisi olduğu bulgularını literatüre kazandırmıştır. Çalışmamızın verilerinin güçlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

- Ackermann M, Edwards BS, World LE (1986). Atrial natriuretic peptide localization in the Human Heart, JAMA, 256 (8): 1048
- Addington J. (2000). Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. In Sharma T, Harvey PD, eds: Cognition in schizophrenia. Oxford: Oxford University Press
- Addington J, Addington D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 27 (3): 188-92.
- Addington J, Addington D, Maticka- Tyndale E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. Schizophr. Res, 4: 123-34
- Addington, J, H. Saeedi, Addington D.(2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? Schizophrenia research, 2006. 85(1): 142-150
- Adolphs R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. Current Opinion in Neurobiology, 12: 169-177
- Aguilera G, Pham Q, Rabadan-Diehl C. (1994). Regulation of pituitary vasopressin receptors during chronic stress: relationship to corticotroph responsiveness. Journal of neuroendocrinology, 6(3): 299-304
- Alan SB. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. Progress in Neurobiology, 93(1):23-58
- Albano J, Raman G. (1986). Atrial natriuretic peptide in adults on Hemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 1: 128-129,
- Aleman A, Hijman R, Kahn RS. (1999). Memory Impairment in Schizophrenia: A MetaAnalysis. Am J Psychiatry, 156 (9) :1358–1366
- Altunel Ö, Demirdöğen G, Dural U, Kuşçu MK. (2008). Şizofrenide Duygu Algılama ve Tanıma Süreçleri. Klinik Psikiyatri, 11 (Ek 4):3-11.
- Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG.(1983). A timedependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 57 (5) :947-951.

- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al.(2010). Long-chain omega-3 fatty acid for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2):146-154
- An SK, Kang JI, Park JY, Kim KR, Lee SY, Lee E (2010). Attribution bias in ultrahigh risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.*, 118 (1-3) : 54-61
- Andreasen NC, Black DW. (2001). *Introductory Textbook of Psychiatry, Third Edition*, Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Antoni F.A. (1993). Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Frontiers in neuroendocrinology*, 14(2): 76-122
- Appenrodt E, Juszczak M, Schwarzberg H. (2002). Septal vasopressin induced preservation of social recognition in rats was abolished by pinealectomy. *Behavioural brain research*, 134(1): p. 67-73
- Argiolas A, Gessa GL. (1991). Central functions of oxytocin. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 15(2): p. 217-231.
- Ashe PC, Berry MD, Boulton AA. (2001). Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 25 (4) 691-707
- Atzil S, Hendler T, Feldman R. (2011). Specifying the neurobiological basis of human attachment: brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology*, 36: 2603-2615
- Averbeck BB, Bobin T, Evan S, Shergill SS. (2012). Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, 42 (02): p. 259-266
- Awad AG, Voruganti LNP. (2004). Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 18(13):877-893
- Balıkcı K, Aydın O, Taş C, Danacı AE. (2017). Oxytocin and social cognition in patients with schizophrenia: comparison with healthy siblings and healthy controls. *Psychiatry and clinical psychopharmacology*, pages 1-8
- Bandura A. (1989). Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol*, 44(9): 1175-1184.

- Barak S.(2009). Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav. Brain Res.* 204(2),335-351.
- Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*, 53 (5) : 376-384.
- Bartels A, Zeki S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 21(3): p. 1155-1166
- Bartz JA, McInnes LA. (2007). CD38 regulates oxytocin secretion and complex social behavior. *Bioessays*, 29 (9) :837–841
- Beckmann H, Lang RE, Gattaz WF. (1985). Vasopressin-oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology*,10(2):187-191
- Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW.(1999). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies; *Schizophrenia Bulletin*, 25(2):257-274
- Bidzseranova A, Gueron J, Penke B, Telegdy G. (1991a). The effects of atrial natriuretic peptide on active avoidance behavior in rats. The role of transmitters. *Pharmacol Biochem Behav*, 40 (1) :61-64.
- Bidzseranova A, Telegdy G, Penke B (1991b) The effects of atrial natriuretic peptide on passive avoidance behaviour in rats. *Brain Res Bull*; 26: 177-180
- Bidzseranova A, Gueron J, Balaspiri L, Telegdy G. (1992a) . Intracerebroventricularly administered atrial natriuretic peptide (ANP) antiserum attenuates fear-motivated learning behavior in rats. *Peptides*, 13 (5) :957-960
- Bidzseranova A, Gueron J, Toth G, Penke B, Varga J, Telegdy G (1992b) Behavioral effects of atrial and brain natriuretic peptides in rats. *Neuroreport*; 3: 283-285.
- Biegon A, Terlouw M, Voorhois Th D, De Kloet ER. (1984). Arginine-vasopressin binding sites in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience letters*, 44(3): p. 229-234

- Bilder RM, Lipshitz-Broch L, Reiter G. (1992). Intellectual deficits in first episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration, *Schizophr Bull* 18 (3) : 437-48
- Biro E, Gardi J, Vecsernyes M, Julesz J, Toth G, Telegdy G. (1996). The effects of atrial natriuretic peptide (ANP1-28) on corticotropin releasing factor in brain of rats. *Life Sci*, 59 (16) :1351- 1356
- Bjorkstrand E, Eriksson M, Uvna Moberg K. (1996). Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology*, 63: 377-383
- Black DW, Andreasen NC. (2011). *Introductory Textbook of Psychiatry*, Washington. D.C. : American Psychiatric Publishing Inc
- Schizophrenia: An International Follow-up Study. 1979, World Health Organization: New York.
- Blyler CR., Gold JM. (2000). Cognitive effects of typical neuroleptics: Another look. In: Sharma T, Harvey PD, *Cognition in schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press.
- Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroğlu B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res* 145(2-3): 95-10
- Bora E, Erkan A, Kayahan B, Veznedaroğlu B. (2007). Cognitive insight and acute psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61(6): 634-639.
- Bora E., M. Yucel, Pantellis C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.*, 109(1-3): 1-9
- Bora, E., S. Gokcen, Veznadaroğlu B. (2008). Empathic abilities in people with schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 160 (1): 23-29.
- Braff DL, Butler RW. (1991). Delusions: A Review and Integration. *Schizophrenia Bulletin*, 17(4):633-647
- Brambilla F, Bondiolotti GP, Maggioni M, Sciascia A, Grillo W, Sanna F, Latina A. (1988). Vasopressin (DDAVP) Therapy in Chronic Schizophrenia: Effects on Negative Symptoms and Memory. *Neuropsychobiology*, 20 (9) :113–119

- Brenner HD, Roder V, Hodel B, Liberman R. (1994). Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenic Patients, Ashland OH, US: Hogrefe and Huber Publishers
- Brinton RE, Gee KW, Wamsley JK, Davis TP, Yamamura HI. (1984). Regional distribution of putative vasopressin receptors in rat brain and pituitary by quantitative autoradiography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(22): p. 7248-7252.
- Brinton RE, McEwen BS. Vasopressin-induced neuronal mechanisms in the hippocampus. In *Soc. Neurosci. Abstr.* 1985.
- Brinton RE. Common origins of cellular communication in the immune, endocrine and nervous systems. In *The Neuro-Immune-Endocrine Connection*, C. Cotman et al. , eds. Raven, New York. , (1987) p. 49-57
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S. et al. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (8) :774-780
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, et al. (2014). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 161 (5) :889-895
- Brune M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr Res*, 60(1): 57-64
- Brune, M. (2005a). Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 133(2-3): 135-147
- Brune, M. (2005b). Theory of mind' in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull.*, 31(1): 21-42.
- Brown AS. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 32(2):200-2
- Buisman-Pijlman FT, Sumracki NM, Gordon JJ, Hull PR, Carter CS, Tops M. (2014). Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacol Biochem Behav*, 119:22-38
- Bujanow W. (1974). Letter: Is oxytocin an anti-schizophrenic hormone? *Canadian Psychiatric Association Journal*, 19(3): p. 323.

- Bulut B, Kemahlı S. (1992). Kanamalı Hastalıkların Tedavisinde Desmopressin Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 12(2): p. 162-171
- Buresova O, Skopkova J. (1980). Vasopressin analogues and spatial short-term memory in rats. *Peptides*, 1(3):p.261-263
- Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger TH. (2008). The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5):591-600.
- Caldwell H, Stephens S, Young RW. (2008). Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Molecular psychiatry*, 14(2): p. 190-196
- Caravaggio F, Gerretsen P, Mar W, Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Kim J, Iwata Y, Patel R, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A, Menon M. (2017). Intranasal oxytocin does not modulate jumping to conclusions in schizophrenia: Potential interactions with caudate volume and baseline social functioning. *Psychoneuroendocrinology*, 81: 80-87
- Carlsson A. (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 3: 179-86
- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. (1999). Aglutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.*, 37: 2-6
- Carlsson A. (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 3: 179-86
- Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. (1987). Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab.*, 64(1): 27-31.
- Carter CS, Altemus M, Chrousos GP. (2001). Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res*, 133:241-9.
- Cervenka S, Backman L, Cselenyi Z, Halldin C, Farde L. (2008). Associations between dopamine D2-receptor binding and cognitive performance indicate functional compartmentalization of the human striatum. *NeuroImage*, 40 (3):1287-1295

- Ceylan ME, Çetin M (Editörler). (2000). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I'de. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri
- Church, AC. (1983). Vasopressin potentiates the stimulation of cyclic AMP accumulation by norepinephrine. *Peptides*, 4(2): 261-263.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL. et al. (1998). Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 55(8): 708-14.
- Cody J, Atlas A, Laragh J. (1986). Atrial natriuretic factor in normal subjects and 1 Icart Failure Patients, *J. Clin. Invest.* 78: 1362
- Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E (2007). The ambiguous intentions hostility questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social- cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*, 12: 128-143
- Combs DR, Gouvier WD. (2004). The role of attention in affect perception: an examination of Mirsky's four factor model of attention in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.*, 30(4): 727-738.
- Corcoran R, Mercer G, et al. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res*, 17(1): 5-13
- Corcoran R, Frith CD. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med*, 33(5): 897-905.
- Corcoran RG, Rowse G, Moore R, et al. (2008). A transdiagnostic investigation of 'theory of mind' and 'jumping to conclusions' in patients with persecutory delusions. *Psychol Med.*, 38(11): 1577-1583
- Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. (1985). Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: Specificity and predictive validity. *J. Abnorm. Psychol.*, 94: 470- 86
- Couture, SM, Penn DL, et al. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.*, 32 (1) : S44-63.
- Csermely P. (1998). Stress of life from molecules to man. *Ann NY Acad Sci*, 851:1-3



- Çakır S. (2008): Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar, Klinik Psikiyatri 11(Ek 1):9-16
- Lee D, Huang W, Lim AT. (2000). Dopamine induces a biphasic modulation of hypothalamic ANF neurons: a ligand concentrationdependent Effect involving D5 and D2 receptor interaction. *Molecular Psychiatry*, 5: 39-48
- Stein D, Bannet J, Averbuch I, Landa L, Chazan S,Robert H. (1984). Belmaker Ineffectiveness of vasopressin in the treatment of memory impairment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology*, 84 (4),566–568
- Dantzer R, Bluthé R-M, Koob GF, Moal ML. (1987). Modulation of social memory in male rats by neurohypophyseal peptides. *Psychopharmacology*, 91(3): p. 363-368
- Dantzer, Koob GF, Moal ML. (1988). Septal vasopressin modulates social memory in male rats. *Brain research*, 457(1): p. 143-147
- Dantzer R, Bluthé R-M. (1993). Vasopressin and behavior: from memory to olfaction. *Regulatory peptides*, 45(1): p. 121-125
- Davidson M, Weiser M. (2004). Prodromal schizophrenia :the dilemma of prediction and early invention. *CNSS spectrum*, 9 (8):578
- De Kloet ER, Rotteveel F, Voorhuis T.h AM, Terlouw M. (1985). Topography of binding sites for neurohypophyseal hormones in rat brain. *European journal of pharmacology*, 110(1): p. 113-119
- De Vries G, Buijs R. (1983). The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. *Brain research*, 273(2): p. 307-317
- De Wied D. (1973). Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Nature*,232: 58-60
- De Bold CR., Sheldon WR, DeCherney GS, Jackson RV, Alexander AN, Vale W, Rivier J, Orth DN. (1984). Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin-releasing factor. *Journal of Clinical Investigation*, 73(2): p. 533.
- Dinçmen K. (1981) *Deskriptiv ve Dinamik Psikiyatri*; Yayın Dağıtım, İstanbul

- Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol. Psychiatry*, 65: 728-731
- Dluzen DE, Muraoka S, Landgraf R. (1998). Olfactory bulb norepinephrine depletion abolishes vasopressin and oxytocin preservation of social recognition responses in rats. *Neuroscience letters*, 254(3): p. 161-164.
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007) Oxytocin improves "mindreading" in humans. *Biol Psychiatry*, 61: 731-733.
- Domes G, Kumbier E, Heinrichs M, Herpertz SC (2014) Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 39: 698-706
- Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M et al. (2010). Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology*, 35: 83-93
- Domes G, Heinrichs G, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. (2007). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces. *Biological Psychiatry*, 62 (10): 1187-1190
- Dölek B, Herken H. (2008) Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüşen ve Ayrılan Noktalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt :18, Ek Sayı 1
- Drury VM, Robinson EJ, et al. (1998). 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med*, 28(5): 1101-1112
- Du Vigneaud V. (1956). Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. *Science*, 123:967-974
- Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, Sweeney JA, Keshavan MS. (2010). Social cognition deficits among individuals at familial high risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 36:1081-1088.
- Tsuang MT, Tohe M, Jones PB. (2011). *Textbook of Psychiatric Epidemiology*, Wiley -Blackwell , p.263-87

- Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. (2003). Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı. Çeviri Editörü: Birsöz S, Kahraman T, Ankara, Güneş Kitabevi, s.260-277
- Eggers AE. (2013). A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*, 80(6):791-794
- Ekman P, Davidson RJ. (1993). Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science*, 4 (5) : 342
- Ekman P, Friesen WV. (1976). *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press
- Engelmann M, Landgraf R. (1994). Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats. *Physiology & behavior*, 55(1): p. 145-149.
- Engelmann M, Wotjak C, Neumann I, Ludwic M, Landgraf R. (1996). Behavioral consequences of intracerebral vasopressin and oxytocin: focus on learning and memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20(3): p. 341-358
- Erbaş O. (2013). Physiological effects of oxytocin and clinical applications, *Izm Univ Med J*, 1: 43-53
- Erkoç Ş, Oral T. (2001). Şizofreni, Sayı 4, İstanbul, s.186-199
- Favrod-Coune C, Raux-Demay MC, Proeschel MF, Bertagna X, Girard F, Luton JP. (1993). Potentiation of the classic ovine corticotrophin releasing hormone stimulation test by the combined administration of small doses of lysine vasopressin. *Clinical endocrinology*, 38(4): p. 405-410
- Febo M, Numan M, Ferris CF. (2005). Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother–pup bonding during suckling. *The Journal of neuroscience*, 25(50): p. 11637-11644.
- Feifel D, MacDonald K. (2011). Oxytocin in schizophrenia: a review for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(3):130-146
- Feifel D, MacDonald K, Cobb P, Minassian A. (2012). Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia, *139 (1-3) : 207-210*

- Feifel D. (2012). Oxytocin as a potential therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric conditions. *Neuropsychopharmacology*, 37(1): p. 304-305
- Feifel D, Macdonal K, Nguyen A, Cobba P, Warlan H, Galangue B, Minassian A, Beckera O, Copper J, Perry W, Lefebvreb M, Gonzales J, Hadley A. (2010). Adjunctive Intranasal Oxytocin Reduces Symptoms in Schizophrenia Patients *Biological Psychiatry*, 68 (7) : 678-688
- Fenton WS, Mc Glashan TH. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry*, 48(11): 978-986
- Ferguson JN, Aldac JM, Insel TR, Young LJ. (2001) . Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci*, 21(20): p. 8278-85
- Fink G, Dow RC, Casley D, Johnston CI, Lim AT, Copolov DL, et al. (1991). Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol*, 131:9-12
- Fischer-Shofty M, Shamay T-soory SG, Harari H, Levkovitz Y. (2010). The effect of intranasal administration of oxytocin on fear recognition. *Neuropsychologia*, 48(1): p. 179-184
- Fischer-Shofty M, Brune M, Ebert A, Shefet D, Levkovitz Y, Shamay T-soory SG. (2013). Improving social perception in schizophrenia: the role of oxytocin. *Schizophrenia research*, 146(1): p. 357-362
- Fiszdon, JM, Richardson R, et al. (2007). A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 91(1-3): 117-121.
- Forizs L. (1952). The use of pitressin in the treatment of schizophrenia with deterioration. *North Carolina medical journal*, 13(2): p. 76
- Frank E, Landgraf R. (2008). The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *European journal of pharmacology*, 583(2): p. 226-242.
- Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T. (1992). Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res*, 6: 243-249

- Fries ABW et al. (2005). Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47): p. 17237-17240.
- Frith CD, Corcoran R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med*, 26(3): 521-530
- Gallese V. (2003). The roots of empathy: The shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36: 171
- Gallese V. (2003). The manifold nature of interpersonal relations: the quest for a common mechanism. *Philosophical Transactions of the Royal Society, BiolSci*, 358(1431): 517-528.
- Genes J. (1987). Atrial natriuretic factor, *Circulation* 75 (Suppl. 1) 1- 118
- Ghashghaei HT, Barbas H. (2002). Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey, *Neuroscience*, 115: 1261–1279.
- Glovinsky D, Kalogeras KT, Kirshc DG, Suddth R, Wyatta RJ. (1996). Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. *Schizophrenia research*, 11(3): 273,276
- Gold J, Randolph C, Carpenter CJ, et al (1992). Forms of memory failure in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 101: 487-94.
- Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. (1998). Cognitive substrates of thought disorder. I: the semantic system. *Am. J. Psychiatry*, 155 (12) 1677- 1684
- Goldman RS, Btes JA, Bilder RM, Kane J, Schooler N, Marder S. (1996). The effects of clozapine and haldol on memory functioning in treatment refractory schizophrenics. *Schizophrenia Res.*, 18 (Special Issue):221
- Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS. (2008). Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophrenia research*, 98(1): p. 247-255

- Goldman MB, Robertson GL, Hedeker D. (1996). Oropharyngeal regulation of water balance in polydipsic schizophrenics. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 44(1): p. 31-7.
- Goldman MB et al. (1997). Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Archives of general psychiatry*, 54(5): p. 443-449
- Goldman, MB, Gomes AM, Carter CS, Lee R. (2011). Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology*, 216(1): p. 101-110
- Gopal YV, Variend H. (2005). First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Advances in psychiatric treatment*, 11(1): 38-44
- Green MF. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 321–330
- Griebel G. (1999). Is There a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Therapeut*, 82: 1-61
- Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry*, 63: 3-5
- Guastella, AJ et al. (2009). Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces? *Psychoneuroendocrinology*, 34(2): p. 220-225.
- Guillou MD, Camier M, Clamagirand C. (1994) Evidence for the presence of prooxytocin/neurophysin-converting enzyme in the human ovary. *Journal of Endocrinology*, 142: 345-352
- Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, et al. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64: p. 1356-1366
- Gur RE, Mcgrath C, Chan RM. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159, 1992.
- H Weingartner, Gold P, Ballenger JC, Smallberg SA, Summers R, Rubinow DR, Post RM. (1981). Effects of vasopressin on human memory functions, *Science*, 211(4482):601-603

- Jeremy H, Haris JM, McKirdy JW et al. (2007). Emotional memory in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45: 1152-1159
- Hanson DR, Gottesman II(2005) Theories of schizophrenia: A genetic - inflammatory -vascular synthesis. *BMC Med Genet*, 6: 7
- Harrington L,Siegert RJ et al. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry*, 10(4): 249-286
- Harrison PJ. (1999). The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (pt 4):593-624
- 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.
- Harvey PD, Keefe RSE. (2001). Studies of Cognitive Change in Patients With Schizophrenia Following Novel Antipsychotic Treatment: *Am J Psychiatry* 158:176-184, February
- Harvey PD, Serper M. (1999). The Nature and Management of Cognitive Dysfunction in Patients with Schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 21-35
- Harvey PD, Sharma T.(2002). Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia (Şizofrenide Kognisyonu Anlama ve Tedavisi Klinisyenin El Kitabı) Editör: Hüsnü Erkmen
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 54: 1389-1398.
- Heinrichs M., Von Dawans B, Domes G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol*,30(4): p. 548-57.
- Herman, JP et al. (2002). Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate–GABA connections. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(3): p. 457-468
- Hofer A, Benecke C, Edlinger M et al. (2008) Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*.24(1):27-32

- Hollander E et al. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological psychiatry*, 61(4): p. 498-503
- Hooker C, Park S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 112 (1): 41-50.
- Horan WP, Blanchard JJ. (2003). Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Res*, 65(2-3): 125-137
- Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M et al (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia: *Schizophrenia Research*,59(2):137-146
- Iager AC, Kirch DG, Bigelow LB, Karson CN, (1986). Treatment of schizophrenia with a vasopressin analogue. *The American Journal of Psychiatry*, 143(3), 375-377
- Ibanez-Santos J, Tsagarakis S, Rees LH, Besser GM, Grossman A. (1990). Atrial natriuretic peptides inhibit the release of corticotrophin-releasing factor-41 from the rat hypothalamus in vitro. *J Endocrinol*, 126:223-228
- Ihnen GH, Penn DL, Corrigan PW et al. (1998). Social perception and social skills in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 80 (3): 275-86.
- Insel TR. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, 154(6): p. 726-735
- Insel TR. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*, 65: 768-779
- Işık E. (2006) Güncel Şizofreni. 1.baskı: Ankara, Format Matbaacılık; 18-223.
- Jackson E. (1996). Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill: p. 715
- Jard S. (1983). Vasopressin isoreceptors in mammals: relation to cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent transduction mechanisms. *Current topics in membranes and transport*, 18: p. 255-285



- Jarskog LF, Pedersen CA, Johnson JL, Hamer RM. (2017). A 12-week randomized controlled trial of twice-daily intranasal oxytocin for social cognitive deficits in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 185:p 88-95
- JIA L, Canny BJ, Orth DN, Long DA. (1991). Distinct Classes of Corticotropes Mediate Corticotropin-Releasing Hormone-and Arginine Vasopressin-Stimulated Adrenocorticotropin Release. *Endocrinology*, 128(1): p. 197-203
- Jobst A, Dehning S, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, Meibner D, Meyer S, Bondy B, Müller N, Zill P. (2014). Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatrica*, 26(6):347-355
- Joëls M. (2000). Modulatory actions of steroid hormones and neuropeptides on electrical activity in brain. *European journal of pharmacology*, 405(1): p. 207-216.
- Johnston PJ, Katsikitis M, Carr VJ (2001) A generalised deficit can account for problems in facial emotion recognition in schizophrenia. *Biol Psychol*, 58: 203-227
- Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK, Hoy KE, Herring SE, Fitzgerald PB. (2010). Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr Bull.*, 36:680-687.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, et al .(1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344:1398–1402
- Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hermann D, Charlet K, Beck A, Wimmer L, Frank J, Treutlein J, Spanagel R, Mann K, Walter H, Heinz A, Rietschel M, Kiefer F. (2014). Genetic Variation in the Atrial Natriuretic Peptide Transcription Factor GATA4 Modulates Amygdala Responsiveness in Alcohol Dependence, *Biopsychiatry*, 75: 790–797
- 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):38-44

- Kaplan HI, Sadock B. (2004): *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*; Abay E (Çeviri Ed.); Klinik Psikiyatri; Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul:121-138
- Kaplan HI, Sadock BJ. (1998) . *Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.Eighth edition . USA*
- Karakaş S ve Aydın H (1999). "Şizofrenide bilgi işleme bozuklukları." *Şizofreni Dizisi 2. 4:* 113-131.
- Karakaş S et al. (1999)"Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik." *Klinik Psikiyatri 2.2:*75-88
- Karakaş S, İrkeç C, İşeri E (2008): *Kognitif Nörobilimler*; Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Yayınları
- Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N (2003). *Yönetici İşlevler, Frontal Lob ve Demans. İç: Beyazkürk DŞ, editör. Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd. Şti. s. 123 – 131.*(120)( Shallice T (1988) *From Neuropsychology to Mental Structure*, Cambridge, Cambridge University Press
- Kawata M, Nakao K, Morii N, Kiso Y, Yamashita H, Imura H et al (1985). *Atrial natriuretic polypeptide: topographical distribution in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. Neuroscience 16:* 521-546
- Kee KS, Gren MF, Mintz J et al. (2003) *Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? Schizophr Bull, 29:* 487-497
- Kellner M, Wiedemann K, Holsboer F (1992) *Atrial natriuretic factor inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man. Life Sci; 50:* 1835-1842
- Kellner M, Wiedemann K, Holsboer F (1992) *Atrial natriuretic factor inhibits the CRH-stimulated secretion of ACTH and cortisol in man. Life Sci; 50:* 1835-1842.),
- Kelly, J. and L. Swanson, *Additional forebrain regions projecting to the posterior pituitary: preoptic region, bed nucleus of the stria terminalis, and zona incerta. Brain research, 1980.197(1): p. 1-9*

- Keri, S., I. Kiss, and O. Kelemen, Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Social Neuroscience*, 2009. 4(4): p. 287-293
- Kesavan, M.S., ve ark., Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update *Schizophr Res*, 2005. 79:s.45-47.
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, et al: Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am J Psychiatry* 128:302-306, 1971
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S et al. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 25: 11489–11493
- Knight T. (1974). The effect of oxytocin and adrenaline on the semen output of rams. *Journal of reproduction and fertility*, 39(2): p. 329-336
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB et al. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry*, 160: 1768-1775
- Kohler CG, Walker J, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull.* 36: 1009-1019.
- Kosaka et al. (2002) Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: An fMRI study. *Schizophr Res*, 57: 87-95
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005) Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435:673-676.
- Kovács GL, Bohus B, Versteeg DH. (1979). Facilitation of memory consolidation by vasopressin: Mediation by terminals of the dorsal noradrenergic bundle? *Brain research*, 172(1): p. 73-85
- Köroğlu E, Güleç C. (2007) *Psikiyatri Temel Kitabı*, Hekimler Yayın Birliği, Ankara
- Kucharska-Pietura K et al. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *The British Journal of Psychiatry*, 187(6): p. 523-528

- Lambert BL, Chang KY et al. (2005). Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California Medicaid patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol*, 25(1):12-18
- Langdon R, Coltheart M. (2001). Visual perspective-taking and schizotypy: evidence for a simulation-based account of mentalizing in normal adults. *Cognition*, 82(1): 1-26
- Langub MC Jr, Watson RE Jr, Herman JP. (1995). Distribution of natriuretic peptide precursor mRNAs in the rat brain. *J Comp Neurol*, 356:183-199
- Laruelle M. (2014). Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol*, 14: 97-102
- Laviolette SR. (2007). Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia?, *Schizophr Bull* , 33:p. 971-981
- Le Moal M et al. (1987). Centrally injected arginine vasopressin (AVP) facilitates social memory in rats. *Neuroscience letters*, 77(3): p. 353-359
- Lee PR. et al. (2007). Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: reversal by oxytocin. *Brain research*, 1156: p. 152-167
- Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. (2002). Association of promoter variants in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(12):1085-1096
- Leuner B, Caponiti JM, Gould E. (2012). Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*, 22(4): p. 861-868
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (Eds) . (2004). *Concept formation and reasoning. Neuropsychological Assessment*. 4 th edition. New York: Oxford University Press.
- Liddle PF and Morris DL.(1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, 158: 340-5
- Liddle PF (2000). "Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 400:11-16
- 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. Eesley); Washington DC and London UK: American Psychiatric Publishing Inc

- Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W et al. (2009). Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33: 860-866
- Lysaker PH, Salvatore G et al. (2010). Deficits in theory of mind and social anxiety as independent paths to paranoid features in schizophrenia. *Schizophr Res*, 124(1-3): 81-85
- Maack T, Rose M, Camargo F. (1985). Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties, *Kidney International* 27: 607-615
- MacDonald K, MacDonald TM. (2010). The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harvard review of psychiatry*, 18(1): p. 1- 21
- Maj M. (1998). Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *BrJ Psychiatry*, 172: 458,460.
- Malloy PF, Richardson ED. (1994) Assessment of frontal lobe functions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 6(4): 399-410.
- Mandal MK, Jain A, Haque-Nizamie S Weiss U, Schneider F. (1999). Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Psychiatry Res.*, 87:39-46.
- Mantyh C. (1984). Localization of specific binding sites for atrial natriuretic factor in the central nervous system of rat, guinea pig, cat and human, *Brain Research* 412: 329-342
- Martens H, Goxe B, Geenen V. (1996). The thymic repertoire of neuroendocrine self-antigens: physiological implications in T-cell life and death. *Immunology Today*, 17: 312-317
- Martin et al. (2015). Executive functioning in schizophrenia: Unique and shared variance with measures of fluid intelligence. *Brain and Cognition*, 99: p. 57-67
- Matsubara H, Hirata Y, Yoshimi H, Takata S, Takagi Y, Lida T, Yamane Y, Umeda Y, Nishikawa M, Indana M. (1987). Effects of Steroid and Thyroid hormones on synthesis of Atrial Natriuretic Peptide by cultured Atrial

myocytes of rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 145: 336-343

- Matsuoka T et al. (2008). Effect of MK-801 on gene expressions in the amygdala of rats. *Synapse*, 62(1): p. 1-7
- Matsuoka T et al. (2005). NC-1900, an arginine–vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: Therapeutic implications for schizophrenia. *Brain research*, 1053(1): p. 131-136.
- McIntosh AK, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM., Johnstone EC .(2005). Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives; *The British Journal of Psychiatry*, 186: 378-385
- Meyer-Lindenberg A, Tost H. (2012). Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 15(5): p. 663-668
- Mizrahi R, Korostil M et al. (2007). The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med*, 37(4): 595-601.
- Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Jafarinia M, Ashrafi M, Tabrizi M, Hosseini SMR, Tajdini M, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. (2013). Intranasal Oxytocin as an Adjunct to Risperidone in Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs*, 27(1):p.57–65
- Mohamed S, Paulsen JS, O’Leary D, Arndt S, Andreasen N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 749-754
- Monji A, Kato T, Kanba S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63: 257-265
- Moore R, Bloom F. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual review of neuroscience*, 2(1): p. 113-168
- Morris R.(1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*, 11(1):p 47-60
- Nasrallah HA, Smeltzer DJ. (2002). *The Patient With Schizophrenia*. 1 th ed. *Handbook in Health Care Co.* s 115.

- Nelson HE, Pantelis C, Carruthers K, Speller J, Baxendale S, Barnes TRE. (1990). Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychol Med*, 20: 357-65.
- Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol.*, 12(3):235-43
- Newman ME.(1985). Vasopressin inhibits cyclic AMP accumulation and adenylate cyclase activity in cerebral preparations. *FEBS letters*, 181(2): p. 203-206
- Nicodemus et al. (2008). Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated /vascular -expression genes to influence schizophrenia risk. *Molecular Psychiatry*,13: 873-877
- Norton N. (2006). An update on genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 19:p.158-64
- Nuechterlein K. (1984). Sustained attention among children vulnerable to adult schizophrenia and among hyperactive children. A longitudinal perspective. In: Watt NF, Anthony EJ, Wynne LC, Rolf J.E. (Eds.), *Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective*. Cambridge Univ. Press, New York, pp. 304-312.
- Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. (1986). Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr. Bull*, 12: 408-26.
- Onaka T, Yagi K. (2001). Involvement of N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Activation in Oxytocin and Vasopressin Release After Osmotic Stimuli in Rats. *Journal of neuroendocrinology*, 13(2): p. 166-174.
- Özgün F, Ertemir M, Ceylan ME, Demir Ç. (2002). Stres ve Polidipsi, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni/Bulletin of Clinical Psychopharmacology*,12(2)
- Özgüven HD (edit). 2014. *Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı*, s Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, s:65
- Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. (2015). 13.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, s.189-249.

- Öztürk O Uluşahin A. (2001). Ruh Sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara Sayfa :217-255
- Pai S, Cutler R, Pettis J. (1988). Atrial natriuretic peptide: A Minireview Part II, Dialysis Transplantation, 17: 262- 264
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology, 11(3), 437–446.
- Pedersen CA, Boccia ML. (2002). Oxytocin links mothering received, mothering bestowed and adult stress responses. Stress: The International Journal on the Biology of Stress, 5(4): p. 259-267.
- Pedersen CA et al. (2011). Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. Schizophr Res, 132(1): p. 50-3
- Penn DL, Sanna LJ, Roberts D. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. Schizophr Bull., 34:408-411
- Penn DL, Combs DR, et al. (2000). Emotion recognition in schizophrenia: further investigation of generalized versus specific deficit models. J Abnorm Psychol, 109(3): 512-516
- Penn DL, Combs D. (2000). Modification of affect perception deficits in schizophrenia. Schizophr Res, 46(2-3): 217-229
- Petty MA, Lamg RE, Unger T, Ganten D. (1985). The cardiovascular effect or oxytocin in conscious mule rats. Europion J Pharmacol, 112(2): p. 203-210
- Pinkham AE, Penn DL, et al. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry 160(5): 815-824
- Pinkham A.E, Gur RE, et al. (2007). Affect recognition deficits in schizophrenia: neural substrates and psychopharmacological implications. Expert Rev Neurother, 7(7): 807-816
- Pinkham A, Penn D, et al. (2005). "Facial emotion perception and fusiform gyrus volume in first episode schizophrenia." Schizophr Res 79(23): 341-343.



- Porrino LJ, Crane AM, Goldman-Rakic PS. (1981). Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys. *J Comp Neurol*, 198:121–136
- Raffa M, Atig F, Mhalla A, et al. (2011). Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry*, 11:124
- Raison CL, Miller AH. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160;1554-1565
- Raskind MA et al. (1987). Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1987.22(4): p. 453-62.
- Reis LC, Ramalho MJ, Favaretto AL, Gutkowska J, McCann SM, Rodrigues AJ. (1994). Participation of the ascending serotonergic system in the stimulation of atrial natriuretic peptide release, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 12022-12026
- Resendez SL, Aragona BJ. (2013). Aversive motivation and the maintenance of monogamous pair bonding. *Rev Neurosci*, 24: 51-60
- Riggs AT et al. (1991). A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatic*, 32(2): p. 133-148
- Riley BP, Kendler KS. (2005). Schizophrenia: Genetics, *Comprehensive Textbook of Schizophrenia*, S.B.J. and V.A. Sadock, Ed., Lippincott/Williams & Wilkins : Philadelphia.
- Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. (2010). Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37(5):1077-1087
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeny JA, Maki PM. (2010). Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 124(1-3):p 13-21
- Rubin LH, Carter CS, Bishop JR, Pournajafi-Nazarloo H, Lauren L, Drogos L, Hill SK, Ruocco AC, Keedy SK, Reilly JL, Keshavan MS. (2014). Reduced Levels of Vasopressin and Reduced Behavioral Modulation of Oxytocin in Psychotic Disorders, *Schizophrenia Bulletin*, 40(6):1374-1384

- Rund BR. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull.*, 24:425-435
- Russell TA, Rubia K, et al. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry* 157(12): 2040-2042.
- Russell, TA, Green MJ, et al. (2008). "Remediation of facial emotion perception in schizophrenia: concomitant changes in visual attention." *Schizophr Res*, 103(1-3): 248-256
- Roder V, Müeller D, Brenner H (2006): Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia, Is It Effective? *Schizophrenia Bulletin* 32(S1pp):81-93
- Sachs G, Steger-Wuchse DG, Kryspin-Exner I. et al. (2004). Facial recognition deficit and cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 68: 27-35,
- Sahay A. et al. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 472(7344): p. 466-470.
- Saka MC, Atbaşoğlu EC. (2007). *Şizofreni Epidemiyolojisi, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*; Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları
- Salata R., et al. (1988). Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *Journal of Clinical Investigation*, 81(3): p.766
- San A, Selçuk NY. (2003). Atrial Natriüretik Peptit, *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, (1),1-6
- Saphire-Bernstein S et al. (2011)., Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37): p. 15118-15122.
- Sasayama, D et al. (2012). Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 139(1): p. 201-206
- Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H. (2008). Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, 33:368-374

- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry, 48(7):618-24
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE et al (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first episode schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 51: 124-31
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, et al. (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness, Schizophr Res, 34: p. 133-142
- Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, et al. (2001). The Th2-hypothesis of schizophrenia: A strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. Med Hypotheses, 56: 483-486
- Seidman et al. (2006). Neuropsychological Functioning in Adolescents and Young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies. Schizophrenia Bulletin, 32(3):p.507-524
- Skofitsch G, Jacobowitz DM, Eskay RL, Zamir N. (1985). Distribution of atrial natriuretic factor-like immunoreactive neurons in the rat brain. Neuroscience; 16: 917-948.
- Solso R. (1995). Cognitive psychology. 4. baskı, Needham Heights, Allyn and Bacon
- Soygür H, Erkoç Ş. (2002) Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Şizofreni ve diğer Psikotik Bozukluklar. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. s.1-12.
- Soysal AŞ, Yalçın K, Can H (2008): Bilişsel psikoloji kapsamında yer alan dikkat teorileri: Yeni sempozyum dergisi, cilt 46, sayı:1:35-42
- Spreen O, Strauss E (1991) A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. New York, Oxford University Press.
- Stahl SM. (2000). .Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application Second Edition. Cambridge University Press. Cambridge: 401-459
- Steardo L, Nathanson J. (1987). Brain Barrier Tissues and organs for atriopeptins, Sciences 235: 470-473

- Steen RG, Mull C, McClure R, et al. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry* 188:510-518
- Steiner J. At all. (2013). Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients With an Initial Diagnosis of Schizophrenia, *Schizophrenia Research*, 153(1):34-35
- Steullet P. et al. (2014). Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor Hypofunction: A "central hub" in schizophrenia pathophysiology? *Schizophrenia Research*, 176(1): 41-51
- Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. (2009) .Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34: 2655-266
- Strohle A, Jahn H, Montkowski A, Liebsch G, Boll E, Landgraf R, et al. (1997). Central and peripheral administration of atriopeptin is anxiolytic in rats. *Neuroendocrinology*, 65: 210- 215
- Strupp BJ, Levitsky DA. (1985). A mnemonic role for vasopressin: the evidence for and against. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9(3): p. 399-411
- Stuss DT, Benson DF (1984) The neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*, 95(1):3-28.
- Suslow T, Roestel C, Ohrmann P, Arolt V. (2003). Detection of facial expressions of emotions in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 64: 137-145
- Tadjibaev A. (2013). Oxytocin in Prevention of Schizophrenia. *International Journal of Prevention and Treatment*, 2(1): p. 1-11.
- Tanaka K et al. (2003). Subchronic phencyclidine administration alters central vasopressin receptor binding and social interaction in the rat. *Brain research*, 992(2): p. 239-245
- Tang J, Xie C, Xu C. (1987). Therapeutic actions of alfa-human 5 atrial natriuretic polypeptide in 16 clinical cases, *Life Sciences* 40: 2077-2086
- Taş C. (2011) Şizofreni hastalarında aile etkileşimli sosyal biliş geliştirme programının etkinliği. *Uzmanlı Tezi, Manisa, (Danışman: Ayşen Esen Danacı)*

- Teltsh O et al. (2012). Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(03): p. 309-319
- Thompson R, Gupta S, Miller K, Mills S, Orr S. (2007). The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication, *Psychoneuroendocrinology*, 29(1)p:35-48
- Tienari P et al. (1994). The Finnish adoptive family study of schizophrenia Implications for family research. *Br J Psychiatry Suppl*; s.20-6
- Tobin VA et al. (2010). An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. *Nature*, 464(7287): p. 413-417
- Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. (1992). Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann NY Acad Sci.* , 652: 29- 38
- Tsoi DT, Lee KH, Khokhar WA, Mir NU, Swalli JS, Gee KA, Pluck G, Woodruff PW. (2008). Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophr Res.*, 99: 263-269.
- Tsuang M, Stone W, Faraone S. (1999). Schizophrenia: a review of genetic studies. *Hav Rev Psychiatry*, 7: 185-207
- Tulassay T, Rascher W. (1987). Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome, *Kidney International* 31: 1391
- Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS. (2003). A Review of Cognitive Training in Schizophrenia: *Schizophrenia Bulletin*, ,29(2):359-382)
- Uvnäs-Moberg K, Alster P, Svensson TH. (1992). Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology*, 109(4): p. 473-476
- Vadas L, Bloch B, Levin R, Shalev I, Israel S, Uzefovsky F, Bachner Melman R, Reshef A, Ebstein RP, Kremer I. (2017) .Sex-specific effect of intranasal vasopressin, but not oxytocin, on emotional recognition and perception in schizophrenia patients, *European Psychiatry*, 41:p.387-388

- Van Dael F, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L. (2006). Data gathering: biased in psychosis? *Schizophr Bull.* 32: 341-351.
- Van Londen L et al. (1998a). Plasma arginine vasopressin and motor activity in major depression. *Biol Psychiatry*, 43(3): p. 196-204
- Van Londen L et al. (1998b). Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med.*, 28(2): p. 275-84,
- Viviani D, Stoop R .(2008). Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response. *Prog Brain Res*, 170:207-218
- Weitzman RE. (1980). The effect of nursing on neurohypophyseal hormone and prolactin secretion in human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51: 836-839
- Weniger G, Lange C, Rütger E et al. (2004). Differential impairment of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Res*, 128:135-146
- Whiteford HA et al. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904):1575-1586
- Windle RJ, Wood S, Shanks N, Perks P, Conde GL, da Costa AP, et al. (1997). Endocrine and behavioural responses to noise stress: comparison of virgin and lactating female rats during non-disrupted maternal activity. *J Neuro endocrinol.*, 9(6):407-14
- Witt DM (1995). Oxytocin and rodent sociosexual responses: from behavior to gene expression. *Neurosci Biobehav Rev.*,19(2):315-24.
- Wittert GA, Espiner EA, Richards AM, Donald RA, Livesey JH, Yandle TG (1993). Atrial natriuretic factor reduces vasopressin and angiotensin II but not the ACTH response to acute hypoglycemic stress in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 38: 183-189.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:16-25

- Yıldırım EA. (1994). Atrial natriüretik peptidin kronik immobilizasyon stresiyle oluşturulmuş anksiyete üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul
- Yıldırım E.A, Eflsizoğlu A, Mengi M, Yurdakof E. (2012). Endojen bir anksiyolitik olarak atrial natriüreti peptit, New Symposium Journal, 50(1):3-12
- Yıldırım O, Doğan O, Semiz M, Kilicli F. (2011). Serum cortisol and dehydro epiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patient and their first-degree relatives. Psychiatry and clinical Neurosciences, 65(6):p.584-591
- Yıldız Ö.(2009). Bilişsel rehabilitasyonun şizofreni tanılı hastaların tedavisindeki etkinliği ve psikososyal işlevsellik üzerindeki etkisi, Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, (Danışman: Ayla Yazıcı)
- Young DA, Davila R, Scher H. (1993). Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. Schizophr Res., (10):117-24.
- Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z. (2011). The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. Front Neuroendocrinol, 32: 53-69.
- Yu GZ et al. (1996). The action of oxytocin originating in the hypothalamic paraventricular nucleus on mitral and granule cells in the rat main olfactory bulb. Neuroscience, 72(4): p. 1073-1082.
- Yüksel N. (2001). Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar. Çizgi Tıp yayınevi, Ankara, syf 256-303
- Yüksel N. (2001)ç İntiharın Nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri, Ek 2:5-15
- Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. (2005). Oxytocin is associated with human trustworthiness. Hormones and Behavior, 48(5): p. 522-527
- Zimmerman E et al. (1984). Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. Europe PMC, 43(1):91-96

## 7.ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tuğba MUTU

Doğum yeri ve tarihi: 06 /07/ 1984 - ESKİŞEHİR

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: 05535145922 - tugbamutu@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Eskişehir Osmangazi Üniveristesi Tıp Fakültesi 2008

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2008 Pratisyen hekim

2013 Asistan Doktor

### IV- Mesleki Deneyimi

2008-2010 Osmaneli İlçe Devlet Hastanesi, Pratisyen hekim

2010-2012 Erlamer Güzellik Merkezi Mesul Müdür

2013-2018 Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Asistan Doktor

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Clozapin İnduced Seizures, Klinik psikofarmakoloji Bülteni, 6. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 2. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2014

Effects Of Risperidone And Paliperidone On Serum Prolactin Levels: A Comparative Study, Klinik psikofarmakoloji Bülteni, 7. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 3. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2015

Relationship Of Obsessive Compulsive Symptoms With Clozapine in Schizophrenia Patients. Preliminary Study, Klinik psikofarmakoloji Bülteni, 8.



Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 4. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2016

A neuroleptic malignant syndrome case with haloperidol depot, Anatolian Journal of Psychiatry, 2016

### **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Panel sunumu- Gebelerde sigara bırakma tedavisi, 21. TPD Yıllık Eğitim Toplantısı ve Klinik Sempozyumu, 2017

Panel Sunumu-Tokofobi, Sakarya Üniversitesi Geleceğin Tıbbı-3 Kongresi, 2017

2016 Bap Projesi ( Şizofreni Hastalarında Oksitosin, Vazopressin, Atrial Natriüretik Peptid Düzeylerinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi)

2017 Bap projesi (Akut Dönemde ve Remisyonda Şizofreni Hastalarında, Serum Klotho, Homosistein Düzeyleri)

### **VIII- Diğer Bilgiler**

6. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 2. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2014

7. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 3. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2014

8. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi ve 4. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu, 2014

21. TPD Yıllık Eğitim Toplantısı ve Klinik Sempozyumu, 2017

Kişiler Arası İlişkiler Psikoterapisi Kursu Modul A

Aile Terapisi Kursu

Panik Bozuklukta Bilişsel Davranışçı Terapi Kursu

## 8.EKLER

### 1.Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/03/2016-E.3709



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 16214662/050.01.04/61  
Konu : Etik kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Esra YAZICI  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı

İlgi : 01.03.2016 tarihli ve 47 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Şizofreni Hastalarında oksitosin, vazopresin ve atrialnatriüretik peptid düzeyinin bilişsel işlevler ile ilişkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

EK :  
09.03.2016 tarih ve 01 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Yücel DEMİR  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
15.103.120.16

11/03/2016

Z.ÇEBİ

Evrak Doğrulamak için : <http://193.140.253.232/emvision/Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE843K7YA>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Karucuk Kampüsü, Karucuk, Adapazarı/Sakarya  
Teli:264 295 6630 Faksi:264 295 6629  
E-Posta: ttp@sakarya.edu.tr Elektronik AŞ: www.tip.sakarya.edu.tr



## 2.Sosyodemografik Veri Formu

### Sosyodemografi Bilgi Formu

Adı Soyadı:

No:

Yaş:

Cinsiyet: E/K

Eğitim Durumu (yıl olarak):

Medeni Durum: Evli/ Bekar/dul-ayrı

Birlikte yaşadığı insanlar: anne-baba/kardeşler:

Eş/çocuklar:

Yalnız:

Yaşadığı yer: Kendi evi: onu ayıran bir oda: bakımevi : sokak :  
diğer:

İş Durumu: Çalışıyor / Emekli / İşsiz / Öğrenci

Hastalık başlangıç yaşı:  
Sayısı:

Hastalık süresi (yıl):

Hastane yatış

Son 6 ayda EKT: var / yok Organik Beyin Hastalığı: var / yok

Mental Retardasyon: var/yok

Alkol: var / yok

Madde : var / yok

Son uygulanan tedavi:

Komorbid psikiyatrik hastalık: var / yok

varsa ne:

Komorbid diğer tıbbi hastalık: var / yok

varsa ne:

Kaç yaşında sigaraya başladınız?

Kaç yıldır sigara kullanıyorsunuz?

Ailede tanı almış psikiyatrik hastalık: var / yok

Boy:

Kilo:

Tansiyon:

Nabız:

Diğer rutin test sonuçları: