T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE

HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİDE ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN DÜŞÜNCE - DİL BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

DR. LEVENT VAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2014

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE

HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİDE ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN DÜŞÜNCE - DİL BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

DR. LEVENT VAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN

Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER i
II. TABLO LİSTESİ iii
III. ŞEKİL LİSTESİ v
IV. KISALTMALAR vi
V. TEŞEKKÜR vii
ÖZET 1
ABSTRACT 2
1. GİRİŞ VE AMAÇ 3
2. GENEL BİLGİLER 5
Tanı 5
2.1. Tarihçe 7
2.2. Epidemiyoloji 8
2.3. Etiyoloji 8
2.3.1. Kalıtım 9
2.3.2. Nörobiyolojik Teoriler 9
2.3.3. Nörogelişimsel Teoriler 10
2.3.4. Nörodejeneratif Teoriler 11
2.3.5. Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler 11
2.3.6. Genetik Etkenler 12
2.4. Şizofrenide Antipsikotik Tedaviye Yanıt 13
2.5. Şizofreni Belirtilerinin Düzelmesi (Remisyon) 14
2.6. Şizofreni'de İyileşme 15
2.7. Şizofrenide Düşünce ve Dil Bozuklukları 15
2.7.1. Dil ve Düşünce İlişkisi 16
2.7.2. Sözel Yanıtın Karakteristik Özellikleri 16
2.7.3. Düşünce ve Dil Bozukluğunun Beyin Bölgeleri ile İlişkisi 18

2.7.4. Düşünce ve Dil Bozukluğunun Olaya İlişkin Potansiyeller ile İlişkisi 18
2.7.5. Psikolinguistik Açıdan Düşünce ve Dil Bozuklukları 19
2.7.6. Dil ve Düşünce Bozukluğu Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçekler 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Araştırmanın Tipi 21
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 21
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 21
3.4. Araştırmanın Değişkenleri 23
3.5. Veri Toplama Araçları 23
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi 24
3.7. Etik Kurul Onayı 26
4. BULGULAR 27
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler 27
4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların İlaç Tedavisi 32
4.3. PANSS ve DDÖ'nin Görüşmeler Süresince Değişimi 33
4.4. Tedavi Yanıtının PANSS ile Değerlendirilmesi 35
4.5. Tedavi Yanıtının DDÖ ile Değerlendirilmesi 37
4.6. Tedavi Yanıtının PANSS Düşünce Boyutu ile İlişkisi 42
5. TARTIŞMA 45
5.1. Tedavi Yanıtının Klinik ve Demografik Değişkenler ile İlişkisi 45
5.2. Tedavi Yanıtının Düşünce Bozukluğu ile İlişki 46
5.3. Tedavi Yanıtının PANSS Negatif Belirtiler ve Negatif Düşünce Bozukluğu ile İlişkisi 48
5.4. Tedavi Yanıtının PANSS Pozitif Belirtiler ve Pozitif Düşünce Bozukluğu ile İlişkisi 49
5.5. Uygulanan Tedavinin "Erken" ve "Gecikmiş Yanıt" Kuramları ile İlişkisi 50
5.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları 52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 53
7. KAYNAKLAR 54
8. EKLER 60

II. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Şizofrenide DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri…….....5

Tablo 2: Şizofrenide ICD-10 Tanı Ölçütleri…….....6

Tablo 3: Hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri..……..27

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri……..…29

Tablo 5: Çalışmayı tamamlayan hastalar ile tamamlayamayanların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması…….….31

Tablo 6: PANSS görüşmelerinin tedavi yanıtı açısından değerlendirilmesi……...35

Tablo 7: PANSS 2. görüşme sonu ile 3. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi…....35

Tablo 8: PANSS 3. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi…….36

Tablo 9: : PANSS 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi…..36

Tablo 10: DDÖ 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi…….37

Tablo 11: DDÖ 2. görüşme sonu ile 3. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması……...38

Tablo 12: DDÖ 3. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması……...38

Tablo 13: DDÖ 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması……...39

Tablo 14: Düşünce dağınıklığı yanıtının görüşmeler arası karşılaştırılması……....39

Tablo 15: Düşünce dağınıklığı yanıtının 2. görüşme sonrası ve 3. görüşme sonrası karşılaştırılması……40

Tablo 16: Düşünce dağınıklığı yanıtının 3. görüşme sonrası ve 4. görüşme sonrası karşılaştırılması……40

Tablo 17: Düşünce dağınıklığı yanıtının 2. görüşme sonrası ve 4. görüşme sonrası karşılaştırılması……41

Tablo 18: Düşünce fakirliği yanıtının görüşmeler arası karşılaştırılması……...…41

Tablo 19: PANSS düşünce boyutunun PANSS toplam puanı ile korelasyonu……..42

Tablo 20: PANSS düşünce boyutu ile DDÖ toplam puanı ile korelasyonu……43

Tablo 21: PANSS düşünce boyut puanları ile DDÖ toplam puanlarının matematiksel oranları……44

III. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: PANSS toplam puanının görüşmeler süresince değişim grafiği …….....33

Şekil 2: DDÖ toplam puanının görüşmeler süresince değişim grafiği……34

Şekil 3: DDÖ alt boyutlarının görüşmeler süresince değişimi……...34

IV. KISALTMALAR

PANSS: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

DDÖ: Düşünce ve Dil Ölçeği

BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

SANS: Negatif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği

SAPS: Pozitif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği

DUP: Tedavi edilmemiş psikoz süresi

DSM IV: Amerikan Psikiyatri Birliği Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

BDNF: Beyinden köken alan nörotrofik faktör

MAP kinaz: Mitojenle aktiflenen protein kinaz

GABA: Gamma-amino butirik asit

LSD: Lizerjik asit dietilamid

CATIE: Antipsikotiklerin klinik etkileri izlem çalışması

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her anında yanımda olan değerli danışmanım Prof. Dr. Köksal Alptekin'e çok teşekkür ederim.

Maddi ve manevi olarak her zaman desteğini hissettiğim Prof. Dr. Berna Akdede'ye çok teşekkür ederim.

Eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarım Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya, Prof. Dr. Can Cimilli'ye Prof. Dr. Tunç Alkın'a, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e, Prof. Dr. Ayşegül Yıldız'a, Prof. Dr. Beyazıt Yemez'e, Prof. Dr. Elif Onur Aysevener'e, Doç. Dr. Halis Ulaş'a, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Tolga Binbay'a ve şu an Marmara Üniversitesi'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a teşekkür ederim.

Psikoterapi eğitimimde birlikte çalıştığım, çok şeyler öğrendiğim ve aramızdan zamansız ayrılan Dr Fatih Karaman'ı saygıyla anıyor ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Değerli asistan arkadaşlarım Nefize Yalın'a, Sinem Yeşilyurt'a, Zeliha Ersoy'a, Mehmet Kavurma'ya, Ece Arat'a, Onur Ağdanlı'ya, Selim Bilgin'e, Burcu Ünal'a, Onur Küçükçoban'a, Ahmet Topuzoğlu'a, Havva Afşar'a, Güneş Can'a, Ebru Onrat'a, Emre Mısır'a, Saygın Demir'e, Berkant Sağır'a, Mehtap Az'a, Emre Yazgeç'e, Armağan İngeç'e teşekkür ediyorum.

Ayrıca şu an uzman olarak görev yapmakta olan Deniz Ceylan'a, Başak Bağcı'ya ve Yaprak Arslan'a teşekkür ederim.

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Reyhan Uçku'ya teşekkür ederim.

İstatistiksel analizlerde yardımlarını aldığım arkadaşlarım Nur Demirpençe'ye ve Yasin Sağlam'a verdikleri emeklerden dolayı teşekkür ediyorum.

Eğitim ve özel hayatımda her zaman yanımda olan Berna Yalınçetin'e teşekkür ederim.

Annem, babam ve abime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Psikiyatriyi öğrendiğim hasta ve hasta yakınlarına teşekkür ederim

Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm personellerine, sekreterlerine ve hemşirelerine teşekkür ederim.

ŞİZOFRENİDE ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN DÜŞÜNCE-DİL BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Levent VAR
Dokuz Eylül Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
leventvar@gmail.com

Tez danışmanları: Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN
Prof. Dr. Berna Binnur AKDEDE

ÖZET

Amaç: Düşünce ve dil bozuklukları şizofreninin temel belirti kümelerinden biridir. Şizofreni tanılı bir hastayı tedavi ederken; tedaviye yanıt, belirtilerde çözülme, remisyon ve iyileşme gibi basamakları değerlendirmek gerekir. Şizofrenide uygulanan tedavinin hastalık belirtilerine etkisini değerlendirmek için, tedavi başlangıcından 4 ila 8 hafta sonrasında PANSS veya BPRS'de başlangıç puanına göre %20 gerileme olup olmadığı hesaplanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, şizofrenide uygulanan tedaviye yanıtın düşünce ve dil bozuklukları ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Araştırmaya DSM-IV TR tanısına göre şizofreni tanısı almış, tedavi yetersizliği nedeniyle tedavi değişikliği düşünülen 32 hasta alındı. Bu hastalar; yeni tedavi başlanmadan önce, başlandıktan 2 hafta sonra, 4 hafta sonra ve 8 hafta sonra olmak üzere toplamda 4 görüşme yapılarak doğal izlem çalışması deseninde izlendi. Bu görüşmelerde hastalar Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Düşünce ve Dil Ölçeği (DDÖ) ile değerlendirildi.

Bulgular: DDÖ'ndeki % 20'lik düşme yanıt olarak değerlendirildiğinde, hastaların %70'inin, 8. hafta sonunda uygulanan tedaviye yanıt verdiği görüldü. Bu düşme oranı PANSS kullanıldığında % 58 olarak belirlendi. Hastaların uygulanan tedavilere yanıt verme süreleri incelendiğinde "gecikmiş yanıt kuramına"na uygun olarak 4. haftadan sonra olumlu yanıtın belirginleştiği gözlendi. PANSS itemleri arasından düşünce bozukluğu ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz itemlerin seçilmesiyle oluşturulan PANSS düşünce boyutu, DDÖ ile yüksek oranda korelasyon gösterdi.

Sonuç: Şizofreni hastalarında uygulanan antipsikotik tedavi 4. hafta sonunda düşünce ve dil bozukluklarında düzelme sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, düşünce bozukluğu, dil bozukluğu, tedavi yanıtı, antipsikotik

ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS ON THOUGHT-LANGUAGE DISORDER IN SCHIZOPHRENIA

Objective: Thought and language disorders are one of the fundamental symptom clusters of schizophrenia. In the treatment process of patients diagnosed with schizophrenia; the aspects such as response, resolution, remission and recovery should be evaluated. For assessing the effect of the applied treatment of schizophrenia on symptoms of the disorder, whether there is 20% decline in PANSS or BPRS scores at 4-8 weeks after the start-up phase with reference to the baseline score is calculated. The aim of this study is to assess the relation of response of treatment applied in schizophrenia with thought and language disorders.

Method: 32 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV-TR and considered to have change in treatment because of inadequate treatment were included into the study. These patients were evalauted at 4 visits in total consisting the phases of baseline, 2 weeks after, 4 weeks after and 8 weeks after the onset of the treatment, through a natural follow-up design. The patients were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Thought and Language Index (TLI).

Results: When 20% decline in TLI was assessed as treatment response, 70% of the patients were found to respond to the administered treatment at the end of the 8^{th} week. The decline rate was determined to be 58% in PANSS scores. In evaluating the duration of response to the medication treatment, it was observed that this duration was significant after the 4^{th} week, in accordance with the "late response hypothesis". PANSS thought dimension, that was formed with the PANSS items which we expected to be related to thought disorder, showed significant high correlation with TLI.

Conclusion: Antipsychotic treatment may improve thought and language disorders after 4th week of the medication treatment in patients with schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, thought disorder, language disorder, treatment response, antipsychotics

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni düşünme, duygudurum ve davranış bozuklukları gösteren psikotik bir bozukluktur. Düşüncedeki bozukluk gerçeği değerlendirmenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Düşüncedeki bozulmalar konuşma bozukluklarına yol açar. Şizofrenide görülen duygudurum bozukluğu ambivalans, kısıtlı veya uygunsuz duygulanımı kapsar. Davranış bozukluğu ise sosyal içe çekilme veya tuhaf davranışlarla kendini gösterebilir. Şizofreniye özgü belirtilerden sanrı ve varsanılar gibi belirtiler pozitif belirtiler kümesini; aloji, duygusal küntleşme, sosyal içe çekilme, dikkatte, ilgi ve istekte azalma ise negatif belirtileri oluşturur. Hastalık, prodrom evresi, aktif evre ve rezidüel evreden oluşan bir gidiş izler. Şizofreni düşünce, algı, duygu ve davranış bozukluklarına yol açtığı için hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitelerini azaltmakta; hasta, ailesi ve toplum için sosyal ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Genel popülasyonda yaşam boyu şizofreni geliştirme riski yaklaşık olarak %1'dir (1). Şizofreni hastalarının uzun dönemde %30'u tam düzelme gösterir. Hastaların yaklaşık yarısında hastalık belirtileri düzelmemekte veya kötüleşmektedir (2).

Şizofreni tanılı bir hastayı tedavi ederken; tedaviye yanıt (response), belirtilerde çözülme (resolution), remisyon (remission) ve iyileşme (recovery) gibi basamakları değerlendirmek gerekir. Şizofrenide uygulanan tedavinin hastalık belirtilerine etkisini değerlendirmek için belirti şiddetini ölçen ölçekler kullanılmalıdır (3).

Tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla klinik çalışmalarda birçok kesme puanı kullanılmıştır. Bu yanıt PANSS veya BPRS ölçek puanlarındaki yüzdelik hesap üzerinden düşme hesaplanarak yanıt var ya da yok olarak belirlenir. Fakat şizofreni tanılı bir hastaya tedavi başlandıktan ne kadar süre sonra bu ölçümün yapılacağı ve kullanılan ölçeklerde yüzde kaç düşmenin yanıt olarak değerlendirileceği üzerinde net bir anlaşma sağlanamamıştır (4).

Kane, dirençli şizofreni hastalarında %25'lik bir düşmenin yanıt için yeterli olabileceğini, dirençli olmayan hastalarda ise bu oranın %50 olması gerektiğini önermiştir(5). Yapılan çalışmalar incelendiğinde dirençli olmayan hastalarda da yaygın olarak belirtilerde %20 gerilemenin yanıt olarak değerlendirildiği görülmüştür (6).

Düşünce ve dil bozukluklarının, uzun yıllardır şizofreninin temel belirtisi olduğu kabul edilir (7). Daha yüksek oranda akut dönemde görüldüğü düşünülse de hastalığın kronik fazında da görülmektedir. Düşünce bozukluğunun akut dönem tedavisi sonrası da görülüyor

olması kötü bir prognoza işarettir. Akut dönemde; raydan çıkma, teğetsellik gibi pozitif düşünce bozukluğuna ait belirtiler görülür. Hastalığın kronik fazında ise daha çok aloji gibi negatif düşünce bozukluğuna ait belirtiler görülür. Antipsikotik tedavi, akut ataklar ile ilişkili düşünce patolojisini azaltmakta; fakat rezidüel düşünce patolojisi klinik düzelme elde edildikten sonra bile sürmeye devam etmektedir (8).

Bu çalışmanın birincil amacı, şizofrenide görülen düşünce ve dil bozukluklarının, antipsikotik tedavi ile ilişkisini belirlemektir. Çalışmanın ikincil amacı, şizofreni hastalarında görülen düşünce ve dil bozukluklarının, tedaviye verdikleri yanıt ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışma başlangıcında öngörülen hipotezler şunlardır:

Birincil hipotez: Antipsikotik tedavi şizofrenideki düşünce ve dil bozukluklarını iyileştirmektedir.

İkincil hipotez: Şizofreni hastalarında görülen düşünce ve dil bozuklukları antipsikotik tedaviye geç yanıt vermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tanı

Günümüzde klinik uygulamada şizofreni tanısı sıklıkla DSM-IV-TR ve ICD-10 sınıflama sisteminde önerilen tanı kriterlerine göre konmaktadır. Bu tanı ölçütleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir (28, 29).

Tablo 1: Şizofrenide DSM-IV tanı ölçütleri:

A-Karakteristik Belirtiler: 1 aylık sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasının bulunması:

1- sanrılar
2- varsanılar
3- dezorganize konuşma
4- ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5- negatif belirtiler, yani duygusal donukluk, aloji ya da avolisyon

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

B-Toplumsal/mesleksel işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.

C-Süre: Belirtiler en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle kendini gösterir.

D-Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması.

E-Madde kullanımın ve genel tıbbi durumun dışlanması.

F:Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılar varsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

Tablo 2: Şizofrenide ICD-10 tanı ölçütleri:

ICD-10

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insan üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B- Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor.

Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için:

A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

2. 1. Tarihçe

Şizofreni kavramının tarihsel gelişimini değerlendirildiğinde, 17.yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılın başında İngiltere'de John Haslam ve George Man'ın "gençlik çağında başlayan endojen yapılı içe kapanma, düşünce ve heyecan bozukluğu ile belirli" olarak tanımladıkları ve bir ad vermedikleri bozukluğun şizofreni olduğu düşünülebilir.

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirti gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. Morel "Dementia Praecox" (erken bunama) deyimini ilk olarak 1760'da kullanmıştır. Hecker 1771'de ''hebefreni''yi ve Kahlbaum 1774'de "katatoni"yi tanımladıktan sonra, tanınmış Alman ruh hekimi Kraepelin 1796'da bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, tümünü "Dementia Praecox" tanısı altında toplamıştır. Bu terime göre hastalığın erken başlaması ve bunama olması gerekiyordu. 1911'de yayınladığı "Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu" adlı kitabı ile yeni bir çığır açmış olan İsviçre'li Eugen Bleuler, Kraepelin'in sandığı gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiştir. Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek "schizofrenia" yani zihin bölünmesi, yarılması adını önermiş ve zamanla bu terim kabul görmüştür. Artık günümüzde Dementia Praecox (Erken Bunama) terimi kullanılmamaktadır (9). Bleuler, şizofreni semptomlarını temel (birincil) ve tali (ikincil) olarak ayırmıştır. En önemli temel belirtinin, çağrışım (assosiasyon) bozukluğu şeklindeki düşünce bozukluğu olduğunu ileri sürmüştür. Diğer temel belirtileri affektif bozukluklar, otizm ve ambivalans olarak saymıştır. Bleuler'in "4A belirtisi" assosiasyon, affekt, otizm (autism) ve ambivalansı kapsıyordu. İkincil belirtiler arasında halüsinasyon ve hezeyanlar vardı. Kişilerarası "interpersonal" psikoanalitik okulunun kurucusu olan Harry Stack Sullivan, toplumsal yalıtımın şizofreninin hem bir nedeni, hem de bir belirtisi olduğu üzerinde durmuştur. Gabriel Langfeldt kuramsal formülasyonlara girmektense, ampirik deneylerden yola çıkarak bir takım ölçütler tanımlamıştır. Langfeldt, bu bozukluğu, gerçek şizofreni ve şizofreniform psikoz olarak ikiye ayırmıştır. Gerçek şizofreni tanısını, sinsi bir başlangıç, otizm, duygusal küntlük, depersonalizasyon, derealizasyon belirti ve bulgularına dayandırmıştır. Langfeldt'den sonra araştırmacılar gerçek şizofreniyi "çekirdek şizofreni", "süreç (process) şizofreni'' ya da "remisyona girmeyen şizofreni" olarak da adlandırmaktadır. Freud da şizofreniyi, "birincil özseverlik (narsisizm)" dönemine gerileme sonucunda ortaya

çıkan bir klinik tablo olarak ele almıştır. Psikanalistler de, şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu kabul ederler. Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük incinmeler, bu gerileme eğilimini kamçılarlar (10).

2. 2. Epidemiyoloji

Şizofreninin yaşam boyu prevalansı % 0.5 ile % 1 arasında değişmektedir. ABD'nde şizofreninin yıllık insidansının 1000 kişide 0.3-0.6, yaşam boyu prevalansının ise % 1-1.5 dolaylarında olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreninin tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görüldüğü, insidans ve prevalans oranlarının dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu bildirilmiştir. Prevalans açısından erkeklerle kadınlar arasında fark yokken; en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Erkek şizofreni hastalarının yarısından çoğu, kadın şizofreni hastalarının ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilen prevalansın evlilerde, bekar ve dullardan daha düşük olduğu ileri sürülmektedir. Göç, viral enfeksiyonlar, doğum mevsimi, stres verici yaşam olayları da risk etkenleri arasında sayılmaktadır. Şizofreni gelişme olasılığının, kış ve baharın erken dönemlerinde doğanlarda daha fazladır. Şizofreni oluşumuyla ilgili viral hipotezler yavaş virüsleri, retrovirüsleri ve viral yolla aktive olan otoimmün reaksiyonları içerir. Bazı çalışmalar hamileliğin ikinci üç ayı sırasında influenza ile karşılaşılmasından sonra (sıklıkla kış mevsiminde ortaya çıkar) şizofreni sıklığında artış olduğunu göstermiştir (13).

Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır. Bazı çalışmalar şizofreni tanılı hastalarının % 80'ninden fazlasında aynı zamanda bir tıbbi hastalık olduğunu, bunların yarısından fazlasına ise tanı konamadığını bulmuştur (11).

2. 3. Etiyoloji

Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da, tanı kategorisi olasılıkla heterojen etiyolojili benzer davranış belirtileri gösteren bir bozukluklar grubunu içerir. Birbiri ile pek az ortak yanı bulunan iki klinik tablo şizofreni adını alabilir. Şizofreni hastaları farklı klinik görünümler, tedavi yanıtları ve hastalık gidişi gösterirler.

2.3.1. Stres-Yatkınlık Modeli

Kraepelin, Bleuler ve Freud kendi dönemlerindeki tüm araştırmalar bir anormalliği belirleme konusunda başarısız olmuş olsa da, şizofreninin biyolojik anormallik sonucu geliştiğine inanmışlardı. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşiminin anlatımı olan stres-yatkınlık modeline göre, özel bir yatkınlığı bulunan bir kişi, stresli bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri geliştirebilir (14). Birçok genel stres-yatkınlık modelinde yatkınlık veya stres; biyolojik, çevresel etkenlere bağlı veya her ikisinin birlikte etkisine bağlı olabilir. Bununla birlikte aile ve diğer bakım verenlerle etkileşim de şizofreni hastalarının stres düzeylerini ve baş etme yetilerini etkilemekte, hastalık seyrinde değişikliklere yol açmaktadır. Düşmanca tutum sergileyen, aşırı kontrol uygulayan ailelerin alevlenme oranlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (10).

2.3.2. Nörobiyolojik Teoriler

Bireysel değişkenliği en aza indirebilmek için tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda şizofrenisi olan ikiz eşlerindeki anatomik bozukluklar çok daha belirgin olarak ortaya konabilmiştir. Şizofreni hastalarının yaklaşık % 80'inde, BBT (Bilgisayarlı Beyin Tomografisi)saptanan en yaygın bulgu lateral ventriküllerin temporal boynuzlarının ve üçüncü ventrikülün genişlemiş olmasıdır. Şizofreni hastalarıyla yapılan çok sayıdaki çalışmada limbik sistem, frontal korteks, serebellum ve bazal gangliyayı içeren, beynin belirli bölgelerindeki fizyopatalojik değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Kendi aralarında bağlantıları olan bu dört alandan birindeki işlev bozukluğu bir diğerindeki birincil patolojik süreci etkileyebilir. Beyin görüntüleme yöntemleri ve postmortem beyin dokularındaki nöropatolojik çalışmalar, şizofreni hastalarının bir bölümünde hatta birçoğunda, limbik sistemin birincil patolojide potansiyel bölge olduğunu göstermiştir . Çalışmalar şizofreni hastalarında prefrontal kortekste kan akımının azaldığını, serebellum ve talamusta kan akımında düzensizlikler olduğunu desteklemiştir. Kortikoserebellar-talamik döngüdeki işlev bozukluğunun şizofreni hastalarında verilerin filtrelenmesi, kognisyonun koordinasyonu, dil ve motor alanlarında görülen defisitleri açıklayabileceği bildirilmiştir. Genel olarak, şizofreni hastalarının gerektiğinde prefrontal korteksteki bazı alanları etkinleştiremedikleri kabul edilmektedir. PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve işlevsel MRI (Manyetik Görüntüleme) ile bazı hastalarda bu durum gösterilmiştir. Şizofrenide görülen negatif belirtilerin dorsolateral prefrontal korteks lezyonlarında görülen klinik tabloya benzemesi, bu bölgenin işlevini gösteren çalışma belleğine ilişkin testlerin şizofreni hastalarında bozuk bulunması da

yukarıdaki şizofrenide dorsolateral prefrontal kortekste işlev bozukluğu olduğu kuramını desteklemektedir. Frontal loblarda glutamat, serotonin, dopamin, GABA (gama amino butirik asit) gibi nörotransmitterlerin reseptörlere ya da bunları içeren akson uçlarına ait bozukluklar olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Prefrontal kortekse komşu olan ve limbik sistemin bir parçası sayılan singulat korteksin ön bölgesinin de şizofrenide işlevi bozulan ve özellikle motivasyonla ilgili negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkısı olan alanlardan biri olabileceği bildirilmiştir. Son çalışmalar şizofreni hastalarında talamusun veri işleme sürecinde yetersizlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Talamusun veriyi kapılama ya da filtreleme işlemlerinde önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının birçok uyarana maruz kaldığı; bu durumun aşırı veri yüküne yol açtığı bildirilmiştir. Uyaranları filtreleme ve ego sınırlarını belirleme ile ilgili sorunların şizofreninin hem negatif hem de pozitif belirtilerine yol açabileceği öne sürülmüştür. Yapılan volümetrik çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir. Şizofreni hastalarında ve onların birinci derece akrabalarında talamus hacminin sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarında saptanan mediyal temporal lob yapılarının hacimlerindeki küçülmenin, pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti ve prefrontal korteksin gerektiğinde etkinleşebilme yetisiyle ilişkili bulunduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının bellek testlerindeki başarısızlıkları da mediyal temporal bölgedeki bir işlev bozukluğunun kanıtı olarak düşünülmektedir (15).

2.3.3. Nörogelişimsel Teoriler

Şizofreni hastasının DNA'sındaki bir anormallik; prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşma aşamasında yanlış sinaps bağlantılarının kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fötal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Şizofreni, belki de beyinde yaşamın başlangıcından itibaren ortaya çıkan gelişim bozukluğunun bir sonucudur. Bu gelişim bozukluğu ya erişkinlikte yanlış nöronların sağ kalmasına yol açan seçim hatasından ya da sağ kalan nöronların beynin doğru bölgelerine göç edememelerinden, uygun bağlantıları kuramamalarından ve daha sonra (ergenliğin sonları ve erişkinlik döneminde) kullanılmaya başladıklarında aksamasından kaynaklanabilir (16). Doğum komplikasyonları ile şizofreni gelişimi arasında bağıntı bulunduğu, erken-başlangıçlı erkek ve kronik şizofreni hastalarında, doğum komplikasyonlarının (periventriküler

kanamalar, hipoksi ve iskemik lezyonlar) kontrol grubuna oranla daha sık olduğu saptanmıştır. Doğum anormalliklerinin mi şizofreniye yol açtığı yoksa fetüse ilişkin preşizofrenik anormalliklerin mi doğum komplikasyonlarına zemin hazırladığı açık değildir. Bununla beraber şizofrenide sinir gelişim bozukluğu olduğu kuramı; şizofreni hastalarında görülen gri cevherdeki kayıp, hastalık öncesi erken çocukluk döneminde zayıf sosyal ilişki, eğitim uyumunda yetersizlik ve doğum komplikasyonları ile paralellik göstermektedir (11),(12).

2.3.4. Nörodejeneratif Teoriler

Beyin görüntüleme çalışmalarında, şizofreni hastalarının beyninde işlevsel ve yapısal bozuklukların saptanması ve bu bozulmaların yıllar içinde artmakta olduğunun gösterilmesi, hastalığın seyri sırasında nöron işlevlerinde progresif kayba yol açan bir nörodejeneratif sürecin devam ettiğini düşündürmüştür. Ancak şizofreni hastalarının ölüm sonrası yapılan beynin patolojik araştırmalarında dejenerasyona ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır (12).

2.3.5. Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler

Dopamin: Şizofrenideki pozitif belirtiler, mezolimbik bölgede aşırı dopamin etkinliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu teori iki gözleme dayanmaktadır: I)Birçok antipsikotik ilacın etkisi ve gücü, dopamin (D2) reseptörlerine antagonist etki edebilme yetenekleriyle paralellik gösterir. Mezolimbik bölgede dopamin etkinliğini arttıran esrar, kokain, amfetamin gibi maddeler paranoid özellikleri ön planda olan çeşitli psikotik tablolara yol açabilmektedir. Bununla beraber yapılan araştırmalar bir araya getirildiğinde antipsikotik tedavisi almamış şizofreni hastalarında dopamin sistemine ait bir bozukluk kanıtlanmamıştır (9).

Serotonin: Serotonin dopamin antagonisti (SDA) ilaçların (klozapin, risperidon, sertindol) şizofreni tedavisindeki etkinliğinin görülmesi şizofreni belirtilerinin oluşmasında serotonerjik sistemin de rolü olabileceği düşüncesini geliştirmiştir. Özellikle serotonin reseptöründeki antagonizmanın psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D2 antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır. Bunlara ek olarak halüsinojen bir madde olan LSD'nin (D-lysergic acid diethylamide) serotonin ile benzerliği ve LSD'nin psikotik belirtiler oluşturabilmesi

serotoninin de şizofreni fizyopatolojisinde önemli olduğunu desteklemektedir. Serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolünün temelde dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (9).

Noradrenalin: Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişkinin açık olmamasına karşın, noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin hastayı sıklıkla alevlenme için yatkın hale getirdiği, bu nedenle noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediği öne sürülmektedir. Şizofreni hastalarının bir kısmının beyin ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminin çoğaldığı bildirilmiştir (9).

GABA: Şizofreni hastalarında, hipokampüste GABA'erjik nöronların azaldığı saptanmıştır. Teorik olarak, inhibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda aşırı etkinlik artışına yol açmaktadır. Ancak bugüne dek GABA'nın şizofrenideki rolüne ilişkin ikna edici bir kanıt bulunamamıştır (9).

Glutamat: Bilindiği gibi amino asit yapısında olan bu molekül beyindeki uyarıcı sinapsların % 90 kadarında bulunur. Glutamatın NMDA reseptörlerinin antagonisti olan fensiklidinin şizofreniye çok benzeyen bir psikotik tabloya yol açabilmesi dikkati glutamat reseptörlerine çekmiştir. Şizofreni fizyopatolojisinin oluşumunda glutamatın birincil rolü üstlenmediği, fakat müdahale edilebilecek hedef sistemlerden biri olabileceği düşünülmektedir (9).

Diğer Nörotransmitterler: Şizofreni belki heterojen bir bozukluk olduğundan, olasılıkla farklı nörotransmitterlerdeki anormalliklerin aynı davranış sendromuna yol açabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber bazı görüşler, şizofreni hastalarında özellikle nörotensin, kolesistokinin, somatostatin ve endojen opioid peptidlerle ilgili bazı değişiklikler saptanmış olsa da (özellikle antipsikotik kullanımına bağlı), bunların şizofreni oluşumu ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (9).

2.3.6. Genetik Etkenler

Genetik çalışmalar, şizofreninin geçişinde genetik bir etken olduğunu şiddetle öne sürmektedir. Yapılan çalışmalarda 5'inci, 11'inci ve 18'inci kromozomların uzun kolları; 19'uncu kromozomun kısa kolu ve X kromozomu üzerindeki belirteçlerle şizofreni arasında bir ilinti olduğu bildirilmiştir. Ancak şizofreninin tek gen hastalığı olmadığı görülmüştür. Genel olarak kabul gören model ise 'poligenik yatkınlık'tır. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasındadır.

Hastaların birinci derecede akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme riski % 40 daha yüksektir (10).

2. 4. Şizofrenide Antipsikotik Tedaviye Yanıt

1950'li yıllarda klorpromazinin keşfiyle birlikte şizofreni tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Aradan geçen yaklaşık 60 yılda hastalığın tedavisine yönelik birçok ilaç geliştirilmiş, halen de geliştirilmeye devam edilmektedir. 2010 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 24 milyon insan şizofreni hastasıdır. Şizofreni tanılı hastaların bir kısmı uygulanan antipsikotik tedaviye dramatik yanıt verirken hastaların yaklaşık %70 kadarı istenen yanıt düzeyine ulaşamamaktadır.(17)

Şizofreni tedavisinde antipsikotikler yarım yüzyılı aşkın bir süredir kullanılmasına rağmen genel olarak dopamin üzerinden etki gösterdikleri tanımlanmış fakat etki mekanizmaları ve etki gösterme süreleri hala kesin olarak bilinmemektedir (18). Günlük pratikte kullanılan tedavi rehberleri ve tedavi algoritmaları şizofreni tedavisinde antipsikotiklere verilen yanıtın değerlendirilmesi için farklı süreler önermektedirler. (19)

Randomize kontrollü çalışmalar antipsikotik etki ve tedavi yanıtı açısından güvenilir veriler içerse de bu çalışmalarda uygulanan sıkı içleme kriterlerinin ve esnek olmayan tedavi rejimlerinin olması, kısıtlayıcı etkenler olarak değerlendirilebilir. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin gündelik tedavi pratiğine uygulanması arasında bir açıklık oluşmaktadır. Bunun sebebi randomize kontrollü çalışmalarda günlük pratikten elde edilen sonuçların göz ardı edilmesidir. "Gerçek Dünya" diye tanımlayabileceğimiz gündelik hayatta tedavi gören hastalardan elde edinilecek verilerin bu açıklığı kapatmada yararlı olabileceği düşünülmektedir. CATIE çalışması gibi etkinliği araştıran çalışmaların yanısıra doğal (naturalistik) desendeki çalışmaların sonuçlarının da incelenmesi şizofreni tedavisinde gerçekçi tedavi hedefleri oluşturmayı sağlayabilir. Ne yazık ki bu gibi çalışmalar azınlıktadır (18).

1960'lı yıllarda Carlsson ve Lindqvist antipsikotiklerin etkilerinin monaminerjik sistemler üzerinden olduğunu öne sürdüler. 1970'lere gelindiğinde antipsikotik ilaçların dopaminin yerini alarak D2 reseptörlerine bağlandığını düşünülmeye başlandı. Ancak dopamin blokajı günler içerisinde tamamlanmasına rağmen neden klinik yanıt haftalar sonra çıkıyordu? Bu gecikmenin nedeni birçok araştırmacı tarafından irdelendi. Dopamin blokajı

için ilk birkaç gün içinde oluşması açıklayıcı olmuştur. Tedavi yanıtının gecikmesini açıklayan kuramda ise "depolarizasyon bloğu" görüşü açıklayıcı olmuştur. Tekrarlayan antipsikotik ilaç uygulamasının beyinde dopaminerjik nöronların ateşlenmesini engellediği düşünülmüş ve bu görüş fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu gecikmenin yaklaşık 3 hafta olduğu belirlenmiştir. (20)

Antipsikotiklerle yapılan ilk klinik çalışmalarda hastalarda gözlenen yanıt derecesi; "düzelme var", "düzelme yok" veya "hala hasta" ya da "artık hasta değil" şeklindeydi. Bir süre sonra hastalığın psikopatolojisini değerlendirebilen nesnel ölçekler geliştirilmesi gerektiği anlaşıldı. Şizofreni için en çok kullanılan ölçekler, ilk dönemler için BPRS(Brief Psychiatric Rating Scale- Kısa Psikiyatrik değerlendirme Ölçeği) ve son yıllarda onun yerini alan PANSS'tır (Positive and Negative Syndrome Scale – Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) (21).

Şizofrenide tedaviye yanıt, sonuç olarak hastanın belirtisi olsun ya da olmasın, uygulanan tedavi sonucunda psikopatolojide belirlenen derecede gerileme olmasıdır. Günümüzde başlangıç puanına göre tedavi başlangıcından 4 ila 8 hafta sonrasında PANSS veya BPRS'de %20 gerileme olması tedaviye yanıt olarak değerlendirilmektedir. Bu gerilemenin 1. hafta sonunda %10'dan büyük olması çok erken yanıt, 2. hafta sonunda %20'den büyük olması ise erken yanıt olarak değerlendirilir. Tedavi yanıtının tanımını yapmak, tedavi hedefini belirlemede yardımcı olacağı gibi tedaviye devam edilen süreçte belirtilerde iyileşme için de yol gösterici olacaktır. (3)

2. 5. Şizofreni Belirtilerinin Düzelmesi (Remisyon)

Şizofrenide Remisyon Çalışma Grubu 2005 yılında Şizofreni belirtilerinin düzelmesi ölçütlerini belirlemiştir. Remisyonu değerlendirmede PANSS içerisinde yer alan 8 tanısal belirti seçilmiştir:

- Sanrılar (P1),
- Düşünce dağınıklığı (P2),
- Varsanılı davranış (P3),
- Duygulanımda küntleşme (N1),
- Sosyal geri çekilme (N4),

- Spontanlıkta azalma (N6),
- Postür ve kişiye özgü hareketler (G5),
- Olağandışı düşünce içeriği (G9).

Bu 8 PANSS maddesinin her biri için 3 veya daha düşük puan alınması gereklidir. Bu durumun 6 ay boyunca sürmesi ve bu dönemde hastane yatışının olmaması da gerekmektedir (22).

2. 6. Şizofrenide İyileşme

Ruh sağlığı servislerine göre iyileşme; belirtilerin ortadan kalkması, hastaneye olan ihtiyacın azalması ve hastaneye yatış oranının düşmesi olarak tanımlanır. Klinik çalışmalarda kabul gören iyileşme ise; belirtilerde anlamlı derecede düzelme ya da var olan bozukluğun normal aralıklara yakın olması olarak tanımlanır. Esas olarak günümüzde iyileşme, hastada var olan belirtilerin anlamlı oranda düzelmesi yanında hastanın sosyal işlevselliğinde de belirgin düzelme görülmesi olarak tanımlanır (23),(24).

2. 7. Şizofrenide Düşünce ve Dil Bozuklukları

Dilbilim literatüründe, insanın diğer memelilerden evrimleşerek mi bir dile, konuşmaya ve de buna bağlı olarak sözel iletişime sahip olduğu halen tartışılmaktadır. Belli kurallara uymak, dilbilgisi kuralları geliştirmek, yeni ve sonradan gelişmiş olan nöral devrelerle mümkün olmuştur. Bu nöral devrelerin genetik bir kontrol altında geliştiği düşünülür, fakat halen sorumlu genler tespit edilmiş değildir. Crow, konuşmadaki olağan dışılığın şizofreni gelişimindeki çekirdek belirti olduğunu söyler ve şizofreninin *Homo Sapiens'*e evrimleşmenin bir bedeli olduğunu öne sürer (25).

Şizofreni tanılı hastalarda düşünce sürecinin farklılaşması ile dil kullanımında da bir dönüşüm izlenir. Hastalar tarafından genel kabul görmüş kavramlara yeni anlamlar yüklenir ve ortaya anlaşılması güç bir konuşma çıkar. Buna bağlı olarak kavramlar ve sözcükler birbirlerinin yerine kullanılmaya başlanır (26).

Şizofreni ile ilgili literatür incelendiğinde, düşünce ve dil bozukluklarının standart bir tanım içermediği; düşünce bozukluğu (thought disorder), formal düşünce bozukluğu (formal thought disorder), dil bozukluğu (language disorder), konuşma bozukluğu (speech disorder), iletişim bozukluğu (communication disorder) gibi farklı terimler ile ifade edildiği

görülmektedir. Bu durum kimi zaman anlam karmaşasına yol açmaktadır (27). Holzman'a (1986) göre bu alanda gelişmeyi engelleyen önemli faktörlerden biri araştırmacıların düşünce bozukluğu tanımı ve saptanmasındaki belirsizlikleri gidermekten çok altta yatan patolojiyi veya şizofrenik düşünceyi tümüyle açıklayacak tek bir düşünce özelliğini saptama eğiliminde olmalarıdır.

Sonuç olarak düşünce bozukluğu; düşünce, dil süreçleri ve sosyal bilişteki anormallikleri içeren birçok düzeydeki bozulmadır (28).

2.7.1. Dil ve Düşünce İlişkisi

Bu konuda bazı varsayımlar ortaya atılmıştır. Maher 1972 yılında şu modeli önermiştir: Verilen hazır metni daktiloyla kopya eden sekreter.

1.Durum: Sekreterin kopyası bozuktur; çünkü verilen metin (düşünce) bozuktur. Bu yaklaşımda sekreterin hatasız, mükemmel olduğu ve kopyanın (konuşma) metni aynen yansıttığı varsayılır.

2. Durum: Orjinal metin kusursuzdur; fakat sekreterin hataları kopyanın bozuk olmasına neden olmaktadır.

3. Durum: Yeteneksiz bir sekreter zaten düzgün olmayan metne başka hatalar da eklemektedir.

Bu durum sonucunda hastayı değerlendiren klinisyen sadece daktilo kopyasını görebilecektir (29).

2.7.2. Sözel Yanıtın Karakteristik Özellikleri

Şizofrenide tanımlanmış birçok tanısal belirtiden birisi de sözel iletişimde bozulmadır. Fakat hastaların tamamında bu belirti bulunmayabilir. Günümüzde "düşünce bozukluğu" terimi sözel iletişimde bozulmayı tanımlamaktadır.

Bu bozukluğu klinik ve tanımlayıcı bir şekilde açıklamak için birçok girişimde bulunulmuştur. Genel olarak kabul görmüş hali ile negatif ve pozitif düşünce bozukluğu şeklinde ikiye ayrılmıştır. Negatif düşünce bozukluğu tanımı konuşma miktarındaki azalma (aloji) ile açıklanır ve daha çok şizofrenide görülen negatif belirtilerle ilişkilidir. Pozitif düşünce bozukluğu ise düşünce organizasyonunda bozulma ve düşünce takibinde güçlük ile tanımlanıp şizofreni hastalığına ait pozitif belirtilerle ilişkilidir.

Şizofrenide görülen düşünce bozukluğu alt tipleri Andreasen tarafından 18 maddede toplanmıştır (27):

Düşünce/Konuşma yoksulluğu (Poverty of thought/speech- Laconic speech): Spontan konuşma miktarında azalma. Kısa, ayrıntısız, somut ifadeler kullanılır. Bazı sorulara hiç yanıt verilmez.

Düşünce/Konuşma içeriğinde yoksulluk (Poverty of content of thought/speech- Alogia- Verbigeration- Negative formal thought disorder): Konuşma miktar olarak yeterlidir; fakat içeriğinde taşıdığı bilgi azdır. Dil belirsiz, stereotipik, aşırı soyut veya somuttur.

Basınçlı/Baskılı konuşma (Pressure of speech): Spontan konuşma miktarında olağan veya toplumsal normlara göre artma. Dakikada kullanılan sözcük sayısı 150'nin üzerindedir. Hastanın sözünü kesmede zorlanılır.

Konuşmada distraktibilite (Distractible speech): Konuşmanın akıcılığında bozulma, konuşmanın sık sık bloklarla kesilmesi. Görüşme sırasında hasta konuşmasını bitmeden durdurup, konuyu yakındaki bir uyarana çevirir.

Teğetsel düşünce/konuşma (Tangentiality): Sorunun özüne girmeden, ilişkisi az olan ya da hiç ilişkisi olmayan bir açıdan cevap vermek. Kişi amaca varamaz; ne kadar beklenilirse beklenilsin kendisine yöneltilen soru ile ilgili konuya asla geri dönemez.

Düşüncenin raydan çıkması- Çağrışım çözüklüğü- Fikir uçuşması (Derailment- Loose associations- Flight of ideas): Bir konu ile ilgili spontan konuşma devam ederken çapraz ilişkili veya tamamen ilişkisiz bir konuya kayma. Konuşmanın içerisindeki fikirler birbirleriyle bağlantısızdır.

Enkoherans- Kelime salatası- Şizofazi- Jargon afazi- Paragramatizm (Incoherence- Word salad- Jargon aphasia- Schizophasia- Paragrammatism): Konuşma örüntüsünün tamamen anlaşılamaz olması. Gramer kuralları ihmal edilerek sözcükler randomize şekilde sıralanır.

Mantıkdışılık (Illogicality): Mantıksal neden-sonuç bağlantısının olmaması.

Klang çağrışım (Clanging): Kelime seçimlerinin anlamsal bağlantılara göre değil, ses benzerliklerine göre olması.

Neolojizm (Neologisms): Yeni ve anlamsız kelimeler türetme.

Kelime yakıştırmaları- Parafazi- Metonim (Word approximations- Paraphasia- Metonyms): Eski ve bilinen kelimelerin yeni ve alışılmadık anlamlar yüklenerek kullanılması. Kullanım bizar görünmesine rağmen anlam açıktır.

Çevresel düşünce/konuşma (Circumstantiality): Aşırı şekilde dolaylı, ayrıntıcı konuşma. Kilit özellik, uzun bir yol takip edilerek de olsa, hedefe varılmasıdır.

Amacın kaybolması (Loss of goal): Bir düşünce zincirinin takip edilip sonuna kadar götürülmesinin bozulması.

Perseverasyon (Perseveration): Kelimelerin, düşüncelerin veya konuların dirençli tekrarlanması.

Ekolali (Echolalia): Görüşmecinin kullandığı kelimelerin hasta tarafından yinelenmesi.

Blok (Blocking): Bir düşünce tamamlanmadan konuşma akışının kesilmesi. Hasta bu süre içinde ne anlatmakta olduğunu unutur.

Tumturaklı konuşma (Stilted speech): Aşırı gösterişli veya resmi konuşma. Hasta eski dönem kelimeleri kullanarak veya aşırı nazik konuşur.

Benci konuşma- Kendine atıf yapma (Self-reference): Konuşulan konuyu sürekli olarak kendisi ile ilişkilendirme. Hasta ilgisiz bir konuyu bile kendisine getirerek, sürekli kendinden bahseder.

2.7.3. Düşünce ve Dil Bozukluğunun Beyin Bölgeleri ile İlişkisi

Dil ve düşünce bozukluğunun nöronal bağlantılarını keşfetmek amacıyla görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Erken dönem çalışmalarında şizofreni tanılı hastalara anlamları tam olarak belirli olmayan fotoğrafları açıklamaları istenmiş ve açıklamaları esnasında PET görüntülemesi yapılmıştır. Pozitif düşünce bozukluğunun sol süperior temporal korteks ve inferior frontal korteks aktivite artışı ile negatif ilişkili,anterior fuziform/parahipokampal korteks aktivite artışı ile pozitif yönde ilişkili olduğu göterilmiştir. Bu negatif ilişki sonraki yıllarda fMRI çalışmalarıyla da tekrarlanmıştır (30).

2.7.4. Düşüce ve Dil Bozukluğunun Olaya İlişkin Potansiyellerle İlişkisi

Şizofrenide dilin birçok boyutunda bozulma gözlense de bozulmanın genel olarak anlamsal yapıyı işlemleme sürecindeki bozulmadan kaynaklandığı kabul görmüştür. Son yıllarda "olaya ilişkin potansiyel" araştırmalarında N400 üzerine yoğunlaşılmıştır. N400, bu potansiyellerin dil işlevleriyle ilişkili negatif bir komponentidir. Formal düşünce bozukluğunun şiddeti arttıkça, N400 amplitüdü de küçülmektedir. Şizofreni tanılı hastalarda görülen düşünce bozukluğunun şiddeti ile P300 amplitüdü arasında negatif korelasyon

bulunmuştur. Düşünce bozukluğu olan hastaların P300 amplitüdü, düşünce bozukluğu olmayan hastaların P300 amplitüdünden anlamlı olarak daha düşüktür (31).

2.7.5. Psikolinguistik Açıdan Düşünce ve Dil Bozuklukları

Bazı araştırmacılar düşünce bozukluğu olan hastaların cümlelerin içeriğindeki anlamsal eksikliğin ya da uygunsuzluğun farkına varmada zorlandıklarını saptamıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların, cümlelerin içerisine yerleştirilmiş uygunsuz kelimeyi sağlıklı kontrollere göre fark edemedikleri görülmüştür (32).

Hastaların eş anlamlı kelimelerin cümle içerisindeki anlamını ayırt edebilme yetisinde azalma olduğu ilk olarak 1960'lı yıllardaki çalışmalarda saptanmıştır. Chapman ve arkadaşları 1964 yılında yaptıkları çalışmada kelimeleri olağan anlamları dışında kullanarak kurdukları cümleleri hastalara ve sağlıklı kontrollere okutmuşlar, hastaların çoğunun kelimeleri yanlış yorumladığını görmüşlerdir.

Düşünce bozukluğunun sadece şizofreni tanılı hastaların bir kısmında bulunduğu düşünülse de psikolinguistik çalışmalarında düşünce bozukluğunun bulunmadığı düşünülen şizofreni hastalarında da bu bozukluk gözlenmiştir. Özellikle cümlelerin kurulması sırasında görülen raydan çıkma ve çağrışımlarda kopukluk üzerine yapılan çalışmalarda bu ilişkinin belirgin olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, Bleuler'in düşünce bozukluğunun şizofrenide görülen temel bir bileşen olduğu görüşü ile de örtüşmektedir (30).

2.7.6. Dil ve Düşünce Bozukluğu Değerlendirmesinde Kullanılan Ölçekler

1. Düşünce, Dil ve İletişim Ölçeği (Thought, Language and Communication Scale) (DDİ):

Bu alanda geliştirilen ilk ölçeklerden birisi Andreasen tarafından Dil, Düşünce ve İletişim Ölçeği (TLC) adı altında geliştirilmiştir. Ölçeğin itemleri SAPS pozitif düşünce bozukluğu alt ölçeğini ve SANS aloji alt ölçeğini kapsamaktadır. Straube ve Oades ölçek üzerine yaptıkları bir derlemede, bu ölçeğin hasta yakınlarında da görülen bazı dil düşünce anomalilerini saptayamadığını belirtmişlerdir.

2. Düşünce Bozukluğu İndeksi (Thought Disorder Index) (DBİ):

Jhonston ve Holzman tarafından geliştirilen bu ölçek DDİ' nin aksine hasta yakınlarında tespit edilen dil ve düşünce bozukluklarına da duyarlı olarak geliştirilmişti. Ölçek, WAIS ve Rorschach testlerine verilen yanıtlar değerlendirilerek puanlanıyordu. Düşünce ve dil bozukluklarını ölçmede uygun bir ölçek olarak değerlendirilse de ölçeği

uygulamanın uzun zaman alması ve puanlama yapabilmek için özel bir eğitimden geçme gerekliliği, testin günlük pratikte kullanımını engellemiştir.

3. Düşünce ve Dil Ölçeği (Thought and Language Index) (DDÖ):

Liddle tarafından 2002 yılında geliştirilmiş bir ölçektir. Tematik Algı Testi'nde belirlenmiş 8 fotoğraf veya Rorschach testinden belirlenmiş 8 fotoğrafın serbest olarak hasta tarafından anlatılması esnasında yapılan kayıtların çözümlemesiyle puanlama yapılır. Bu ölçekle de hasta yakınlarında görülen düşünce ve dil bozuklukları tespit edilebilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirliği Halis Ulaş ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılmıştır (33).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Tipi

Çalışma, şizofrenide antipsikotik tedaviye verilen yanıtın düşünce ve dil bozuklukları ile ilişkilendirilmesi amaçlayan tanımlayıcı nitelikte bir araştırmadır.

3. 2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya Nisan 2012 - Nisan 2014 tarihleri arasında hasta alımı yapıldı.

3. 3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği ve Genel Polikliniği'ne tedavi etkisizliği nedeniyle başvuran, yataklı servise tedavi düzenlenmesi amacıyla yatırılan DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış 32 hasta araştırmaya dahil edildi. Çalışma, desen olarak doğal izlem çalışmasıdır. Tedavi etkisizliği nedeni ile tedavi değişikliği planlanan hastalar onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiş ve kendilerini izleyen tedavi ekibinin uyguladığı tedavilere müdahale edilmeden izleme alınmışlardır.

Tedavi yanıtsızlığı nedeni ile ilaç tedavisi başlanmasını takiben; ilk günde, 2. haftanın sonunda, 4. haftanın sonunda ve 8. haftanın sonunda olmak üzere toplam 4 görüşme yapıldı.

Çalışmada kullanılan örneklem sayısını belirlemek amacıyla, PubMed tabanından benzer çalışmalar tarandı. Taranan literatürde güç analizi yapılabilecek benzerlikte çalışma olmadığı görüldü. Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla "*Foundations of Clinical Research: Applications to Practice"* (34) kitabının "*power and sample size"* bölümü incelendi. Araştırmada kullanılan PANSS ve DDÖ'nün tedavi yanıtının izlemi açısından korelasyon katsayısının yüksek olacağı ($r>0.8$) öngörülüp kaynakta önerildiği şekliyle en az 27 hasta ile istenilen istatistik sonuca ulaşılabileceğine karar verildi.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

1. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak,
2. Tedavi etkisizliği nedeni ile tedavi değişikliği düşünülmesi,
3. 18-65 yaşları arasında olmak,
4. Okuryazar olmak

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı dışında OKB eş tanısının varlığı
2. Nörolojik bir hastalığın varlığı,
3.Halen klozapin kullanıyor olmak,
4. Son 6 ay içinde Elektro Konvülsif Tedavi almış olmak
5. Son 3 ayda madde kullanmış olmak

Hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesi:

Tedavi başlangıcından itibaren PANSS 8. hafta sonunda %20 ve üzeri düşme gözlenmesi tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. Liddle tarafından geliştirilen Dil-Düşünce Ölçeği için tedavi yanıtı belirlemek amacıyla literatürde kabul görmüş belli bir kesme oranının olmaması nedeni ile PANSS ve BPRS'de kullanılan %20'lik düşme DDÖ için model alınarak uygulandı.

Hastalardaki düşünce ve dil bozukluğunun değerlendirilmesi:

Liddle tarafından 2002 yılında geliştirilen Dil-Düşünce Ölçeği kullanıldı. Bilindiği gibi PANSS, 3 alt değerlendirme bölümünden oluşur. Bunlar; pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji altında toplanmıştır. PANSS üzerine yapılan faktör analizi çalışmalarıyla yapılan daraltmalarla 3 veya 5 boyut elde edilmiştir. Bunlar; pozitif, negatif ve genel psikopatoloji veya dezorganizasyon şeklinde 3 boyut ya da; pozitif, negatif ve genel psikopatoloji veya dezorganizasyon, anksiyete/depresyon, eksitasyon/düşmanca tutum şeklinde 5 boyutta değerlendirilir (35). Sonuç olarak PANSS'ta, şizofreni hastalığının temel bir belirtisi kabul edilen dil ve düşünce bozukluğunu içeren bir alt boyut henüz tanımlanmamıştır.

PANSS kullanılarak düşünce bozukluğunun değerlendirilmesiyle ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma bulunur. Higashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; düşünce dağınıklığı (P2), soyut düşünme güçlüğü (N5), yönelim bozukluğu (G10) ve dikkat azalması (G11) maddeleri düşünce bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (36). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşünce dağınıklığı (P2), soyut düşünme güçlüğü (N5), sterotipik düşünme (N7) ve taşkınlık (P4) maddeleri düşünce bozukluğu ile ilişkili saptanmıştır (37).

Mercado ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SAPS ölçeğinde bulunan düşünce bozukluğu alt itemlerini ve Gorham'ın Deyimler Testi'ni, düşünce bozukluğunu değerlendirmek amacı ile kullanmıştır (38). Tan ve arkadaşları ise PANSS kullanarak; pozitif düşünce bozukluğunu değerlendirmek amacıyla düşünce dağınıklığı (P2), taşkınlık (P4) ve

negatif dünce bozukluğunu değerlendirmek için de konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybını (N6) kullanmıştır (39).

Yaptığımız çalışmada; PANSS ölçeği içerisinden klinik olarak dil ve düşünce bozukluğu ile ilgili olabileceğini düşündüğümüz PANSS pozitif belirtiler kümesinden; P1 (sanrılar), P2 (varsanılar), PANSS negatif belirtiler kümesinden; N5 (soyut düşünme güçlüğü), N6 (konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı), N7 (sterotipik düşünme) ve PANSS genel psikopatoloji kümesinden; G9 (olağan dışı düşünce içeriği), G15 (zihinsel aşırı uğraş) maddelerini PANSS düşünce bozukluğu alt boyutu olarak değerlendirdik.

Çalışmaya katılan tüm hastalar sözlü olarak bilgilendirildi ve hepsinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

3. 4. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkeni antipsikotik tedaviye verilen yanıt; bağımlı değişkeni ise düşünce ve dil bozukluklarıdır.

3. 5. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Bilgi Formu: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Polikliniği bilgi formu kullanılarak şizofreni hastalarının yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile ilgili veriler toplandı.

Düşünce ve Dil Ölçeği (DDÖ): 2002 yılında Liddle ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, düşünce fakirleşmesi ve düşünce dağınıklığı olmak üzere 2 kategori ve toplam 8 maddeden oluşmaktadır. Düşünce fakirleşmesi kategorisi, konuşmanın fakirliği, amacın zayıflaması ve düşüncenin tekrarı (perseverasyon) maddelerini; düşünce dağınıklığı kategorisi ise çözülme, olağandışı kelime kullanımı, olağandışı cümle yapısı, olağandışı mantık ve çelinebilirlik maddelerini içerir. Test materyali, sabit bir sırada bulunan, ters yüzleri numaralandırılmış, Tematik Algı Testi (Thematic Apperception Test) ya da Rorschach kartlarından seçilmiş 8 resimlik setten oluşur. Kişiden her resim için 1 dakika konuşması istenir. Bir dakikalık serbest yanıt, eğer kişinin verdiği olağandışı veya idiosenkratik yanıtlar varsa, bunları açıklamasını içeren soruşturma evresi ile devam eder. Tüm uygulama kayıt cihazı ile kaydedilerek, Liddle tarafından geliştirilen protokole göre değerlendirilir. Her resme verilen genel cevap, DDÖ'nin 8 maddesi açısından değerlendirilir ve her madde için 0, 0.25,

0.50, 0.75 ya da 1 şeklinde puan verilir. 8 resim sonunda düşünce fakirleşmesi ve düşünce dağınıklığı alt ölçek puanları ile DDÖ toplam puanı elde edilir. Uygulama yaklaşık 15 dakika sürmektedir. DDÖ'nün Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dr. Halis Ulaş ve ark. (2005) tarafından yapılmıştır (33),(40).

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS): Şizofreni hastalarının son bir hafta içerisindeki belirti şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 7 maddelik Pozitif Belirtiler Ölçeği, 7 maddelik Negatif Belirtiler Ölçeği ve 16 maddelik Genel Psikopatoloji Ölçeği olmak üzere 3 alt ölçekten ve toplam 30 maddeden oluşur. Maddeler belirti şiddetine göre, 1 (hafif) - 7 (çok ağır) arası puanla değerlendirilir (41), (42).

PANSS Pozitif Belirtiler Ölçeği: P1 Sanrılar, P2 Düşünce Dağınıklığı, P3 Varsanılar, P4 Taşkınlık, P5 Büyüklük Duyguları, P6 Şüphecilik ve Kötülük Görme, P7 Düşmanca Tutum;

PANSS Negatif Belirtiler Ölçeği: N1 Duygulanımda Küntleşme, N2 Duygusal İçe Çekilme, N3 İlişki Kurmada Güçlük, N4 Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme, N5 Soyut Düşünme Güçlüğü, N6 Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı, N7 Stereotipik Düşünme;

PANSS Genel Psikopatoloji Ölçeği: G1 Bedensel Kaygı, G2 Anksiyete, G3 Suçluluk Duyguları, G4 Gerginlik, G5 Manyerizm, G6 Depresyon, G7 Motor Yavaşlama, G8 İşbirliği Kuramama, G9 Olağandışı Düşünce İçeriği, G10 Yönelim Bozukluğu, G11 Dikkat Azalması, G12 Yargılama ve İçgörü Eksikliği, G13 İrade Bozukluğu, G14 Dürtü Kontrolsüzlüğü, G15 Zihinsel Aşırı Uğraş, G16 Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma maddelerini içermektedir.

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ): Şizofreni hastalarını depresyon yönünden değerlendirme, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçme amaçlı kullanılır. Dörtlü likert tipi ölçek ve 9 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği Aydemir ve arkadaşları (2000) tarafından yapılmıştır (43).

3. 6. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sosyodemografik ve klinik verilerin analizinde, ikili kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için t-testi kullanıldı. Hastaların DDÖ puanları ile sosyodemografik özellikler, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavisiz geçen süre, hastane yatış sayısı, ailesel özellik, PANSS puanları arasındaki ilişkiler ki kare testi ile araştırıldı. Anlamlı görülen veriler lineer

regresyon ile tekrar değerlendirildi. DDÖ puanları ile PANSS maddeleri arasındaki ilişki Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tekrarlayan ölçümleri değerlendirmek amacıyla Friedman testi uygulandı.

3. 7. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.02.2012 tarih ve 2012/06-14 karar numarası ile onay alındı.

4. BULGULAR

4. 1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 32 şizofreni tanılı hasta alındı. Hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 3'te verilmektedir.

Hastaların yaş ortalamasının 34(±9.85) olduğu belirlendi. Hastaların 11'i kadın (%34.4), 21'i erkek (%65.6) idi. Öğrenim durumlarına göre hastaların 15'inin ilköğretim mezunu (%46.9), 11'inin lise mezunu (%34.1), 6'sının yüksekokul mezunu (%18.8) olduğu saptandı. Hastaların 9'u evli (%28.1), 21'i bekar (%66.6), 1'i boşanmış (%3.1) olarak belirlendi.

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

		Hastalar (N=32)
Yaş (ortalama ± SS)		34.69 ± 9.85
Cinsiyet		
	erkek	21 (%65.6)
	kadın	11 (%34.4)
Eğitim yılı (ortalama ± SS)		10.06 ± 3.83

Ögrenim durumu	
ilköğretim	15 (%46.9)
lise	11 (%34.1)
yüksekokul	6 (%18.8)
Medeni durum	
evli	10 (%31.3)
bekar	21 (%65.6)
boşanmış	1 (%3.1)
Son 6 ayda çalışabilme	
çalışıyor	8 (%25.0)
çalışmıyor	24 (%75.0)

Klinik Özellikler

Ortalama hastalık başlangıç yaşı 24.91 olarak belirlendi. Ortalama hastalık süresi 10±6.76 yıl, ortalama tedavisiz geçen süre 21.97 ay, ortalama hastane yatış sayısı 2.97 olarak değerlendirildi. Hastaların 1'inde ailesel özellik (1. derece akrabalarda şizofreni tanısı varlığı) görülürken (%3.1), 31'inde ailesel özellik bulunmadığı (%96.9) saptandı. PANSS pozitif belirtiler toplam puanı 25, PANSS negatif belirtiler toplam puanı 25, PANSS genel psikopatoloji toplam puanı 44 ve PANSS toplam puanı 95 olarak değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri

	Tüm hastalar (N=32)
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama ± SS)	24.91 ± 8.05
Hastalık süresi (ortalama ± SS)	10.0 ± 6.76 yıl
Tedavisiz geçen süre (ortalama ± SS)	21.97 ± 52 ay
Hastane yatış sayısı (ortalama ± SS)	2.97 ± 2.53
Ailesel özellik	
var	1 (%3.1)
yok	31 (%96.9)
PANSS Pozitif belirtiler toplam puan (ortalama ± SS)	25.09 ± 4.17
PANSS Negatif belirtiler toplam puan (ortalama ± SS)	25.47 ± 5.55
PANSS Genel psikopatoloji Toplam Puan (ortalama ± SS)	44.75 ± 6.29
PANSS Toplam Puan (ortalama ± SS)	95.19 ± 11.83
Düşüncenin Fakirleşmesi Toplam Puan (ortalama ± SS)	5.9 ± 3.24
Düşünce Dağınıklığı Toplam Puan (ortalama ± SS)	5.17 ± 3.16
DDÖ Toplam Puanı (ortalama ± SS)	11.09 ± 4.32
Calgary Depresyon Ölçeği (ortalama ± SS)	5.66 ± 5.03

SS: Standart sapma, N: Hasta sayısı

Çalışmaya alınan hastalardan her dört görüşmeye de katılanlar ile dört görüşmeden en az bir tanesine katılamayan hastaların PANSS Toplam Puanları, DDÖ Toplam Puanları, toplam eğitim yılları, tedavisiz psikoz süreleri (DUP), hastalık başlangıç yaşları ve toplam hastalık süreleri varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırıldı(Tablo 5). Anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 5: Çalışmayı yarıda bırakan hastaların temel klinik ve demografik verilerinin çalışmayı tamamlayan hastalarla karşılaştırılması

	Çalışmayı tamamlayan	Çalışmayı yarıda bırakan	F	p
PANSS Genel Toplam	95.06 ± 12.56	95.33 ± 11.38	0.004	0,949
DDÖ Genel Toplam	11.63±4.82	10.48±3.75	0.554	0,463
DUP	22.7±5.85	16.21±6.82	0.350	0,559
Hastalık Başlangıç Yaşı	23.76±9.35	26.20±6.33	0.722	0,402
Toplam Hastalık Süresi	11.41±6.72	8.40±6.67	1.609	0,214
Toplam Eğitim Yılı	9.88±3.62	10.27±4.18	0.078	0,782

4. 2. Çalışmaya Katılan Hastaların İlaç Tedavisi

Çalışmaya 32 hasta alındı.

- 15 hasta çalışmaya alındıklarında antipsikotik tedavi almaktaydı.
- Kalan 17 hasta en az 1 aydır antipsikotik tedavi almıyordu.
- 11 hasta tek antipsikotik ilaç kullandı. Bu ilaçların dağılımı şu şekildeydi:
    - 3 hasta aripiprazol tablet
    - 3 hasta olanzapin tablet
    - 3 hasta risperidon tablet
    - 1 hasta ketiyapin tablet
    - 1 hasta amisülpirid tablet
- 21 hastada kullanmakta olan antipsikotik tedaviye yeni bir antipsikotik ilaç eklendi. Eklenen tedaviler şunlardı:
    - 5 hastaya ketiyapin tablet
    - 6 hastaya flupentiksol depo
    - 1 hastaya flupentiksol tablet
    - 1 hastaya zuklopentiksol depo
    - 5 hastaya olanzapin tablet
    - 5 hastaya aripiprazol tablet
    - 5 hastaya risperidon uzun etkili enjeksiyon
    - 3 hastaya risperidon tablet
    - 2 hastaya ziprasidon kapsül
- 2 hasta tedavi başlangıcı öncesi dürtü denetimi amacıyla valproik asit kullanmaktaydı

- bu hastalara ek olarak, 1 hastanın tedavisine dürtü denetimi açısından valproik asit eklendi

- 3 hasta tedavi başlangıcı öncesinde antidepresan tedavi almaktaydı
    - 2 hastanın tedavisine depresif belirti gözlenmesi üzerine antidepresan ilaç eklendi.

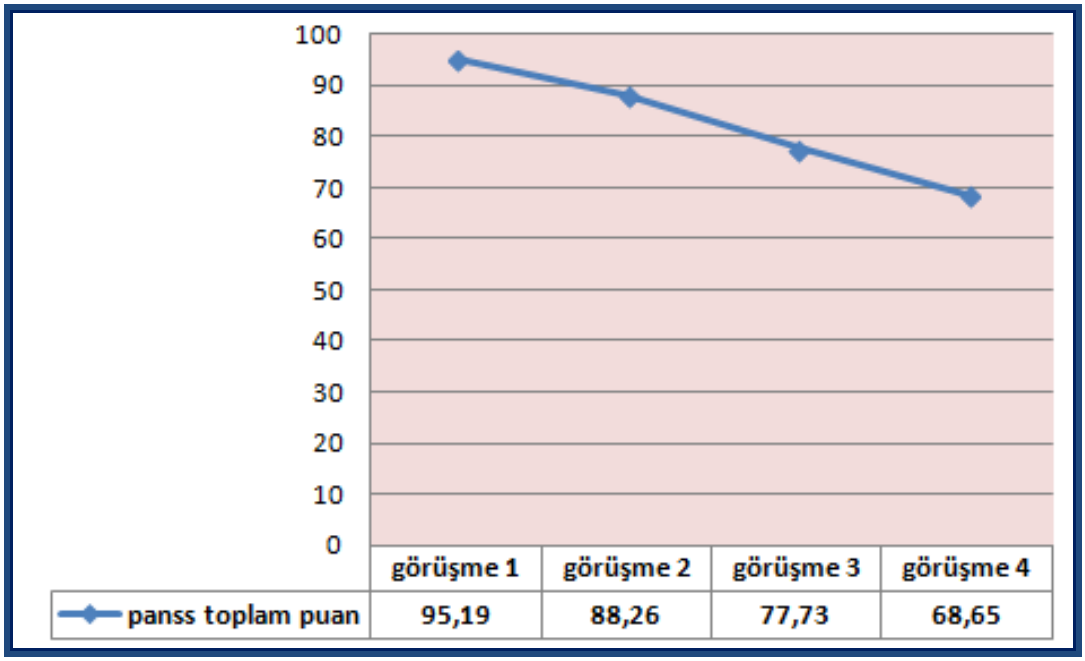
- Hastalarda anksiyete belirtileri, akatizi ve sedasyon amaçlı benzodiazepinler yaygın olarak kullanıldı.

- 6 hastada EPS yan etkileri nedeni ile propranolol veya biperiden kullanıldı

4. 3. PANSS ve DDÖ'nin Görüşmeler Süresince Değişimi

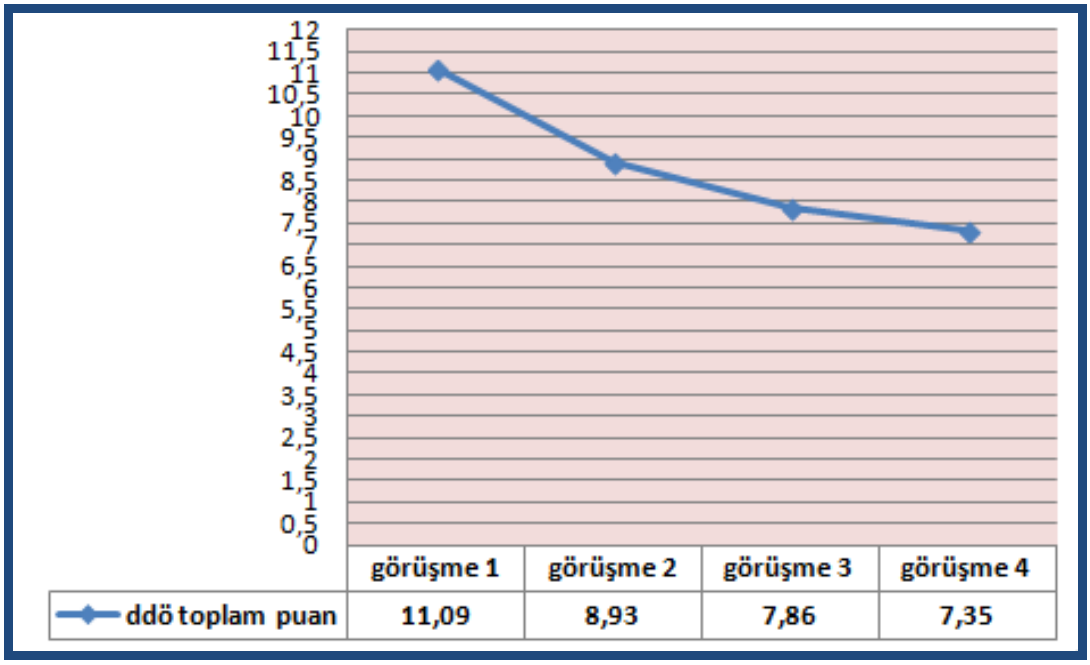
Her 4 görüşmeye de katılan 17 hasta olduğu için Friedman testi kullanıldı.

Şekil 1: PANSS toplam puanının görüşmeler süresince değişim grafiği



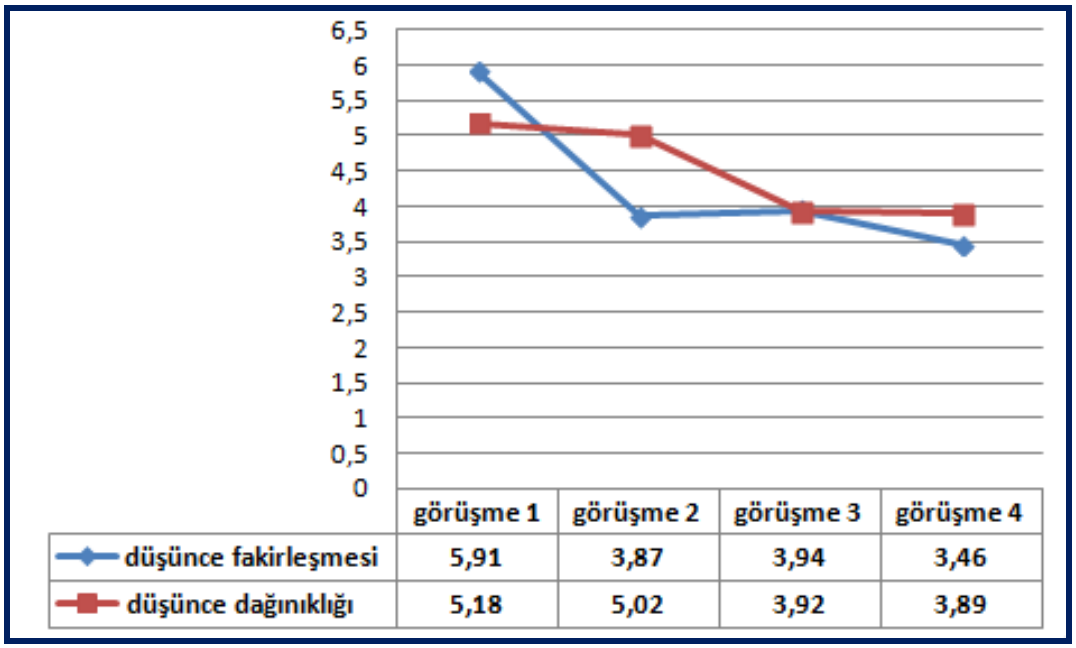
4 vizit boyunca PANSS Toplam Puanı'ndaki değişim Friedman testi ile incelendi. $p<0.001$

Şekil 2: DDÖ toplam puanının görüşmeler süresince değişim grafiği



4 vizit boyunca DDÖ Toplam Puanı'ndaki değişim Friedman testi ile incelendi. $p<0.001$

Şekil 3: DDÖ alt boyutlarının görüşmeler süresince değişimi



4. 4. Tedavi Yanıtının PANSS ile Değerlendirilmesi

Yapılan PANSS izlemleri tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. PANSS ölçek puanındaki %20'lik düşüş tedaviye yanıt var olarak değerlendirildi. Buna göre İlk görüşme(tedavi başlangıcı) ile 2. görüşme (2.hafta sonu), ilk görüşme ile 3. görüşme (4.hafta sonu), ilk görüşme ile 4. görüşme (8.hafta sonu) arasındaki en az %20'lik düşüşler hesaplandı ve yanıt var veya yok olarak istatistiksel analizi yapıldı. Bağımlı 3 guruba Cochran Test uygulandı ve guruplar arası anlamlı fark bulundu (p=0.005).

Tablo 6: PANSS görüşmelerinin tedavi yanıtı açısından değerlendirilmesi

	Tedaviye yanıt yok (PANSS'da ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (PANSS'da ≥%20 düşme)
PANSS Δ 1-2	14	3
PANSS Δ 1-3	11	6
PANSS Δ 1-4	7	10

p=0.005

Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi amacıyla McNemar ikili testi uygulandı ve anlamlılığın 1. ve 4. görüşme arasındaki değişimden kaynaklandığı belirlendi.(p=0.016)

Tablo 7: PANSS 2. görüşme sonu ile 3. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi

PANSS Δ 1-2	PANSS Δ 1-3	
	Tedaviye yanıt yok (PANSS'da ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (PANSS'da ≥%20 düşme)
0	11	3
1	0	3

p=0.25

Tablo 8: PANSS 3. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi

PANSS Δ 1-3	PANSS Δ 1-4	
	Tedaviye yanıt yok (PANSS'da ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (PANSS'da ≥%20 düşme)
0	7	4
1	0	6

p=0.125

Tablo 9: PANSS 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi

PANSS Δ 1-2	PANSS Δ 1-4	
	Tedaviye yanıt yok (PANSS'da ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (PANSS'da ≥%20 düşme)
0	7	7
1	0	3

p=0.016

Çalışmaya katılan 32 şizofreni tanılı hastadan 31'i 2. hafta sonunda uygulanan görüşmeye katılabildi. Bu hastaların yalnızca 3 tanesinin PANSS toplam puanında %20 ve üzerinde düşme gözlemlendi ve bu 3 hasta tedaviye erken yanıt veren hastalar olarak değerlendirildi.

1. ve 2. vizit temel alınarak belirlenen tedaviye erken yanıtın cinsiyet ile arasındaki ilişki ki kare testi kullanılarak incelendi. Kadınların % 30'u (n=3) uygulanan tedaviye erken yanıt verdi.(p=0.027) Erkek hastalarda erken yanıt gözlenmedi.

1. ve 4. vizit arasındaki tedavi yanıtı üzerine cinsiyetin etkisi gözlenmedi.(p=0.373)

1. ve 4. vizit arasındaki tedavi yanıtı üzerine hastalık başlangıç yaşının etkisini gözlemlemek için 14-20 yaşlar, 21-25 ve 25 yaş üzeri olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Ki

kare çok gözlü tablo yapıldı.(p=0.49) Hastalık başlangıç yaşı büyüdükçe yanıt verme oranı artma eğilimindeydi ancak p değeri anlamlı değildi (hasta sayısı düşüktü).

1. ve 4. vizit arasındaki tedavi yanıtı üzerine toplam eğitim yılının etkisi gözlenmedi (r2=0.03).

1. ve 4. vizit arasındaki tedavi yanıtı üzerine DUP etkisi incelendiğinde 10 aydan kısa süre tedavisiz kalmış hastalar ile 10 aydan uzun tedavisiz kalmış hastalar şeklinde 2 grup oluşturuldu. Sırasıyla 1. grupta yanıt verme oranı % 55.6 ve 2. grupta bu oran % 60 olarak belirlendi. Bu fark Fischer testi kullanılarak incelendi ve anlamlı bulunmadı (p=0.605).

4. 5. Tedavi Yanıtının DDÖ ile Değerlendirilmesi

Yapılan DDÖ izlemleri tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. DDÖ ölçek puanındaki %20'lik düşüş tedaviye yanıt var olarak değerlendirildi. Buna göre İlk görüşme(tedavi başlangıcı) ile 2. görüşme(2.hafta sonu), ilk görüşme ile 3. görüşme(4.hafta sonu), ilk görüşme ile 4. görüşme(8.hafta sonu) arasındaki en az %20'lik düşüşler hesaplandı ve yanıt var veya yok olarak istatistiksel analizi yapıldı. Bağımlı 3 guruba Cochran Test uygulandı ve guruplar arası anlamlı fark bulundu.(p=0.018)

Tablo 10: DDÖ 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın değerlendirilmesi

	Tedaviye yanıt yok (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)
DDÖ Toplam Δ1-2	11	6
DDÖ Toplam Δ 1-3	9	8
DDÖ Toplam Δ 1-4	5	12

***p=0.018*

Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi amacıyla McNemar ikili testi uygulandı ve anlamlılığın 1. ve 4. vizit arasındaki değişimden kaynaklandığı belirlendi (p=0.031).

Tablo 11: DDÖ 2. görüşme sonu ile 3. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması

DDÖ Toplam Δ1-2	DDÖ Toplam Δ1-3	
	Tedaviye yanıt yok (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)
0	8	3
1	1	5

***p=0.625*

Tablo 12: DDÖ 3. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması

DDÖ Toplam Δ1-3	DDÖ Toplam Δ1-4	
	Tedaviye yanıt yok (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)
0	5	4
1	0	8

p=0.125

Tablo 13: DDÖ 2. görüşme sonu ile 4. görüşme sonundaki yanıtın karşılaştırılması

DDÖ Toplam Δ1-2	DDÖ Toplam Δ1-4	
	Tedaviye yanıt yok (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (DDÖ Toplam Puanı'nda ≥%20 düşme)
0	5	6
1	0	6

***** p=0.031***

Yapılan DDÖ alt ölçek izlemleri tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. DDÖ alt ölçeği olan Düşünce Dağınıklığı ölçek puanındaki %20'lik düşüş tedaviye yanıt var olarak değerlendirildi. Buna göre İlk görüşme(tedavi başlangıcı) ile 2. görüşme(2.hafta sonu), ilk görüşme ile 3. görüşme(4.hafta sonu), ilk görüşme ile 4. görüşme(8.hafta sonu) arasındaki en az %20'lik düşüşler hesaplandı ve yanıt var veya yok olarak istatistiksel analizi yapıldı. Bağımlı 3 guruba Cochran Test uygulandı ve guruplar arası anlamlı fark bulundu.(p=0.05)

Tablo 14: Düşünce dağınıklığı yanıtının görüşmeler arası karşılaştırılması

	Tedaviye yanıt yok (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)
D.Dağınıklığı Δ 1-2	12	5
D.Dağınıklığı Δ 1-3	8	9
D.Dağınıklığı Δ 1-4	7	10

p=0.05**

Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi amacıyla McNemar ikili testi uygulandı ve ikili gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 15: Düşünce dağınıklığı yanıtının 2. görüşme sonrası ve 3. görüşme sonrası karşılaştırılması

D.Dağınıklığı Δ 1-2	D.Dağınıklığı Δ 1-3	
	Tedaviye yanıt yok (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)
0	8	4
1	0	5

p=0.125

Tablo 16: Düşünce dağınıklığı yanıtının 3. görüşme sonrası ve 4. görüşme sonrası karşılaştırılması

D.Dağınıklığı Δ 1-3	D.Dağınıklığı Δ 1-4	
	Tedaviye yanıt yok (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)
0	6	2
1	1	8

p=1.00

Tablo 17: Düşünce dağınıklığı yanıtının 2. görüşme sonrası ve 4. görüşme sonrası karşılaştırılması

D.Dağınıklığı Δ 1-2	D.Dağınıklığı Δ 1-4	
	Tedaviye yanıt yok (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (Düşünce Dağınıklığı'nda ≥%20 düşme)
0	6	6
1	1	4

p=0.125

Yapılan DDÖ alt ölçek izlemleri tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. DDÖ alt ölçeği olan Düşünce Fakirliği ölçek puanındaki %20'lik düşüş tedaviye yanıt var olarak değerlendirildi. Buna göre İlk görüşme(tedavi başlangıcı) ile 2. görüşme(2.hafta sonu), ilk görüşme ile 3. görüşme(4.hafta sonu), ilk görüşme ile 4. görüşme(8.hafta sonu) arasındaki en az %20'lik düşüşler hesaplandı ve yanıt var veya yok olarak istatistiksel analizi yapıldı. Bağımlı 3 guruba Cochran Test uygulandı ve guruplar arası anlamlı fark bulunmadı.(p=0.135)

Tablo 18: Düşünce fakirliği yanıtının görüşmeler arası karşılaştırılması

	Tedaviye yanıt yok (Düşünce Fakirliği'nde ≥%20 düşme)	Tedaviye yanıt var (Düşünce Fakirliği'nde ≥%20 düşme)
D.Fakirliği Δ 1-2	4	13
D.Fakirliği Δ 1-3	6	11
D.Fakirliği Δ 1-4	8	9

p=0.135

4. 6. Tedavi Yanıtının PANSS Düşünce Boyutu ile İlişkisi

PANSS ölçeği içerisinden klinik olarak dil ve düşünce bozukluğu ile ilgili olabileceği düşünülen PANSS pozitif belirtiler kümesinden; P1 (sanrılar), P2 (varsanılar), PANSS negatif belirtiler kümesinden; N5 (soyut düşünme güçlüğü), N6 (konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı), N7 (sterotipik düşünme) ve PANSS genel psikopatoloji kümesinden; G9 (olağan dışı düşünce içeriği), G15 (zihinsel aşırı uğraş) maddeleri PANSS düşünce bozukluğu maddeleri olarak değerlendirilip PANSS toplam puanı ile ilişkisi değerlendirildi. Ki kare testi uygulandı. PANSS düşünce bozukluğu maddeleri ile PANSS toplam puanı arasında yüksek oranda korelesyon gözlendi.

Tablo 19: PANSS düşünce boyutunun PANSS toplam puanı ile korelasyonu

	PANSS TOPLAM-1	PANSS TOPLAM-2	PANSS TOPLAM-3	PANSS TOPLAM-4
PANSS DÜŞÜNCE-1	0.647*	0.778	0.581	0.382
PANSS DÜŞÜNCE-2	0.233	0.849*	0.833	0.689
PANSS DÜŞÜNCE-3	0.104	0.750	0.936*	0.804
PANSS DÜŞÜNCE-4	-0.021	0.508	0.762	0.971*

p<0.05

PANSS düşünce bozukluğu maddelerinin toplam puanı, DDÖ toplam puanının ilişkisi değerlendirildi. Bu ilişki, yapılan 4 vizit için Ki kare testi uygulanarak değerlendirildi. PANSS düşünce bozukluğu maddeleri ile PANSS toplam puanı arasında yüksek oranda korelesyon gözlendi.

Tablo 20: PANSS düşünce boyutu ile DDÖ toplam puanı ile korelsyonu

	DDÖ TOPLAM-1	DDÖ TOPLAM-2	DDÖ TOPLAM-3	DDÖ TOPLAM-4
PANSS DÜŞÜNCE-1	0.471	0.118	0.134	0.178
PANSS DÜŞÜNCE-2	0.596	0.319	0.423	0.362
PANSS DÜŞÜNCE-3	0.701	0.521	0.631*	0.571
PANSS DÜŞÜNCE-4	0.786	0.648	0.730	0.702*

p<0.05

Tablo 21: PANSS düşünce boyut puanları ile DDÖ toplam puanlarının matematiksel oranları

PANSS düşünce 1 / DDÖ toplam 1	PANSS düşünce 2/ DDÖ toplam 2	PANSS düşünce 3 / DDÖ toplam 3	PANSS düşünce 4/ DDÖ toplam 4
2.34	2.97	2.87	2.83

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın birincil amacı, antipsikotik tedavinin şizofrenideki düşünce ve dil bozukluklarına etkisini, düşünce ve dil bozukluklarının iyileşip iyileşmediğini araştırmak; ikincil amacı ise şizofreni hastalarında görülen düşünce ve dil bozukluklarının, antipsikotik tedaviye erken dönemde mi yoksa geç dönemde mi yanıt verdiğini saptamaktır.

5. 1. Tedavi Yanıtının Klinik ve Demografik Değişkenler ile İlişkisi

Cinsiyetin uygulanan tedaviye yanıt üzerine etkisi değerlendirildiğinde kadınların % 30'unun erken yanıt verdiğini görüldü (p=0.02). Sekizinci hafta sonunda ise verilen yanıt üzerine cinsiyetin etkisinin olmadığı gözlemlendi (p=0.37).

Asher-Svanum ve arkadaşları, yaklaşık 2000 hasta ile yaptıkları bir çalışmada uygulanan tedaviler üzerine cinsiyetin etkisinin olmadığı sonucuna ulaştılar. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı yanıt oranının yalnızca pozitif ve negatif belirtiler toplamı üzerinden belirlenmesiydi (44).

Bu araştırmada eğitim yılı, DUP ve hastalık başlangıç yaşının tedaviye verilen yanıt ile ilişkisi saptanmadı. Hastalık başlangıç yaşı büyüdükçe tedaviye verilen yanıt artma eğilimindeydi, ancak bu eğilim anlamlı bulunmadı (p=0.49). Örneklem büyüklüğünün artması büyük olasılıkla geç başlangıç yaşının iyi yanıt ile daha çok ilişkili olduğunu gösterebilirdi. Genel kabul görmüş kanı da bu yöndedir. Erken başlangıçlı şizofreni hastalarının tedaviye verdikleri yanıt geç başlangıçlı hastalara oranla daha kötüdür (45).

Literatüre göre DUP uzadıkça uygulanan tedavilere yanıt verme oranı azalmaktadır. Bu çalışmada bu durumun gözlenmemesi hasta sayısının düşük olması ile veya DUP ile ilgili bilginin geriye dönük bir şekilde alınmak zorunda olmasından kaynaklanıyor olabilir. Buna benzer bir durum şizofrenide prodrom belirtilerinin tarandığı araştırmalarda da gözlenmektedir (46). Hasta ve yakınlarının ilk psikotik belirtilerin başladığı zamanı hatırlamaları kimi zaman çok güvenilir olmamaktadır. Bir diğer unsur da araştırmada tip II hata olarak kabul edilen örneklem sayısının yetersizliğinden dolayı DUP ile tedavi yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır.

Son 20 yıl içerisinde yapılmış randomize kontrollü antipsikotik çalışmalarını inceleyen bir derlemede katılımcıların %50'ye yakınının çalışmalar bitmeden ayrıldığı gözlenmiş. Araştırmacıların çıkardıkları sonuca göre araştırma sürelerinin uzun olması, hastaların

çalışmada kalma süresini azalttığı yönündeydi. Bu nedenle ortalama 5 haftalık sürenin uygun olacağı önerilmiştir. Yanıtın veya yanıtsızlığın 5. hafta sonunda belirginleşmesinden dolayı bu süreyi aşan çalışmalarda hastaların çalışmadan ayrılması nedeni ile veri kaybı daha fazla olduğu gözlenmiş (47). Bu bulgu, çalışmadan ayrılmayan hastalar için bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Tedavi yanıtı 4. haftadan sonra belirginleşmiştir (Tablo 9 ve Tablo 13).

5. 2. Tedavi Yanıtının Düşünce Bozukluğu ile İlişkisi

Günümüzde uygulanan tedavilerin etkilerini değerlendirmek amacıyla çoğunlukla hastanın tedavi öncesi klinik değerlerindeki yüzdelik düşüş hesabı üzerinden bir sonuca varılır. Bu amaçla da; negatif, pozitif ve dezorganizasyon gibi alt boyutlardaki değişim dikkate alınır. (48) Bunun sonucunda da, bir ilacın şizofreni tedavisindeki etkinliği bu boyutlar üzerine etkisinin olup olmaması ile belirlenir. Bu çalışmada uygulanan antipsikotik tedaviye verilen yanıt değerlendirmesinde kullanılan ölçeklerden olan PANSS'ın (41) yanısıra Liddle tarafından 2002 yılında geliştirilen DDÖ'ni de kullanarak tedavi ile düşünce bozukluğu ilişkisi incelendi.

PANSS ve benzeri ölçekler psikotik semptomları değerlendirme üzerine odaklanır. Bu ölçek, şizofreni hastalığını oluşturan belirtiler kümesinden; bilişsel bozulma, sosyal biliş, dil-düşünce bozukluğu ve duygudurum gibi belirtileri, kısıtlı oranda ölçme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle tedaviye verilen yanıt değerlendirilmek isteniyorsa şizofreni hastalığına ait bu belirtilerin de yanıtta değerlendirilmesi gereklidir (48).

Çalışmayı tamamlayan 17 hastadan 12'sinin DDÖ puanlarında başlangıç puanına göre %20 ve üzeri düştü ve bu sonuca göre hastaların % 70'i düşünce bozukluğu açısından uygulanan tedaviye yanıt verdi. Literatürde düşünce bozukluğunu değerlendiren ölçeklerle yapılmış yanıt oranı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada çekirdek semptomların yanıt ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla PANSS pozitif belirtiler alt itemleri ve BPRS düşünce bozukluğu alt ölçeği analiz edilmiş. Tedaviye verilen yanıt bu analizle de paralellik göstermiş (20).

Çalışmamızda ekleme tedavilerine izin verilmesinin ve tedavi yanıtını olumsuz yönde etkileyebilmesi açısından OKB eş tanılı hastaların çalışmaya alınmaması yanıt oranının yüksek olmasını etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Bilindiği üzere OKB eş tanısının tedavi yanıtı ve hastalığın seyri üzerine olumsuz etkileri vardır (49). Ayrıca yine var olan düşünce

bozukluğunu olumsuz yönde etkileyebilecek depresif belirtilerin varlığı açısından antidepresan ilaç kullanımı olumlu bir etken olarak değerlendirilebilir.

Tedavi yanıtı belirlendikten sonra hangi görüşmeler arasındaki ölçek düşüşlerinin yanıtı etkilediğinin tespiti açısından yapılan McNemar ikili ki kare testine göre 1. ve 4. görüşme arası düşüş anlamı olarak bulundu. 1. ve 2.;1. ve 3. görüşmelerden kaynaklanan düşmenin genel üzerine etkisinin anlamlı olmaması tedavi yanıtının 3. görüşmeden sonra anlamlı boyuta ulaştığı anlamına gelmektedir. Bu durum PANSS genel toplam ve DDÖ genel toplam puanlarının her ikisinde de gözlendi. Hastaların PANSS ölçeğine ve DDÖ'ne göre uygulanan tedaviye 4 haftadan sonra anlamlı oranda yanıt verdikleri söylenebilir.

PANSS değerlendirmesi 3 alt ölçeğin bileşiminden oluşur (41). Bunlar; pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji olarak değerlendirilir. Faktör analizi çalışmaları ile 3 veya 5 boyutu ölçtüğü gösterilmiş olsa da düşünce bozukluğu değerlendirmesine özelleşmiş bir boyutu bulunmamaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda düşünce bozukluğunu değerlendirmek amacıyla, SAPS ölçeğinde bulunan düşünce bozukluğu alt iteml38) ve PANSS'ın bazı alt itemleri kullanılmıştır (39). Literatür incelendiğinde malesef bu çalışmalar sınırlı sayıdadır. Pozitif düşünce bozukluğu için PANNS itemlerinden P2(düşünce dağınıklığı) ve P4(taşkınlık), negatif düşünce bozukluğu için ise N6(konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı) kullanılmıştır.

Bu araştırmada PANSS ölçeği içerisinden literatür incelemesi ve klinik gözlemlere dayanarak oluşturduğumuz PANSS düşünce boyutu değerlendirme alt birimi beklendiği üzere PANSS genel toplam ile yapılan her dört görüşmede de yüksek oranda ilişkili bulundu. Dil-Düşünce Ölçeği ile ilişkisine baktığımız zaman özellikle 3. ve 4. görüşmelerde artan bir eğilimle yüksek oranda ilişkiliydi (sırasıyla p=0.007 ve p=0.002). İlk iki görüşme ile son iki görüşme arasındaki farkın olası nedenini anlamak amacıyla PANSS düşünce boyutu ile DDÖ'nün sayısal değerlerinin görüşmeler arası değişimi sayısal olarak inceledik (Tablo. 21). Bu sayısal değerlere göre PANSS düşünce boyutu puanı/ DDÖ başlangıç puanı oranının düşük olması 1. görüşmede tedavinin yetersiz olduğu dönemde PANSS düşünce boyutu ile DDÖ ilişkisinin zayıf olduğu yönünde değerlendirildi. Tedavinin etkinliği ile birlikte iki ölçeğin aralarındaki ilişki istatistiksel anlamlılık gösteren bir şekilde artma eğilimindeydi (Tablo. 20).

5. 3. Tedavi Yanıtının PANSS Negatif Belirtiler ve Negatif Düşünce Bozukluğu ile İlişkisi

Negatif düşünce bozukluğu, konuşma miktarında azalma ve konuşma içeriğinde yoksullaşma gibi PANSS negatif belirtiler kümesi ile de ilişkili olabilecek belirtiler ile ilişkilidir.

Düşünce bozukluğu olan hastalar günlük yaşamda da büyük sorunlar yaşarlar. Akut dönemde olan şizofreni tanılı hastalarda negatif düşünce bozukluğunun görülme oranının %80-90 civarında olduğu düşünülürse, uygulanacak tedavinin düşünce bozukluğu üzerine etkisini araştırmanın önemi ortaya çıkmaktadır.

Dilin düşüncenin bir yansıması olduğu düşünülürse, konuşma içeriğinde olan bir bozulma sosyal iletişimi ciddi ölçüde engelleyebilir (50),(51). Bir kısım hasta için antipsikotik tedavi ile iletişim problemleri belirgin oranda düzelme gösterir. Yine de azımsanmayacak bir grup hastada rezidüel diye nitelendirilen iletişim bozuklukları görülebilir. Konuşma içeriğindeki bağlantısızlık ve içerik yoksulluğu şizofreni hastalığında kalıcı bir bozulma olarak değerlendirilir. Özellikle konuşma içeriğindeki yoksulluk kronikleşmiş, hastalık süresi uzun hastalarda daha da belirginleşir (52),(53).

Bu çalışmada uygulanan tedavi ile negatif düşünce bozukluğu olarak değerlendirilen düşünce içeriğinde fakirleşmede anlamlı oranda gerileme gözlenmemiştir. Tedavi yanıtı açısından PANSS alt guruplarına baktığımızda pozitif belirtilerde gözlenen yanıt anlamlılığının negatif belirtilere oranla belirgin derecede anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur (54),(55). Kozielska ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada günümüzde kullanılmakta olan antipsikotiklerin şizofrenide görülen negatif belirtilerin düzelmesi üzerine etkilerinin zayıf olduğu sonucuna varmıştır. Başka bir çalışmada ise plasebo etkisinin pozitif belirtiler üzerine negatif belirtiler üzerine oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (56). Bu sonuçlara dayanarak negatif düşünce bozukluğunun tedaviden daha az etkilendiği düşünülebilir. Bu durum negatif düşünce bozukluğu varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu göz önüne alınırsa, tedavi seçeneklerinin yeniden gözden geçirilmesi açısından önemli gözükmektedir. 2012 yılında yaptığımız bir çalışmada, şizofreniye ait negatif belirtilerin pozitif belirtilere oranla düşünce bozukluğu ile daha yakından ilişkili olduğunu bulduk (57).

Negatif düşünce bozukluğunun uzunlamasına seyri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Daha çok şizofreni tanılı hastalarda görülen negatif belirtilerin izlemleri üzerinden yorum

yapılabilmektedir (58). Dezorganize şizofreni tanısı almış 52 hasta ile yapılan 40 yıllık izlem çalışmasının bir sonucu olarak bu hastalarda görülen varsanı ve sanrı gibi pozitif belirtilerde yıllar içerisinde çözülme görülmesine rağmen, kısıtlı duygulanım, konuşma miktarında azalma ve sosyal içe çekilme gibi negatif belirtilerin yıllar geçse de sürdüğü gözlenmiştir (59). Negatif düşünce bozukluğu olan şizofreni hastalarında iletişimden kaçınma, arkadaş edinememe, içe çekilme ve iş bulamama şeklinde belirtiler ortaya çıkmaktadır.

5. 4. Tedavi Yanıtının PANSS Pozitif Belirtiler ve Pozitif Düşünce Bozukluğu ile İlişkisi

Pozitif düşünce bozukluğu; raydan çıkma, neolojizm, çağrışımlarda bozulma gibi PANSS pozitif belirtiler kümesi ile de ilişkili bileşenlerden oluşur. Harvey ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada şizofreni ve maninin akut dönemlerinde düşünce bozukluğunun pozitif ve negatif bileşenlerinin birlikte bulunabileceğini belirtmiştir. Aynı çalışmada pozitif düşünce bozukluğunun iki uçlu bozukluğun mani döneminde olan hastalarda, negatif düşünce bozukluğunun ise şizofreni tanılı hastalarda belirgin olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarıyla yapılan izleme çalışmalarında konuşma miktarında azalma şeklindeki düşünce bozukluğunun ısrarlı bir şekilde devam ettiği ve kalıcı olduğu görülmüştür. Harrow 1984 yılında yaptığı bir çalışmada şizofreni tanılı hastalarda, akut dönemin ilk 7 haftasında, iki uçlu bozukluğun mani döneminde olan hastalara oranla daha yüksek oranda pozitif düşünce bozukluğunun olduğunu saptamıştır (60),(70).

Bu çalışmada pozitif düşünce bozukluğu, uygulanan tedaviye sınırda anlamlı olacak şekilde ($p=0.05$) yanıt vermiş fakat hasta sayısının düşük olması nedeni ile bu anlamlılığın pozitif düşünce bozukluğuna ait hangi alt bileşenden kaynaklandığı istatistiksel olarak tespit edilememiştir. PANSS pozitif belirtilerde uygulanan tedaviye yanıt değerlendirildiğinde anlamlılık gözlendi ($p=0.005$). Pozitif düşünce bozukluğu ile PANSS pozitif belirtilerinin uygulanan tedavi sonucunda faklı oranlarda yanıt vermesi, pozitif düşünce bozukluğunun tedaviden etkilenme anlamında daha dirençli olduğu şeklinde yorumlanabilir. Literatürde tedaviyi izleyen sonraki dönemlerde pozitif düşünce bozukluğun uzunlamasına seyri ile ilgili kısıtlı bilgi vardır. Daha çok pozitif belirtilerin seyrine ilişkin bilgiler bulunmakta ve bu bilgilere göre yıllar içerisinde pozitif belirtilerin azalma eğiliminde olduğu belirtilmektedir. Hastalığa ait pozitif belirtiler ile pozitif düşünce bozukluğunun etiyolojik ortaklığı göz önünde bulundurulursa, pozitif düşünce bozukluğunun da yıllar içerisinde gerileyeceği düşünülebilir.

Şizofreni tanısı almış bir kişi normal popülasyondaki bir kişi gibi sözel ve sözel olmayan iletişim tekniklerini ve araçlarını kullanamadığından sosyal çevreyle iletişimi bozulur. Bu bozulma konuşmadaki karmaşıklığın artmasıyla belirginleşmektedir. Yani söylenecek cümle ya da mesaj yapısal olarak ne oranda karmaşıksa hastada görülen bozulma o denli artar (61).

Pozitif düşünce bozukluğu devam eden şizofreni tanılı hastalar üzerine yapılan araştırmalardaki ilginç bir sonuç ise konuşma içeriğindeki bağlantısızlığın sosyal alanda rahatsız edici olmasına rağmen arkadaşlık kurma veya sahip olunan arkadaş sayısı ile ilişkili olmadığıdır (52).

5. 5. Uygulanan Tedavinin "Erken" ve "Gecikmiş Yanıt" Kuramları ile İlişkisi

Erken yanıt kuramına göre, antipsikotik ilacın uygulanmasını takiben saatler içerisinde dopamin blokajı başlar ve bu etkinin klinik yanıtı günler içerisinde görülür (62). Yine bu kuramın bir sonucu olarak alınan yanıt PANSS ve BPRS gibi ölçeklerdeki değişimlerle saptanabilir (3).

Bu araştırmada 2. hafta sonunda yalnızca 3 hasta toplam PANSS puanında % 20 ve üzerinde gerileme gösterdi ve erken yanıt veren hastalar olarak değerlendirildi. Bu oran son dönemde kabul gören erken yanıt kuramı ile uyumlu değildi. DDÖ de ise uygulanan tedaviye 6 hastanın erken yanıt verdiği gözlendi. 4. görüşme sonunda çalışmaya katılan hastaların %58.8'i uygulanan tedaviye yanıt verdi. Bu bulgu bu araştırmaya benzer kısa süreli çalışmalar için düşük bir orandı. DSÖ bünyesinde yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre 3 yıllık izlem sonunda şizofreni tanılı hastaların ortalama %66.4'ü uygulanan tedaviye yanıt vermiştir. Bu yanıt çalışmaya katılan bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermiş, özellikle düşük sosyoekonomik bölgelerde yanıt oranı yüksek tespit edilmiştir (63).

Son yıllarda birçok araştırmacı erken yanıt kuramını destekleyecek yazılar yayınladılar. Bu çalışmaların büyük bir bölümü geçmişte yapılmış faz 3 çalışmalardan alınmış verilerden elde edilen sonuçlardı (64). Haliyle bu çalışmalar geriye dönük çalışmalardı (65),(66) ve kanıt değerleri de bu yönde düşüktü. Bu çalışmaların önemli bir kısmı belli ilaçların kullanılması ile elde edilmiştir (20),(64).

Erken yanıt kuramını destekleyen bazı çalışmalardan elde edilen dikkate değer bir sonuç da post hoc analizler sonrasında erken yanıt veren hastaların anlamlı bir kısmının şizofreni tanılı hastalardan oluşmamasıdır (17).

Yüksek hasta sayısı ile yapılmış, geçmişte yapılmış çalışmaların havuzlanarak tekrar analiz edilmesiyle oluşturulmuş çalışmalarda alınan hastaların tamamı şizofreni hastası değildir. Katılımcılar; şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanılı hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada ise sadece DSM-IV tanısı sistemine göre şizofreni tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Nöroplastisite ve sinirbilim alanında yapılan çalışmalar ise yanıtla ilişkili olan dopamin ve diğer nörotransmitter sistemlerinin genetik kontrol altında olduğunu; BDNF, MAP kinaz, sinapsin ve sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımı ile ilişkili mikrotübül proteinleri gibi aracı proteinlerin antipsikotik yanıtında önemli rolleri olduğunu göstermektedir (67),(68),(69).

Nöroplastisite kavramı; sinaptik yeniden yapılanma, yeni sinir ağı bağlantıları kurma ve yeni nöronlarında oluşumunu içeren sinir sisteminin evrimsel değişikliklere olan adaptasyonunu tanımlamak amacıyla kullanılır. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların sinirsel ağlar üzerinden etkilerini göstererek nöroplastik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Sinir yapılarındaki yeniden yapılanma ile birlikte görülen değişiklikler gecikmiş yanıt kuramını desteklemektedir ve nörotransmitter düzeyinde açıklanan, dopamin blokajını içeren kurama göre daha açıklayıcı görünmektedir (70).

Protein sentezinin değerlendirilmesi amacıyla dokuda mRNA ölçümü önemli bir göstergedir. McDonald ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada yeterli mRNA ölçümünün yapılabilmesi için ortalama 26 gün antipsikotik uygulanmasının gerekli olduğunu bulmuştur (67).

McGlashan ve Hoffman sinapsların uygunsuz bağlantı kurmaları nedeniyle, şizofreninin bir sinaptik organizasyon bozukluğu sendromu olduğunu öne sürmüştür. Antipsikotik ilaçlarla oluşan nöroplastisite, işlevsel ve hatta anatomik düzeyde bu bağlantıları tekrar sağlamaktadır. Bu durumda, uygun bir sinaptik yapılanma sağlayabilmek için geçecek süre antpsikotiklerin klinik etkilerinin görülmesi için beklenen süreyi açıklamaktadır (71).

Bu araştırmada bulunan antipsikotik tedavinin şizofreni belirtilerine ve düşünce bozukluğuna yanıt süresinin geç olmasının "gecikmiş yanıt" kuramıyla daha fazla ilişkili olduğu görülmüş ve gecikmiş yanıtın antipsikotik ilaçların beyinde nöroplastik değişiklikler oluşturabilme süreci ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5. 6. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hasta sayısının düşük olmasıdır. Bunun yanında yüksek oranda çalışmadan ayrılma da bir diğer önemli kısıtlılıktır. Çalışmayı sürdürdüğümüz hastane 3. basamak bir hastane olduğundan dolayı hasta popülasyonunun önemli bir kısmını il dışı veya İzmir'e bağlı ilçelerde ikamet eden hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların takipleri, planlanan zamanda gerçekleştirilememe veya hastaneden ayrıldıktan sonra tamamen takipten çıkma gibi nedenlerden dolayı tamamlanamamıştır.

Ayrıca çalışmaya almış olduğumuz 32 hastadan yalnızca 3 hasta ayaktan tedavi görmüş, geriye kalan 29 hasta ise tedavilerinin ilk döneminin en az 2 haftasını yatarak tamamlamışlardır. Literatürle uyumsuz olarak değerlendirdiğimiz yanıt oranları bu sebepten olabilir.

Bir diğer kısıtlılık da şizofrenide tedaviye yanıt kriterlerinin halen tartışmalı bir konu olması ve üzerinde anlaşılmış bir yanıt oranının bulunmamasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın en dikkate değer yönü şizofrenide tedavi yanıtını dil-düşünce ölçeği ile değerlendiren ilk çalışma olmasıdır. Şizofreninin modern tıp literatürüne girmesinden beri düşünce bozukluğu hastalığın temel bir özelliği kabul edilir fakat yanıt ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Son yıllarda hastaların sosyal alandaki işlevsellikleri önemli bir araştırma alnı olmuştur. Dil-düşünce bozukluğu gibi iletişimin temel bileşiminde olan bir bozukluk tedavi edilmediği takdirde hastaların iyileşmeleri tam anlamıyla gerçekleşmiş sayılmaz.

Gelecekte yeni tedavi stratejileri arasında düşünce bozukluğunda düzelmenin de tedavi hedefleri arasında yerini alması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV), Amerika Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994.

2. Kelly, J., Murray, R.M., van Os, J. (2001). The outcome of psychotic illness. In J.A. Lieberman, R.M. Murray (Eds.), Comprehensive care of schizophrenia (pp.37-58). London: Martin Dunitz.

3. Leucht S. (2014) Measurement of Response, Remission and Recovery in Schizophrenia and Examples for Their Clinical Application. J Clin Psychiatry. 75(suppl 1): 8-14

4. Hatta K., Ito H. (2014) Strategies for early Non-Response to Antipsychotic Drugs in the Treatment of Acute-phase Schizophrenia. Clinical psychopharmacology and Neuroscience;12(1):1-7

5. Kane J., Honigfeld G., Singer J, Meltzer HY (1988) Clozapine fort he treatment resistant schizophrenia: a double blind comparison with chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry, 45, 789-796

6. Leucht S., Busch R., Kissling W., Kane J.M. (2007) Early Prediction of Antipsychotic Nonresponse Among Patients With Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 68(3)352-360

7. Docherty N.M. (2011) On Identifying the Processes Underlying Schizophrenic Speech Disorder. Schizophrenia Bulletin. May : 1-9

8. Spohn, H. E., Coyne, L., Larson, J., Mittleman, F., Spray, J., Hayes, K. (1986). Episodic and residual thought pathology in chronic schizophrenics: effect of neuroleptics. Schizophrenia Bulletin, 12(3): 394-407.

9. Ceylan, M. E. , Çetin, M. (2009). Genel Bilgiler. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni (pp. 83-125). İstanbul: Yerküre.

14. Harris EC, Barraclough B (1998) Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 173:11-53

10. Kaplan & Sadock. (2008) Comprehensive textbook of Psychiatry. 3. edition. Türkçe basım.Güneş Tıp Kitap Evi. Editör: Ali Bozkurt

11. Köroğlu E., Güleç C. (2007) Psikiyatri Temel Kitabı .2. baskı.Hekimler yayın birliği

12. Soygür H., Alptekin K., atbaşoğlu C., Herken H. (2007) TPD yayınları. 1. baskı.

13. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W (1986) Season of birth: Schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Bull 12:173-185
14. Weinberger DR (1997) The biological basis of schizophrenia. J Clin Psychiatry 58(suppl 10):22-27
15. Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, ve ark. (2004) Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 161:896-902
16. Hultman CM, Öhnes A (1997) Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. Br J Psychiatr 170:128-133
17. Stauffer V., Case M., Kollack-Walker S., Ascher-Svanum H.(2011) Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. Schizophrenia Research. Aug. (130), (1-3) :1-9
18. Jäger M., Riedel M., Obermeier M., ve ark. (2010) Time course of antipsychotic treatment response in Schizophrenia: Results from a naturalistic study in 280 patients. Schizophrenia Research. 118, 183-188
19. Correl C.U., Malhotra Anıl K., Kaushik S., ve ark.(2003) Early Prediction of Antipsychotic Response in Schizophrenia. Am J Psychiatry;160:2063-2065
20. Agid O, Kapur S., Arenovich T., Zipursky R.(2003). Delayed-Onset Hypotesis Of Antipsychotic Action. Arch Gen Psychiatry 60:1228-1235
21. Leucht S.,J.M. Davis ve ark.(2009). Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentations. Acta Psychiatr Scand Suppl(438):7-14
22. Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry, 162: 441-449.
23. Law H., Morrison A.P. (2014) Recovery in Psychosis: A Delphi Study With Experts by Experience. Schizophr Bull. Apr 12. Epub ahead of print.
24. Bobes J., Ciudad A., Alvarez E., ve ark.(2009) Recovery from Schizophrenia. Results from a 1-year follow-up observational study of patients in symptomatic remission. Schizophrenia Research. 115:58-66

25. Delisi E.L. (2001) Speech Disorder in Schizophrenia: Review of the Literature and exploration of Its relation to the Uniquely Human Capacity for Language. Schizophrenia Bulletin. Vol. 27, No. 3. 481-496
26. Candansayar S. Neden Nasıl Şizofreni.(2005) 1. baskı. Peday Yayınları
27. Andreasen, N. C., Grove, W.M. (1986). Thought, language and communication in schizophrenia: Diagnosis and prognosis. Schizophrenia Bulletin, 12(3):348-359.
28. Thomas, P., Frazer, W. (1994). Linguistics, human communication and psychiatry. Br J Psychiatry, 165: 585-592.
29. Erol A. (1998) Şizofrenide Dil. Şizofreni Dizisi, 2: 54-63
30. Kuperberg G.R. (2010) Language in Schizophrenia Part 1: an Introduction . Lang Linguist Compass. August: 4(8): 576-589
31. Kumar N., Debruille J.B. (2004) Semantics and N400: insights for schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 29(2):89-98
32. Kuperberg G.R., Heckers S. (2000) Schizophrenia and Cognitive Function. Current opinion in Neurobiology. 10:205-210
33. Ulaş H., Alptekin K., Özbay D., Akdede B.B. Çakır E., Tümüklü M. Şimşek S., Arkar H., Akvardar Y. (2005). Düşünce ve Dil Ölçeğinin Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması.
34. Portney L.G., Watkins M.P (2000) Foundations of Clinical Research: Applications to Practice. Power and Sample Size. Pentice Hall Pres. App. 705-729
35. Stefanovics E.A, Elkis H., Zhening H. ve ark. (2014) A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia. Psychiatry Research. Article in pres.
36.Higashima M., Urata K., Kawasaki Y., ve ark.(1998) P300 and the thought disorder factor-analytic procedures in schizophrenia.. Biol Psychiatry. 44:115-120
37. Lee KH., Williams L.M, Loughland CM., ve ark. (2001) Syndromes of schizophrenia and smooth-pursuit eye movement dysfunction. Psychiatry Research. 101:11-21
38. Mercado L.C., Johannesen J.K., Bell M.D. (2011) Thought Disorder severity in Compromised, deteriorated, and Perserved Intellectual Course of schizophrenia. J Nerv Ment Dis. Vol.199 No:2 111-116

39. Tan E.J., Thomas N., Rossell S.L. (2014) Speech disturbances and quality of life in schizophrenia: Differential impacts on functioning and life satisfaction. Comprehensive Psychiatry. 55,693-698
40. Liddle, P. F., Ngan, E.T. C., Caissie, S. L., Anderson, C. M., Bates A. T., Quested, D. J., White, R., Weg, R. (2002). Thought and Language Index: an instrument for assesing thought and language in schizophrenia. British Journal of Psychiatry, 181:326-330.
41. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987; 13(2): 261-76.
42. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi, 14: 23-32.
43. Aydemir Ö., Danacı A., Deveci A., İçelli İ. (2000). Calgary Şizofrenide depresyon ölçeğinin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. Nöropsikiyatri Arşivi. 37: 210-213
44. Ascher-Svanum H., Stensland M., Zhao Z., Kinon B.(2005) Acute weight gain,gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry , 5:3
45. Kao Y.C, Liu Y.P.(2010) Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. BMC Psychiatry. 10:63. 1-11
46. Emul M., Uğur M. (2006) Prodrom Şizofreni, Güncel Gelişmeler ve Sorunlar. Klinik psikofarmakoloji Bülteni. 16:252-262
47. Rabinowitz J., Werbeloff N., Caers I., ve ark. (2014) deeterminations of Antipsychotic Response in Schizophrenia. Implications for Practice and Future Clinical Trials. J Clin Psychiatry.75:308-316
48. Marques T.R., Levine S.Z., Reichenberg A., ve ark.(2014) How antipsychotics impact the different dimensions of Schizophrenia: A test of competing hypotheses. European Neuropychopharmacology (Article in press)
49. Frias A., Palma C., Nuria F., ve ark. (2014) Pychopathology ang quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: no evidence for a “schizo-obsessive” subtype. Comprehensive Psychiatry 55:1165-1173
50. Docherty N., Schunur M. (1988) Reference Performance and Pozitive and Negative Thought Disorder: A Follow-Up Study of Manics and Schizophrenics. Vol. 97(4), 437-442
20.

51. Docherty N.M., McCleery A., Divilbiss M., ve ark. (2013) Effect of Social Cognitive Impairment on Speech Disorder in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. Vol 39 no:3, 608-616
52. Bowie R.C., Harvey P.D. (2008) Communication abnormalities predict functional outcomes in chronic schizophrenia: Differential associations with social and adaptive functions. Schizophrenia Research. 103, 240-247.
53. Goldstein R.Z., Giovanetti T., Schullery M., ve ark. (2002) Neurocognitive Corrolates of Response to Treatment in Formal Thought Disorder in Patients with First-Episode Schizophrenia. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology Vol. 15, No. 2, 88-98
54. Ventura J., Nuechterlein K.H., Gren M.F., ve ark. (2004) The timing of negative symptom exacerbations in relationship to positive symptom exacerbations in the early course of schizophrenia. Schizophrenia Research. 69,333-342
55. Ahadieh S., Liu J., Banerjee A., ve ark. (2010) Model based meta-analysis of positive and negative syndrome scale in stable chronic schizophrenic patients for monotherapy and adjunct therapies. Doi:10.1016/j.schres.2010.02.749
56. Kozielska M., Reddy P.V., Johnson M., ve ark. (2013) Sensitivity of individual items of the PANSS and items subgroups to differentiate between placebo and drug treatment in schizophrenia. Schizophrenia Reserch. 146: 53-58
57. Yalınçetin B., Var L., Değirmencioğlu B., ve ark. (2012) The Association Between Thought-Language Disorder and Negative Symptoms in Schizophrenia. 3. SIRS meeting poster session.
58. Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J., ve ark. (2013) The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial. BMC Psychiatry, 13(320), 1-10
59. Schultz S.K., Miller D.D., oliver S.E., ve ark. (1997) The life course of schizophrenia: age and symptom dimensions. Schizophrenia Research .23: 15-23
60. Harvey P.D., Earle-Boyer E.A., Wieglus M.S. (1984) The Consistency of thought disorder in mania and schizophrenia: an assessment of acute psychotics. J. of Nerv. Ment. Dis. 172:(8), 458-463

61. Niznikiewicz A.M., Kubicki M., Mulert C., Condray R. (2013) Schizophrenia as a Disorder of Communication. Schizophrenia Reserch and Treatment. Volume 2013: 1-4
62. Agid O, Seeman P, Kapur S. (2006) The "delayed onset" of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. J Psychiatry Neurosci. Mar;31(2):93-100
63. Novick D., Haro J.M., hong J., ve ark (2012) Regional differences in treatment response and three year course of Schizophrenia across the world. Journal of psychiatric research. 46, 856-864
64. Schennach-Wolf R., Seemüller F.H., Mayr A., ve ark.(2010) An early improvment thereshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. The British Journal of Psychiatry. 196,460-466
65. Ruberg J.S., Chen L., Stauffer V., ve ark., (2011) Identification of early changes in specific symptoms thet predict longer-term response to atypical antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry 11:23
66. Hatta K., Ito H.(2014) Strategies for Early non-response to Antipsychotic Drugs in the treatment of Acute-phase Schizophrenia. Clinical Psychormacology and Neuroscience.; 12(1):1-7
67. MacDonald M.D., Eaton M.E., Dudman J.T., ve ark. (2005) Antipsychotic drugs elevate mRNA levels of presynaptic proteins in the frontal cortex of the rat. Biol Psychiatry. May 1;57(9): 1041-1051
68. Zai C.M.G., Zai C.C.H, Chowdhury N.I., ve ark.(2012) The role of brain-derived neurotropic factor (BDNF) gene variations in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological psychiatry 39, 96-101
69. Tan M.L., Dyck B.A., Gabriele J., ve ark (2014) Synapsin II gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of brain specimens from patients with schizophrenia and bipolar disorder: effect of lifetime intake of antipsychotic drugs. The pharmacogenomics Journal. 14,63-69
69. Horacek J., Bubenikova-Valeslova V., Kopecek M., ve ark. (2006) Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. CNS Drugs 20(5):389-409
70. Harrow M., Gren K.E., Sands J.R. ve ark. (2000) Thought Disorder in Schizophrenia and Mania: Impaired Context. Schizophrenia Bulletin, Vol. 26(4):879-891
71. Konradi C., Heckers S. (2001) Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. Biol. Psychiatry. 50(10): 729-742

8.EKLER

Ek - 1: Veri Kayıt Formu

ADI SOYAD: DOSYA NO:

CİNSİYET: 1. Erkek ( ) 2. Kadın ( ) TARİH:

YAŞ:

ADRES:

TELEFON1:

TELEFON2:

TELEFON3:

YAKININ ADRES VE TELEFONU:

EL DOMİNANSI: 1. sağ ( ) 2 sol ( ) 3. mikst ( )

MEDENİ DURUM:1- Evli ( ) 2- Bekar ( ) 3- Boşanmış ( ) 4. Dul ( )

MESLEK:

İŞ: Son 6 aydır 1. çalışıyor ( ) 2. çalışmıyor ( )

ÖĞRENİM DURUMU: 1- Okur yazar değil ( ) 2- İlköğretim ( ) 3- Lise ( ) 4- Yüksekokul ( )

Toplam eğitim yılı:… ( )..yıl

KİİNİK: 1. Pozitif Belirtiler:

2. Negatif Belirtiler:

3. Dezorganize davranış, konuşma

4. Ayırt edilemeyen belirtiler

SUİSİD: 1.Var ( ) 2.Yok ( )

OBSESYON/KOMPULSİYON: 1.Var ( ) 2.Yok ( )

PANİK ATAK: 1.Var ( ) 2.yok ( )

PANİK BOZUKLUK (DSM-IV) TANISI: 1.Var ( ) 2.Yok ( )

BAŞLANGIÇ YAŞI:

HASTALIK SÜRESİ:

TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN GEÇEN SÜRE: ( ) ay

(Hastalığın başlangıcından ilk ilacı alana dek geçen süre)

ALIŞKANLIKLAR: Sigara:……paket / gün / yıl

Alkol: 1. Abuse ( ) 2. bağımlılık ( ) 3. yok ( )

Esrar: 1.Var ( ) 2.Yok ( )

Diğer:

DAHA ÖNCE KULLANILAN İLAÇLAR VE YANIT: (son 6 ay)

1. Tipik ( )
2. Atipik ( )
3. Tipik+atipik ( )
4. atipik+atipik ( )
5. depo+atipik ( )
6. depo+tipik ( )

EKLEME TEDAVİSİ:

1. kombine antidepresan ( )
2. kombine mood stab. ( )
3. BDZ kull: ( )
4. Antikolinerjik kullanımı: ( )
5. Antidepresan+mood stab. ( )

EKT (SON 6 AY): 1. var ( ) 2.yok ( )

Tedaviye Direnç: 1.var ( ) 2.yok ( )

Tedaviye uyumu: 1: iyi ( ) 2: Orta ( ) 3: kötü ( )

Son 1 ay içinde alması kullandığı ilaç/alması gereken ilaç= % ...

AİLESEL ÖZELLİK: 1° akrabalarda şizofreni : 1.var ( ) 2. yok( )

1° akrabalarda diğer psikotik bozukluklar: 1. var ( ) 2. yok( )

TANI:1. Şizofreni: 1.Paranoid ( ) 2.Dezorganize ( ) 3. Katotonik ( ) 4.Rezidüel ( )

5. Ayırt edilmemiş ( ) 6.Basit ( )

2. Şizofreniform B ( )
3. Şizoaffektif B. ( )
4. Sanrısal B. ( )
5. Kısa Psikotik B ( )
6. Paylaşılmış Psikotik B. ( )
7. GTD'a bağlı Psikotik B ( )
8. BTA Psikotik B ( )

HASTANE YATIŞ SAYISI: ( )

ADLİ ÖYKÜ: 1.Var ( ) 2.yok: ( )

Kg:

Boy:

BMI:

Ek - 2: PANSS

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklük Duyguları							
P6 Şüphecilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İçeçekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

Ek - 3: Düşünce ve Dil Ölçeği'nin Yönergesi

Uygulamada konuşmayı başlatmak için Tematik Algı Testi (TAT) 'nden alınan resimler kullanılır. Kullanılan resimlerin standart TAT sıralaması şu şekildedir:

- 2 - çiftlik sahnesi
- 6GF - pipolu adam, küçük altıgen masanın yanındaki kadın
- 17GF - rıhtımın yanında köprüdeki kadın
- 13B - kulübe girişindeki genç çocuk
- 4 - uzaklara bakan bir adamın omzuna elini koymuş kadın
- 5 - salonun kapısını açan kadın
- 12BG - su ve kayığın bulunduğu ormanlık arazi
- 20 - sokak feneri direğine doğru eğilmiş insan figürü

DDÖ'de tanımlanan kategoriler şunlardır:

1- Düşünce Fakirleşmesi

a. Konuşmanın fakirleşmesi
b. Amacın zayıflaması
c. Düşüncelerin tekrarlanması (Perseverasyon)

2- Düşünce Dağınıklığı

a. Çözülme
b. Olağandışı kelime kullanımı
c. Olağandışı cümle yapısı
d. Olağandışı mantık
e. Çelinebilirlik

DDÖ Görüşmesi Uygulama Protokolü

Test materyali; arka yüzleri numaralanmış, sabit bir sırada bulunan 8 resimlik setten oluşur. Deneğe her resim için 1 dakika boyunca konuşması söylenir. Bir dakikalık serbest yanıt, deneğin söylediği sıra dışı veya idiosenkratik yanıtları açıklamasını içeren soruşturma evresi ile devam eder.

Uygulayıcı testi şu sözlerle başlatır:

"Size her defasında bir resim göstereceğim. Her resmi önünüze koyduğumda, sizden resmi bana mümkün olduğu kadar anlatmanızı isteyeceğim. Bana resimde ne gördüğünüzü ve ne olabileceğini anlatınız."

Daha sonra uygulayıcı ilk resmi deneğin önüne koyar ve şöyle der:

"İşte ilk resim. Lütfen bana resmi anlatınız."

Deneğe resme yanıt vermesi için 1 dakika süre tanınır. Denek spontan olarak durursa, deneğin devam etmesini cesaretlendirmek için yönlendirici olmayan uyarıda bulunulur.

"Başka bir şey var mı?"

"Daha fazla bir şey söyleyebilir misiniz?"

"Ne olduğunu düşünüyorsunuz?"

"Daha ayrıntılı bir tanım yapabilir misiniz?"

Gereken uyarı sayısı not edilir.

Uygulayıcı, serbest yanıt süresince deneğin verdiği sıra dışı veya idiyosenkratik yanıtlar gibi düşünce bozukluğu örneklerini kaydeder. Belli bir cevabın anormal olarak derecelendirilip derecelendirilmeyeceğine dair son yargı soruşturma aşamasından sonra yapılır. Uygulayıcı serbest yanıt evresinde olası anormallikleri kaydederken eşiğini düşük tutmalıdır.

1 dakikadan sonra uygulayıcı şöyle der:

"Teşekkür ederim. Şimdi size birkaç soru sormak istiyorum."

Daha sonra uygulayıcı deneğin yanıtlarının nedenlerine ilişkin kısa bir soruşturma yapar. Bu soruşturma tüm anlaşılmaz temaları, tüm alışılagelmedik veya idiyosenkratik cevapları içeren temaları kapsamalıdır. Uygulayıcı cevabın anormalliğini değerlendirmek için sorgulanan cevapları kullanır. Soruşturma sırasında ortaya konan düşünce bozukluğuna ilişkin ek örnekler bozukluğun geçerli tipi için puanlanır.

Uygulayıcı sonra ilk resmi kaldırır. Yukarıdaki işlem kalan 7 resim için şu giriş yönergesi kullanılarak tekrarlanır:

"Burada bir sonraki resim var. Lütfen bana resmi anlatınız."

Maddelerin Tanımlanması ve Derecelendirilmesi için Protokol

1- Düşünce Fakirleşmesi

a. Konuşmanın Fakirleşmesi

Bu madde konuşma miktarında azalmayı yansıtır. Resimlere verilen tepkiler, sorulara verilen yanıtlar kısadır ve ayrıntıdan yoksundur (Eğer sıfat, zarf veya niteliksel bilgi eksikliği varsa; konuşmanın fakirleşmesi puanına ek olarak amacın zayıflaması da 0.25 olarak puanlanabilir). DDÖ'nün diğer maddelerinden farklı olarak bu madde, her bir soru ya da uyarıya verilen yanıtın uzunluğuna ilişkin anormalliği ortaya koymak yerine, niceliksel bir değerlendirme gerektirir.

Her bir resme verilen genel cevap için 0, 0.25, 0.5, 0.75 ya da 1 şeklinde puan verilir.

0 Birey uzun duraklamalar olmaksızın 1 dakika boyunca konuşur. Dakikada en az 50 sözcük hızını başarır. 1 uyarıya kadar izin verilir.

0.25 1 dakikada konuşulan kelime sayısı 40 ile 49 arasındadır. Bir uyarı kabul edilebilir.

0.5 Cümleler kısadır. Konuşma akışını sağlayabilmek için bir veya daha fazla uyarı gerekir.

0.75 Birkaç kısa cümle veya cümlecikten sonra ilk uyarı gerekir ve uyarıların çoğuna tek bir cümle ya da daha azı ile cevap alınır.

1.0 Tek bir kısa cümleden sonra ilk uyarı gerekli olur ve tüm uyarılara kısa bir cümleyle cevap alınır ya da hiç cevap alınmaz.

b. Amacın Zayıflaması

Amacın zayıflaması, düşünce dürtüsünün kaybını yansıtır. Düşünceler olması gereken ayrıntılardan yoksundur. Bilgi vermeyen genellemeler kullanılır ve çok az bilgi içeren boş konuşmalar olur. Çok sayıda birbiriyle yarışan hedeften birine odaklanamama sorunu olan amacın istikrarsızlığından (çağrışım çözüklüğü gibi olgularda kendini gösterir) farklı bir durumdur. Aksine, amacın zayıflaması düşünce miktarında azalmayla ilişkilidir. Böylece

amacı zayıflamış kişinin konuşmasının başlıca özelliği, gerekli detayların olmaması ve/veya az bilgi içeren boş cümleciklerin aşırı kullanılmasıdır.

Normal konuşmada çok az bilgi taşıyan kalıplar bir dizi bilgilendirici kalıplar arasına serpiştirilmiştir. Bu durum, düşünceler sıralanırken konuşan ile dinleyici arasındaki iletişimin sürekliliğini sağlar. Boş cümleciklerin kullanımı ancak tüm konuşmanın büyük bir kısmını oluşturduğunda anormal olarak kabul edilir. Amacın zayıflamasına konuşma fakirliği (konuşma miktarının azalması) de eşlik edebilir ama bu gerekli değildir. Asıl önemli olan, konuşulan kelime sayısına oranla çok az bilginin aktarılmasıdır.

0 Normal:

Söylenenlerin çoğunluğu özgün bilgi taşır ve bazı niteliksel bilgi içerir.

0.25 Ayrıntılandırılmamış düşünceler:

Düşünceler normal gelişimden yoksundur. Konuşmada az sayıda sıfat, zarf veya değiştirici cümlecik kullanılır. Örneğin, kişi resmi tanımlarken bir seri cümleyle resmin içeriğini listeler: "burada ……. vardır.", ancak nesnelere ait hiçbir niteliği tanımlamaz. (Düzeltilen yanlış başlangıçları değerlendirmeyiniz.)

0.5 Genelleme:

Konuşma özgün değildir ve az bilgi içeren üstü kapalı genellemelerle karakterizedir. Örneğin kişi resmi tanımlarken, "bir şeyler oluyor" diyebilir; ancak ne olduğuna dair hiçbir fikir bildirmemektedir.

1.0 Boş konuşma:

Neredeyse bütün konuşma bilgi içermeyen kalıplardan oluşur ("biliyorsunuz", "durun/bir dakika" gibi). Denek açık bir amacı olmaksızın cümleye başlayabilir ve sonra cümleyi tamamlamayı başaramaz. Ancak, deneğin yanlış başlayıp, ardından cümleye yeniden başladığı ve açıklanacak düşünceyi açıkça ortaya koyduğu durumları dışlayınız.

c. Düşüncelerin Tekrarlanması (Perseverasyon)

Düşüncelerin veya temaların anlamsız biçimde tekrarı. Tekrarların gösterilen resme bağlı uyarıdan bağımsız olarak geliştiği anlara ağırlık veriniz.

Tekrarın bir dayanağı olup olmadığına karar vermek gereklidir. Örneğin, aşağıdaki koşullarda düşüncelerin ya da sözcüklerin tekrarı genellikle düşünce perseverasyonu olarak puanlanmaz:

1- hemen ardından düzeltilen yanlış başlamaların tekrarı (kekemeliği değerlendirmeyin)

2- vurgulamak amacı ile kasıtlı yapılan tekrar

3- yeni materyalin eklenmesi ile oluşan düşüncelerin tekrarı

4- bilinçli özetleme

5- görüşmecinin uyarısı düşünceye itiraz gibi yorumlanarak kişi tarafından aynı düşüncenin tekrar edilmesi.

0.25 Basit Tekrar:

Resme cevap verirken daha önce açıklanan düşüncenin tekrarı. Daha önceden açıklanmış bir düşünce ayrıntılandırılıyorsa bunu saymayınız. Örneğin aşağıdaki durum tekrar sayılamaz. "Adam tarlayı sürüyor. Adam tarlayı düz arıklarla sürüyor." Ayrıca, uyarı sonrası daha fazla bilgi vermek için bilinçli olarak fikrin tekrarlaması durumlarını da dışlayınız. Örnek, "daha önce söylediğim gibi."

0.5 Desteksiz Tekrar:

Resmin (ya da önceki herhangi bir resmin) bir bölümüne ilişkin daha önceden dile getirilen özgün bir düşüncenin resmin başka bir bölümüne ya da parçasına yeterli bir gerekçe olmadan uygulanması. Ancak, bu yanlış uygulama resimdeki kanıtla çelişmez. Örneğin 1. resimde, "kitabı tutan kız hamile" denmesi; her ne kadar bu iddiayı destekleyecek ya da yadsıyacak kanıt olmasa da (mantıklı bir gözlemle "ağaca dayanan kadın hamile").

1.0 Karşıt tekrar:

Resmin bir bölümüyle (veya daha önceki resimle) bağlantılı olarak önceden açıklanmış bir düşünce, resimde görülene zıt olmasına veya resimle ilgili olmamasına rağmen tekrarlanır.

Örneğin 3. resme karşılık verirken "kadın ata biniyor" denmesi açıkça görüldüğü gibi 1. resimden türetilmiş bir fikrin tekrarı ("adam ata biniyor").

2- Düşünce Dağınıklığı

a. Çözülme

Düşünceler arası bağlantı çok azdır veya yoktur ya da düşünce akışına konu dışı düşünceler girer. Çözülme, spontan konuşma akışı sırasında ortaya çıkabilir (Andreasen tarafından raydan çıkma olarak adlandırılmıştır) veya sorulara uygunsuz veya teğetsel cevaplar vermek şeklinde görülebilir (Andreasen tarafından teğetsellik/teğet geçme olarak adlandırılmıştır).

0.25 Rastgele Yorumlar

Bağlantıları çok az olan veya bağlantısız düşüncelerin doluşması; ancak denek hızla orijinal düşünce akışına döner. Saplantının dış bir uyaran tarafından oluşması durumundaki dikkat dağılmasını dahil etmeyiniz.

0.5 Sapma

Denek, yavaş biçimde konunun dışına sürüklenerek resimle ilgisi olmayan maddeleri konuşmaya başlar. Gerekirse, uygulamacı deneği resme dönmesi konusunda uyarmalıdır. Uyarıdan sonra sapmanın tekrarlaması ayrı bir sapma olarak derecelenmelidir.

0.75 Mantıksal Olmayan Bağlantılar

Denek, aralarında yeterli mantıksal bağlantı olmaksızın bir düşünceden diğerine atlar; ancak düşünceler arasında bazı bağlantılar fark edilebilir. Uyaklı (klang) çağrışımlar bu maddenin örneği olarak kabul edilir.

1.0 İlgisiz Yanıtlar

Resimle cevaplar arasında fark edilebilir bir bağlantı yoktur. Karşıt tekrarlar olarak değerlendirilmesi gereken bir önceki resme ait düşünce tekrarlarını dışlayın.

b. Olağandışı Kelime Kullanımı

Kelimelerin kullanımı alışılagelmedik biçimdedir veya uydurulmuştur. Tek bir resme cevap verirken bir kelime bir kereden daha çok sayıda kullanılmışsa sadece ilk kullanımı derecelendiriniz. Ancak uygunsuz kelime tekrar tekrar kullanıldığında, düşünce tekrarları olarak değerlendirmeyi göz önüne alınız.

0.25 Olağandışı Kelime Kullanımı

Sıradan kelimeler konu dışında kullanılır veya daha sık kullanılan ve anlamı daha net ortaya koyan kelime yerine daha ender kullanılan bir kelime seçilir.

0.5 *Özel Terminoloji*

Gerçek bir kelimenin geleneksel anlamı dışında kullanımı ya da kelimelerin geleneksel olmayan bir şekilde eklenip bir araya getirilmesi ve yeni bir sözcük oluşturulması.

Örneğin, "elayakkabı" (eldiven anlamında). Kabul gören argo veya konuşma diline ait ifadeleri dışlayınız.

1.0 Neolojizm

Deneğin yarattığı yanlış kelimeler. Yanlış söyleyişleri dışlayın.

c. Olağandışı Cümle Yapısı

Cümlelerin yapısı alışılmadıktır. Anlamı ayırt etmeyi zorlaştıran cümle yapılarının olağandışılığına daha büyük bir ağırlık verilmelidir. Düşük eğitime bağlanabilecek dilbilgisi yanlışlıkları ile oluşturulan cümleler olağandışı olarak derecelendirilmemelidir.

0.25 Çok resmi veya ukalaca ifadeler

0.50 Cümlelerin tuhaf yapısı

1.0 Anlaşılmaz Cümleler

Cümlelerin uygunsuz bir şekilde yan yana gelmiş parçalardan meydana gelmiş olması nedeniyle anlam taşımaması. Sözcük salatası.

d. Olağandışı Mantık (Mantıksal Olmayan Nedenselleştirme)

Yetersiz kanıtlara veya hatalı mantığa dayanarak sonuçlara ulaşmak. Bir ifadenin olağandışı bir mantığı yansıttığına, sorgulama evresinden sonra karar verilmelidir. Araştırıcı, serbest yanıt evresindeki tüm alışılagelmedik cevapları not etmeli ve bu düşüncelere dayanarak bir sorgulama yürütmelidir. Akla yatkın spekülasyonlara (tahminlere) izin veriniz. (Örneğin 3. resimde köprü üstündeki kadının depresif olduğu spekülasyonu akla uygundur.) Eğer uygun

olmayan bir ifade sadece tekrara dayanıyorsa olağandışı mantık olarak derecelendirilmez. Bununla birlikte, eğer bir denek bir tekrar durumu için akla uygun olmayan bir açıklama veriyorsa tekrar ve olağandışı mantığın ikisi birden kaydedilmelidir.

0.25 Doğrulanmamış Sonuçlar

Denek çok az bir kanıta dayanarak kesin bir iddiada bulunur. Örnek, 1. resimde "çiftçiye zarar veren şiddetli bir kuraklık mevcuttur". Deneğin düşüncesinin bir spekülasyon olduğunu kabul ettiği durumları dışlayınız.

0.5 Mantığa Sığmayan Usa Vurma

Herhangi bir mantıksal temeli olmaksızın veya yanlış mantıksal çıkarsamalara dayanarak denek bir sonuca ulaşır.

1.0 Karşıtlık

Sonuçlar kanıtlarla çelişir.

e. Çelinebilirlik

Dış bir uyarandan kaynaklanan konu dışı fikirlerin zihne doluşması. Çelinebilirliğin kesin olduğu tüm durumlar 1.0 puandır.

Şekil : DDÖ uygulamasında kullanılan TAT resim seti



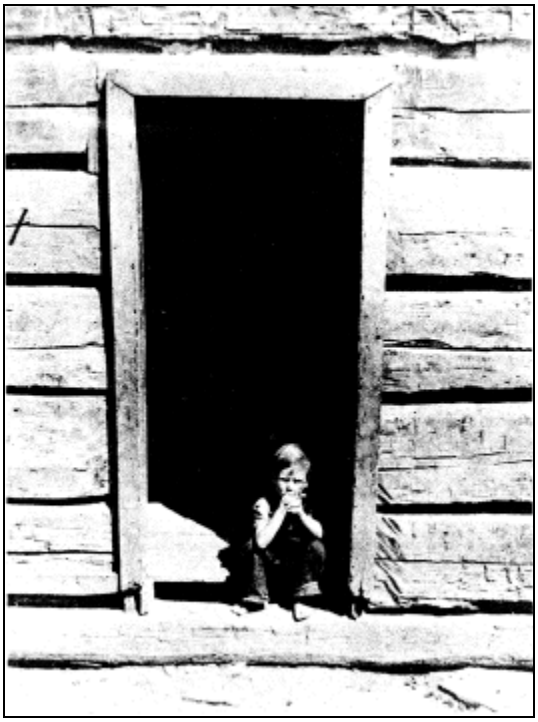
1) Resim 2



2) Resim 6GF



3) Resim 17GF



4) Resim 13B



5) Resim 4



7) Resim 12BG



6) Resim 5



8) Resim 20

Ek - 4: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

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

0. Yok
1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var
3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

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

0. Yok
1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
3. Şiddetli: Israrlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

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

0. Yok
1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor
2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında
3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

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

0. Yok
1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatlı bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

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

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

0. Yok: Depresyon yok
1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

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

0. Yok: Erken uyanma yok

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

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

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

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan "Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?" sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok
1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.

KAR BİLGİLERİ	**Karar No:2012/06-14**	**Tarih: 23.02.2012**
	Prof.Dr.Köksal ALPTEKİN'in sorumlusu Dr.Levent VAR'ın yürütücüsü olduğu **"Şizofrenide Antipsikotik İlaçların Düşünce-Dil Bozukluğu Üzerine Etkisi"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	