T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Şizofreni ve Duygudurum Bozukluklu Hastaların Çocuklarında Nörobilişsel Endofenotipler

Dr. Erdem DEVECİ

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Erol OZAN

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2010

İÇİNDEKİLER

Onay	VII
Teşekkür	VIII
Özet	IX
Abstract	XI
Şekiller Dizini	XIII
Tablolar Dizini	XIV
1.Giriş Ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Birinci Bölüm- Şizofreni ve Duygudurum Bozukluklarında Endofenotip Yaklaşımı	3
2.1.1. Endofenotip Kavramı	3
2.1.2. Şizofrenide Endofenotip Adayları	6
2.1.2.1. Elektro Fizyolojik İncelemeyle Belirlenen Endofenotip Adayları	6
2.1.2.1.a. Kapı Denetimi (Gating) ya da Filtre Etme Yetisindeki Bozukluk	6
2.1.2.1.b. Önuyarı İnhibisyonu (Prepulse İnhibition) Testinde, İrkilme Yanıtında Beklenen Azalmanın Olmaması	7
2.1.2.1.c. Gözün Düzgün İzleme Hareketlerinde Bozukluk	7
2.1.2.1.d. P300 Dalgası Genliğinde Bozukluk	8
2.1.2.2. Yapısal Endofenotip Adayları	9
2.1.2.3. Silik Nörolojik Bulgular	11
2.1.2.4. Nöropsikolojik Testlerle Belirlenen Endofenotip Adayları	13
2.1.3. Duygudurum Bozukluklarında Endofenotip Adayları	14
2. 1.3.1. Döngüsel Ritimler Ve Uyku Yoksunluğu	14
2. 1.3.2. Kolinerjik Duyarlılık	14
2. 1.3.3. P300 Ölçümleri	15

2.1.3.4. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri ve Diğer Yapısal Endofenotipler 15
2.1.3.5. Serotonerjik Mekanizmalar 16
2.1.3.6. Gözün Düzgün İzleme Hareketlerinde Bozukluk 17
2.1.3.7. Nöropsikolojik Testlerle Belirlenen Endofenotip Adayları 17
2.2. İkinci Bölüm- Şizofreni ve Duygudurum Bozukluklarında Bilişsel İşlevler 18
2.2.1. Şizofrenide Bilişsel İşlevler: Kliniği, Nöroanatomisi, Fizyopatolojisi, Prognoz ve Tedavisi 18
2.2.1.1. Şizofrenide Bilişsel Alanlar 18
2.2.1.1.a. Bilgi İşlemleme ve Dikkat 19
2.2.1.1.b. Sözel Öğrenme ve Bellek 19
2.2.1.1.c. Yürütücü İşlevler 20
2.2.1.1.d. Çalışma Belleği (Working Memory) 21
2.2.1.1.e. Dil İşlevleri 22
2.2.1.1.f. Sosyal Bilişsel İşlevler 22
2.2.1.2. Bilişsel İşlev Bozuklukları İle İlişkili Nörokimyasal Düzenekler 23
2.2.1.2.a. Dopamin 23
2.2.1.2.b. Kolinerjik Sistem 24
2.2.1.2.c. Glutamaterjik sistem 24
2.2.1.2.d. Noradrenerjik Sistem 25
2.2.1.2.e. Serotoninerjik Sistem 25
2.2.1.3. Şizofrenide Bilişsel Bozukluğun Nöroanatomisi 26
2.2.1.4. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarının Gidişi 31
2.2.1.5. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi 31
2.2.1.6. Şizofrenide Bilişsel İşlevler Ve Genler 31
2.2.1.7. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarında Antipsikotik İlaç Tedavisinin Yeri 32

2.2.1.8. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarında Yeni Tedaviler 34
2.2.2. Duygudurum Bozukluklarında Bilişsel İşlevler 35
2.2.2.1. Duygudurum Bozukluklarında Bilişsel Alanlar 35
2.2.2.1.a. Bellek 35
2.2.2.1.b. Yürütücü İşlevler 35
2.2.2.1.c. Dikkat 35
2.2.2.1.d. Psikomotor Hız 36
2.2.2.2. Bipolar Bozuklukta Tedavinin Bilişsel Belirtilerle İlişkisi 36
2.3. Üçüncü Bölüm- Şizofreni ve Duygudurum Bozuklukları İçin Yüksek Risk Grubunda Bilişsel İşlevler 38
2.3.1. Şizofreni İçin Yüksek Risk Grubunda Bilişsel İşlevler 38
2.3.1.a. Genel Zekâ 38
2.3.1.b. Dikkat 38
2.3.1.c. Sözel Öğrenme ve Bellek 40
2.3.1.d. Çalışma belleği 41
2.3.1.e. Yürütücü işlevler 41
2.3.2. Bipolar Bozukluk Yüksek Risk Grubunda Bilişsel İşlevler 42
2.3.2.a. Zekâ 42
2.3.2.b. Dikkat 42
2.3.2.c. Bellek 43
2.3.2.d. Frontal Yürütücü İşlevler 43
2.3.2.e. Sözel Akıcılık 43
2.3.2.f. Motor Fonksiyonlar 44
3.Yöntem ve Gereçler 45
3.1. Denekler 45
3.1.1. Olguların Seçim Ölçütleri 45
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler 47
3.2.1. Sosyodemografik veri formu 47
3.2.2. Kent EGY ve Porteus Labirentleri Zekâ Testleri 47
3.2.3. Nörobilişsel Testler 47

3.2.3.a. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi 47
3.2.3.b. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi 49
3.2.3.c. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi 50
3.2.3.d. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) 50
3.2.3.e. İz SürmeTesti (Trail Making Test) 51
3.2.3.f. Stroop Renk Kelime Testi 51
3.2.3.g. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi 54
3.2.3.h. Sürekli Performans Testi (SPT) - T.O.V.A Test 60
3.3. Test Uygulanan Ortam 63
3.4. İstatiksel Analiz 63
4. Bulgular 64
4.1. Sosyodemografik Veriler 64
4.2. Klinik Özellikler 66
4.2.1. Zekâ 66
4.2.2. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları 69
4.2.2.a. Kayıt Belleği Puanları (1–5 arası okumalar) 69
4.2.2.b. Erken ve Geç Hatırlama Puanları (6.-7. okumalar) 71
4.2.2.c. Tanıma Alt Testi Puanları 72
4.2.3. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları 74
4.2.4. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları 76
4.2.5. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puanları 77
4.2.6. İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puanları 78
4.2.7. Stroop Renk Kelime Testi Puanları 79
4.2.8. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları 82
4.2.9. Sürekli Performans Testi (TOVA Testi) Puanları 85
4.2.9.a. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puanları 85
4.2.9.b. Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (TOVA2) Puanları 86
4.2.9.c. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3) Puanları 88
4.2.9.d. Atlama (Omission) Sayısı (TOVA 4) Puanları 89

4.2.9.e. Atlama (Omission) Yüzdesi (TOVA 5) Puanları 90
4.2.9.f. Hatalı Basma (Comission) Sayısı (TOVA6) Puanları 92
4.2.9.g. Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (TOVA7) Puanları 93
4.2.9.h. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 8) Puanları 95
4.2.9.i. Hatalı Basma Latansı Ortalaması (TOVA 9) Puanları 96
4.2.9.j. Çoklu Cevap Sayısı (TOVA 10) Puanları 98
4.2.9.k. D Prime (TOVA 11) Puanları 99
4.2.9.l. Hatalı Basma Sonrası Yanıt Latansı (TOVA 12) Puanları 100
5. Tartışma 102
5.1. Grupların Sosyodemografik Veriler ve Zekâ Yönünden Benzerliği 102
5.2. Zekâ Ortalamaları 102
5.3. Dikkat 103
5.4. Bellek 107
5.5. Yürütücü (Executive) Fonksiyonlar 110
5.6. Sözel Akıcılık 114
5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları 115
6. Sonuç ve Öneriler 116
Kaynaklar 118
Ekler

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 25.03.2009 tarih ve 20/2 sayılı kurul kararı ile kabul edilen "Şizofreni ve Duygudurum Bozukluklu Hastaların Çocuklarında Nörobilişsel Endofenotipler" başlıklı tez çalışma başvurumuzun etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 17.04.2009 tarih ve 3 sayılı oturum 91 nolu kararı ile onaylanmış ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 28.04.2009 tarih ve 3 sayılı oturum 33 nolu Kurul Kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Engin bilgileri ile bizlere rehberlik eden değerli hocalarım Prof.Dr. İsmet Kırpınar ve Prof.Dr. Nazan Aydın'a ve tez danışmanım olan hocam Yrd. Doç.Dr. Erol Ozan'a, ayrıca Yrd. Doç.Dr. Elif Oral ve Yrd. Doç.Dr. Tülin Fidan'a, nöropsikolojik testlerin uygulanmasında özveri ile çalışan sevgili arkadaşım Psk. Utku Karahan'a, tezimin istatistik değerlendirmelerinin yapılmasında destek olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç.Dr. Ercüment Beyhun'a ve tez çalışmama katılmayı kabul eden hastalara ve gönüllülere…

Yalnızca tezim sırasında değil her zaman güler yüzü, sevgisi ve desteğini yanımda hissettiğim ve varlığından güç aldığım sevgili eşim Hicret'e, aileme ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeli ile ümit ve neşe kaynağım kızım Zümra'ma,

Çok teşekkürler…

ÖZET

Yapılan genetik çalışmalarda şizofreni ve bipolar affektif bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiş birçok aday gen ve kromozom bölgesi tanımlanmıştır. Ancak saptanan aday gen ve kromozom bölgeleri, çoklu genlerle kalıtılan ve çok etkenli hastalıklar olan şizofreni ve bipolar affektif bozukluğun etyopatogenezini açıklama yeterliliğinden yoksundur. Bunun nedeni güncel tanı sınıflandırma sistemleri ile yapılan fenotip tanımlamalarının, şizofreninin ve bipolar bozukluğun genetik mekanizmalarını ya da biyolojik etiyolojilerini değerlendirebilecek ölçümlere dayanmamasıdır.

Bu çalışmada nörobilişsel fonksiyonların endofenotip olup olamayacağının belirlenmesi amacıyla, şizofreni ve bipolar bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında dikkat, bellek, sözel akıcılık, yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevler nörobilişsel testlerle değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu çocukları ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni ve bipolar I bozukluk tanısı konmuş otuzar hasta ebeveyn çocuğu ve sağlıklı ebeveynlerin otuz dokuz sağlıklı çocuğu katılmıştır. Yaş ve cinsiyetlerine göre eşleştirilmiş olan her üç gruba dikkat, bellek, sözel akıcılık ve yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere hazırlanmış nöropsikolojik batarya ve IQ testi uygulanmıştır. Analizlerde her üç grup birbirleriyle sosyodemografik özellikler, zekâ ve nörobilişsel performans açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda; şizofreni hastası ebeveynlerin çocuklarının bölünmüş dikkat, dikkatin yoğunlaştırılması, dikkat hızı, çalışma belleği (anlık bellek), yakın bellek, öğrenme, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık açısından kontrol grubuna göre daha kötü performans sergiledikleri saptanmıştır. Bipolar affektif bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında ise, dikkatin yoğunlaştırılmasının ve dikkatte seçiciliğin, çalışma belleği (anlık bellek), yakın bellek ve öğrenme işlevlerinin kontrol grubuna göre daha kötü performans ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Saptadığımız farklılıkların endofenotip olup olamayacaklarının tespiti için çocukların hastalık belirtilerinin ortaya çıktığı ortalama yaş olan 20 li yaşların sonuna kadar takip edilmesi ve bilişsel işlevlerde ortaya çıkabilecek değişimlerin monitorize edilmesi ayrıca mevcut bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili genotiplerin belirlenmesini amaçlayan çalışmaların yapılması gereklidir. Çalışmamız bu konuda yapılacak ileri araştırmalar için ışık tutucu niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Bipolar Affektif Bozukluk, Nörobilişsel işlevler, Endofenotip

ABSTRACT

In genetic studies, many candidate genetic and chromosomal loci associated with schizophrenia and bipolar affective disorder have been described. Nevertheless, the candidate genetic and chromosomal loci described are far away from detecting the mutations playing role in the etio-pathogenesis of schizophrenia and bipolar disorder which are multigenic and multifactorial disorders. The cause for this is that the phenotype definitions made with the contemporary diagnostic classification systems do not stem from the evaluations compotent for evaluating the genetic mechanisms or the biological etiologies of schizophrenia and bipolar disorder.

In this study, the cognitive functions such as; attention, memory, verbal fluency and executive functions of the children of the patients with schizophrenia and bipolar disorder are evaluated by neuro-cognitive tests. These children were then compared with healthy control children in order to find out whether the neuro-cognitive functions might be considered as candidate endophenotypes or not.

İn this study, thirty children of patients diagnosed with schizophrenia and thirty children of patients diagnosed with bipolar I disorder according to DSM-IV-TR criteria and thirtynine healthy control children were recruited. Neuropsychologic test battery suitable for evaluating attention, memory, verbal fluency and executive functions and IQ test were administered to all the three groups which were matched for age and gender. The groups were compared for socio-demographic features, IQ and neurocognitive performance.

The result of our study showed that; in comparison with the healthy controls; the children of the patients with schizophrenia showed poor performance on the tasks about divided attention, focused attention, attention speed, working memory, short-time memory, learning, executive functions and verbal fluency. The children of the patients with bipolar I disorder showed poor performance on the tasks about focused attention, selective attention, working memory, short-time memory and learning.

We suggest that; in order to find out whether these differences may be defined as candidate endophenotypes or not, the children of the patients should be followed up until the end of their twenties where the symtoms of schizophrenia and bipolar disorder are expected to occur. Also, the probable alterations in the cognitive functionality which may occur after the onset of the symptoms of the disorder constituting the diagnostic criteria should be monitorized and genetic studies aiming to determine the genotypes associated with the defined cognitive functional disturbances should be carried out. Our study lights the way for further investigations.

Key words: Schizophrenia, Bipolar Affective Disorder,Neurocognitive Functions, Endophenotype

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Şizofreni Hastalarında Gri Madde Kaybı Miktarı	10
Şekil 2. Prefrontal Kortex	27
Şekil 3. Limbik Sistem	28
Şekil 4. WCST-Cv4 Testi, İlk Kartın Verildiği Ekran	56
Şekil 5. WCST-Cv4 Testi, İlk Yanıtın Değerlendirildiği Ekran	56
Şekil 6. Tova Testi, Ekranda Beliren Uyaranlar	60
Şekil 7. Grupların Zekâ Dilimlerine Göre Dağılım Grafikleri	68
Şekil 8. Rey Testi Hatırlama Sayıları Grafikleri	72
Şekil 9. Rey Tanıma Alt Testi Puan Grafikleri	74
Şekil 10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puan Grafiği	75
Şekil 11. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puan Grafiği	76
Şekil 12. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puan Grafiği	77
Şekil 13. İz Sürme Testi (Trail Making Test) Puan Grafiği	78
Şekil 14. Bölümlere (B) Göre Stroop Testi Puan Grafikleri	81
Şekil 15. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafikleri	84
Şekil 16. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (Tova1) Puan Grafiği	86
Şekil 17. Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (Tova2) Puan Grafiği	87
Şekil 18. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (Tova3) Puan Grafiği	88
Şekil 19. Atlama (Omission) Sayısı (Tova 4) Puan Grafiği	90
Şekil 20. Atlama (Omission) Yüzdesi (Tova 5) Puan Grafiği	91
Şekil 21. Hatalı Basma (Comission) Sayısı (Tova6) Puan Grafiği	93
Şekil 22. Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (Tova7) Puan Grafiği	94
Şekil 23. Tepki Süresi Ortalaması (Tova 8) Puan Grafiği	96
Şekil 24. Comission Latansı Ortalaması (Tova 9) Puan Grafiği	97
Şekil 25. Çoklu Cevap Sayısı (Tova 10) Puan Grafiği	98
Şekil 26. D Prime (Tova 11) Puan Grafiği	99
Şekil 27. Hatalı Basma Sonrası Yanıt Latansı Puan Grafiği	101

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği	53
Tablo 2. Çocukların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı–1	65
Tablo 3. Çocukların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı–2	66
Tablo 4. Çocukların IQ ortalamaları	66
Tablo 5. Çocukların Zekâ Dilimleri Yönünden Dağılımı	67
Tablo 6. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları	70
Tablo 7. Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları	71
Tablo 8. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları	73
Tablo 9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları:	75
Tablo 10. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları	76
Tablo 11. Sayı Menzili Testi *(Digit Span Test)* Puanları	77
Tablo 12. İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puanları	78
Tablo 13. Stroop Testi Puanları	79
Tablo 14. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları	83
Tablo 15. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puanları	85
Tablo 16. Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (Tova2) Puanları	87
Tablo 17. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (Tova3) Puanları	88
Tablo 18. Atlama (Omission) Sayısı (Tova 4) Puanları	89
Tablo 19. Atlama (Omission) Yüzdesi (Tova 5) Puanları	91
Tablo 20. Hatalı Basma (Comission) Sayısı (Tova6) Puanları	92
Tablo 21. Hatalı Basma (Comission) Yüzdesi (Tova7) Puanları	94
Tablo 22. Tepki Süresi Ortalaması (Tova 8) Puanları	95
Tablo 23. Comission Latansı Ortalaması (Tova 9) Puanları	97
Tablo 24. Çoklu Cevap Sayısı (Tova 10) Puanları	98
Tablo 25. D Prime (Tova 11) Puanları	99
Tablo 26. Hatalı Basma Sonrası Yanıt Latansı (TOVA 12) Puanları	100

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günlük psikiyatri uygulamalarında karşılaşılan birçok bozukluk gibi bipolar bozukluk ve şizofreni'nin etiyopatogenezinin aydınlatılmasında da moleküler ve genetik çalışmaların büyük önemi bulunmaktadır. Uzun yıllardan bu yana sürdürülen bu çalışmalar tıbbın diğer disiplinlerinde olduğundan daha yavaş ilerleyebilmekte ve daha büyük zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bunun temel nedeni psikiyatrik bozuklukların görünümlerinin (fenotip) bazı yönlerden diğer hastalıklardan önemli farklılıklar göstermesidir. Bu farklılıklar psikiyatrik bozukluklardaki belirti örüntülerinin bozuklukları birbirinden net sınırlarla ayırmaya engel olacak biçimde birbirleriyle örtüşebilmesi, tanı ölçütlerini ortaya koyan DSM ve ICD gibi sistemlerin zaman içinde değişimler göstermesi, tanı ölçütlerini nicelik ya da nitelik anlamında nesnel olarak ölçebilecek araçların olmaması ya da yetersiz oluşu, hastalığın başlama yaşının sabit ve kesinlikten uzak oluşu şeklinde sıralanabilir. Genetik ve moleküler çalışmaların temelinde ise, hastalığın var ya da yok şeklinde net tanımlanması, yokluğuna hükmedilen hastalık ya da fenotipin ileride de olmayacağından emin olunması gereksinimi vardır. Bunun dışında psikiyatrik hastalıkların birçoğunda aynı gen tarafından birçok fenotip kalıtılabilmekte ya da birçok gen aynı fenotipin kalıtılmasında rol alabilmektedir. Birçok durumda ise hastalıklar büyük oranda genetik yapı ile çevresel etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik ve moleküler tıp ile psikiyatri arasındaki bu yöntemsel uyuşmazlığın aşılması bağlamında yapılan çalışma ve tartışmalarda endofenotip yaklaşımı gündeme gelmektedir.[1]

Çalışmamızda endofenotip kavramı ve şizofreni ve bipolar affektif bozuklukta endofenotipler geniş olarak açıklanmış ve nörobilişsel fonksiyonların endofenotip olup olamayacağının belirlenmesi amacıyla, şizofreni ve bipolar bozukluklu ebeveynlerin psikiyatrik tanı almamış çocuklarında bilişsel işlevlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızın ana hipotezi, şizofreni ve bipolar bozukluğun hastalarda ortaya çıkardığı bilişsel bozukluğun genetik olarak hastalıktan bağımsız biçimde aktarıldığı ve hastalarla genetik bağı bulunan ve psikiyatrik tanı almamış çocuklarında da bilişsel işlev bozukluğunun var olduğu şeklindedir.

Hipotezimizi test etmek amacıyla, literatürdeki araştırmalara sıklıkla konu olan bilişsel parametreler gözden geçirilmiş, bu parametreleri değerlendirmek amacıyla sık kullanılan bilişsel testlerden oluşturduğumuz bir batarya ile hasta ve kontrol grubu çocuklar değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

1. BÖLÜM:

2.1. ŞİZOFRENİ VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA ENDOFENOTİP YAKLAŞIMI

2.1.1 Endofenotip Kavramı

Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, klinik olarak hastalığın belirti ya da bulgularına doğrudan yol açmayan ve hastalığın genetik yüklülüğünü taşıyan bireyleri taşımayanlardan farklı kılan özelliklere endofenotip denmektedir.[2]

Endofenotip yaklaşımının gerekçesi moleküler biyolojiden köken almaktadır. Bu yaklaşıma göre eğer bir hastalık ile ilişkili farklı genetik anormallikler bulunuyorsa, her bir genetik anormallik özgül bir protein değişikliğine yol açacak ve bu durum da farklı işlevsel bozukluklara neden olacaktır. Dolayısıyla bir endofenotip hücresel düzeyde oluşan özgül bir fizyolojik işlev bozukluğuna işaret etmektedir ve örneğin şizofreninin moleküler temelinin araştırılmasında büyük avantajlar sağlayacaktır.[3, 4]

Endofenotip kavramı ilk kez 1972 yılında Gottesman ve Shields tarafından şizofreni ile ilgili genetik kuramlarını özetlerken, bir biyokimyasal test ya da mikroskobik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (*internal phenotypes*) olarak tanımlanmıştır. Otörler, endofenotiplerin genlerden

hastalığın klinik olarak net tanımlanmış belirti ya da bulguları arasındaki yelpazede ara özellikler olabileceğini öne sürmüşlerdir. "Ara fenotipler", "biyolojik gösterge", "eşik altı özellik" gibi terimler de endofenotip kavramı yerine kullanılmaktadır.[1]

Bazı diğer tıbbi hastalıklarda, bu yaklaşım kullanılarak belli genler ya da kromozom bölgeleri belirlenmiştir. Örneğin juvenil myoklonik epilepside, hastalığın görülmediği bireylerde eşik altı bir özellik olarak EEG değişiklikleri kullanıldığında 6. kromozoma, yine kalıtım kalıbı belirlenemeyen idiopatik hemokromatoziste, serum ferritin yoğunluğu kullanılarak HLA- A lokusuna bağlantı gösterilmiştir. Yine endofenotip yaklaşımı kalp hastalıkları ya da diabetes mellitus ile ilgili genetik çalışmalarda sıkça uygulanmaktadır.[5]

Endofenotiplerin Temel Özellikleri:

Psikiyatrik bozukluklarda endofenotip belirleme konusunda bazı ölçütler belirlenmiştir. Bir biyolojik fenotipin endofenotip olabilmesi için;

1) toplumdaki dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı
2) genetik kalıtımla aktarılabiliyor olmalı
3) genetik soylar içinde hastalık ile birlikte aktarılmalı
4) saptanabilirliği hastalığın belirtilerinden ya da aktif olup olmamasından bağımsız olmalı
5) hastayla genetik soy bağı olan ve hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek sıklıkta bulunmalıdır.[6]

Yukarıda sayılan temel özelliklerin yanı sıra hastalığın belirti ya da bulgularının ortaya çıkmasından önce de var olması, süreklilik göstermesi ve ölçülebilir olması da endofenotiplerin özellikleri olarak kabul edilmiştir.[7] Biyokimyasal, endokrin, nörofizyolojik, nöroanotomik ya da nörobilişsel özellikler endofenotip olabilirler.

Bir endofenotipin tek bir genin etkisini yansıtması beklenir. Ancak şizofreni başta olmak üzere psikotik hastalıklarda günümüze kadar öne sürülen aday endofenotiplerin hepsi farklı moleküler bozukluklar ve bununla eşleştirilebilecek birden fazla genle ilişkili bulunmuştur.[8] Kuşkusuz, olası bir endofenotipin sadece genetik etkiyi yansıtmayabileceği ve çevresel etkenlerin de etkisinin olabileceği yadsınmaz bir gerçektir. Endofenotipik özelliklerin biyolojisi doğumda başlamakta ve ölçümün yapılacağı yaşa kadar çeşitli gelişimsel faktörler, kafa travmaları, tedaviler vb. etkenler ile farklı görünümler alabilmektedir. Ancak yine de endofenotiplerin genetik karmaşıklığı, hastalığın kendisine göre daha azdır.

Genetik çalışmalarda kullanılacak endofenotipin belirlenmesi için, öncelikle süreklilik gösteren, ölçülebilir biyolojik göstergelerin belirlenmesi gerekmektedir.[9] Bir sonraki adım ise bu göstergelerin, genetik risk taşıyan ancak hasta olmayan aile bireylerinde normal popülâsyona göre daha sık saptandığını kanıtlamaktır. Araştırılan özelliğin aday endofenotip olduğu ancak bu şekilde öne sürülebilir ve hastalığa neden olabilecek genetik bir mutasyonla ilişkisi kurulabilir.

Bu aşamadan sonra aday endofenotipi kodlayan genler genetik yöntemlerle belirlenebilecektir. Endofenotip yaklaşımında hasta olan ya da olmayan tüm aile üyelerinin değerlendirilmesi gerekir.[9]

Takip eden bölümlerde şizofreni ve bipolar bozukluk için önerilen çeşitli aday endofenotipler anlatılmıştır. Bipolar bozukluk için bildirilen aday endofenotipler şizofreniye göre daha az sayıdadır ve daha az tutarlı sonuçlar içermektedir bu nedenle ileri çalışmalara gerek vardır.

2.1.2 Şizofrenide Endofenotip Adayları

Şizofrenide sıklıkla beyinde duyu organlarından gelen ya da beynin yüksek kortikal sahalarından köken alan girdilerin *(input)* işlenmesi *(processing)* sürecindeki bozukluklarla ilişkili olabilecek ve kabaca işlevsel (nörofizyolojik ve nöropsikolojik) ve yapısal değişiklikler olarak sınıflandırılabilecek endofenotip adayları üzerinde durulmaktadır.

2.1.2.1 Elektro Fizyolojik İncelemeyle Belirlenen Endofenotip Adayları

2.1.2.1.a. Kapı Denetimi *(Gating)* ya da Filtre Etme Yetisindeki Bozukluk:

Duyusal kapılama *(Gating)*; beyni aşırı duyusal bilgi ile yüklenmekten koruma amacıyla, tekrarlayan, bilgi değeri az olan, önemsiz uyaranlara ait bilginin filtrelenerek çok az bir kısmının yüksek merkezlere geçişine izin verilmesidir.[10]

Duyusal motor kapı denetimi mekanizmasını incelemek için tekrarlayan işitsel uyaranlar sonrasında, bir kortikal uyarılmış potansiyel olan P50 dalgası değerlendirilmekte ve normal bireylerde bu potansiyelde % 80 baskılanma saptanmaktadır. P50 baskılanmasının şizofrenide, şizofrenlerin hasta olmayan akrabalarında ve ayrıca şizotipal bireylerde azaldığı ve P50 testindeki bozukluğun bir şizofreniye yatkınlık göstergesi olabileceği düşünülmektedir.[11,12,13]

Şizofrenide kapı denetimi (gating) ya da filtre etme yetisindeki bozukluğun, duyusal olarak aşırı bir uyarılma haline ve dikkatte dağınıklığa neden olduğu düşünülmektedir. Kapılama bozukluğu nedeniyle şizofreni

hastalarının duyusal bilgi ile aşırı yüklendikleri ve bunun bilişsel organizasyon ve düzende bozulmaya neden olduğu öne sürülmüştür. Önemsiz uyaranların kapılanamaması, önemli uyaranlara yeterli dikkatin yönlendirilememesine, böylece dikkat süreçlerinde bozukluğa neden olabilir. Ayrıca, şizofreni hastalarındaki sosyal çekilmenin, bu hastalardaki aşırı duyusal yüklenme sonucu gelişebilecek bilişsel organizasyon ve düzende bozulmadan korunmak için ortaya çıktığı varsayımı öne sürülmektedir.[10,14]

Temporal lob ve hipokampüste, duyusal motor kapı denetiminin kolinerjik mekanizmalarla ilgili olduğu ve P50 dalgasındaki baskılanmamanın, şizofrenide ve akrabalarda nikotinik uyarıyla düzeldiği gösterilmiştir.[15] P50 testindeki bozukluğun 15. kromozomda, nikotinik kolinerjik reseptörün alfa (α) 7 alt ünitesini kodlayan gene çok yakın bir bölgeye bağlantısı gösterilmiştir.[16]

2.1.2.1.b. Önuyarı İnhibisyonu *(Prepulse İnhibition)* Testinde, İrkilme Yanıtında Beklenen Azalmanın Olmaması:

Sağlıklı bireylerde yüksek bir ses ya da parlak bir ışık gibi güçlü bir uyarının (pulse) öncesinde daha zayıf bir uyarı (prepulse) verildiğinde, şiddetli uyarıya verilen irkilme yanıtında refleks bir azalma olur. Şizofrenide ise zayıf uyaranın güçlü uyarana verilen tepkimeyi sağlıklı bireylerde olduğu kadar azaltamadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.[17] Önuyarı inhibisyonundaki bu değişiklik şizofreni patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı için, bu aday endofenotiple ilgili ileri çalışmaların yapılması gerektiği savunulmaktadır.[8]

2.1.2.1.c. Gözün Düzgün İzleme Hareketlerinde Bozukluk

Birçok çalışmada, şizofrenide gözün düzgün izleme hareketlerinde bozukluk bildirilmiştir.[18] Düzgün takip etme ile ilgili sistem yavaşça hareket

etmekte olan bir nesnenin görüntüsünü sürdürebilmek için gözün ve hedef nesnenin hızını eşleştirebilmeyi sağlar. Şizofreni'de görülen ve hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olduğu öne sürülen bozukluk, yavaş izleme ve yavaş izlemeyi giderebilmek için ortaya çıkan sarkaç hareketlerin artmasıdır.[6,19] Nikotinik uyarım ile P50 kapı denetimi bozukluğuna benzer şekilde göz hareketleri bozukluğunun da düzeltilebilmesi, her ikisinin de hipokampüs düzeyinde, inhibitör ara nöronların nikotinik kolinerjik reseptörler tarafından uyarılamamasına bağlı ortak bir mekanizmadan kaynaklandığını düşündürmektedir.[20]

2.1.2.1.d. P300 Dalgası Genliğinde Bozukluk

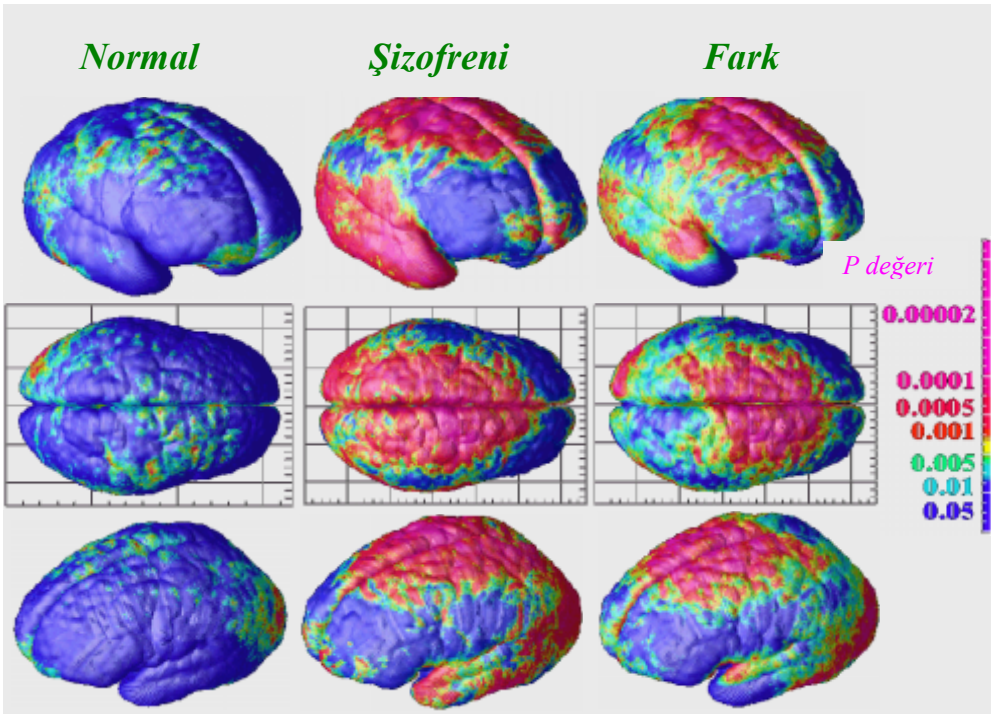
P300 bileşeni, ilk olarak 1965 yılında keşfedilen bir olaya ilişkin beyin potansiyelidir. Şizofrenide işitsel P300 genliğinin düştüğünün gösterilmesi ve bu bulgunun birçok çalışma ile doğrulanması, P300 genliğindeki azalmanın şizofreninin biyolojik bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. [21] İşitsel "şaşırtmalı uyaran düzeneği" (oddball paradigm) sırasında saptanan P300 dalgası genliğinde düşüklük de şizofreni hastalarında dikkat ve bilgi işleme bozukluğunu gösteren, bir olaya bağlı potansiyel değişikliğidir.[22] Şaşırtmalı uyaran düzeneğinde biri diğerinden daha seyrek gelen iki uyaran rastlantısal olarak uygulanır. Sık gelen uyaranlara "standart", seyrek gelen uyaranlara ise "deviant" uyaran denir. Denekten seyrek gelen uyaranları sayması veya bu uyaranlara karşı motor bir yanıt vermesi istendiğinde görevle ilgili olan bu uyaranlara (hedef) karşılık, standart uyaranlarla elde edilmeyen P300 yanıtları oluşur. P300, hedef uyarandan yaklaşık 300 ms sonra tepe noktasına ulaşan, pariyetal ve santral alanlarda maksimum genliğe sahip, pozitif bir potansiyeldir.[23] P300 oluşumuna birçok nöral kaynak katılır. Özellikle temporo-pariyetal bağlantı bölgesi, P300 bileşeninin önemli bir kaynağıdır. Bu bölgeyi ilgilendiren lezyonlarda P300 genliğinde azalma olduğu gösterilmiştir.[24]

P300 anlık bellek ve dikkatin yönlendirilmesi süreçlerinin altında yatan nöral aktivitenin bir ölçümüdür. P300'ün genliği göreve yönlendirilen dikkat düzeyi ve bu işlev ile ilgili nöral yoğunluk ile ilişkili iken, P300 latansı uyaranın dikkate değerliliğinin belirlenmesinin hızını yansıtır.[23]

P300 genliğindeki azalmanın şizofreninin bir yatkınlık (trait) özelliği olduğu ve hastalığa genetik yatkınlığı yansıttığı ayrıca klinik durumdaki değişmeden etkilendiği belirtilmektedir. P300 genliğindeki azalmanın, tedavi ile belirtileri azalan veya büyük oranda iyileşen hastalarda, ilk atak hastalarda ve şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında bulunması, bu bulgunun şizofreninin bir yatkınlık göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Şizofreni hastalarının akrabalarında ve şizotipal bireylerde de aynı bulgular saptandığı için P300 dalgası ölçümlerinin aday bir endofenotip olarak kullanılabileceği söylenmektedir. Ancak başka nöropsikiyatrik hastalıklarda da saptanması, tanısal özgüllüğünün olmadığını göstermektedir.[25,26]

2.1.2.2. Yapısal Endofenotip Adayları

Şizofreni hastalarında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan, genel olarak gri cevher, hipokampus ya da temporal lob, üst temporal girus hacimlerinde azalma ya da prefrontal korteks anormallikleri, genetik çalışmalarda kullanılabilecek yapısal endofenotiplerdir.[27] Şizofreni'de tüm beyin gri cevher hacminin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.[28] Gri madde kaybı beynin farklı bölgelerinde farklı yoğunlukta gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar kaybın temporal ve frontal loblarda daha yoğun olduğunu göstermektedir. Gri madde kaybının görülme sıklıklarına göre beyin bölgeleri farklı renklerle Şekil 1 de gösterilmiştir.[29] Akrabalarda bu alanda yapılan az sayıda çalışmada ise tutarsız sonuçlar elde edilmiştir.[30, 31]



Şekil1. Şizofreni Hastalarında Gri Madde Kaybı Miktarı (Thompson ve ark.2000) den değiştirilerek alınmıştır (*Beyin bölgeleri kontrollere göre farkın istatistikî anlamlılık düzeylerine (p) göre farklı renklerle gösterilmiştir*)

Temporal lob anormallikleri, özellikle amigdalo-hipokampal hacimde azalma, şizofreni hastalarında, ikiz kardeşlerinde ve psikotik hastaların birinci derece akrabalarında saptanan bir bulgudur.[32,33,34]

Üst temporal girusun özellikle ön ve arka bölümünde hacim azalması da şizofreniye özgü bir bulgu olabilir.[35] Şizotipal hastalarda üst temporal girus gri cevherde hacim azalması saptayan çalışmalar, bu yapısal bozukluğun da şizofreni yelpazesi için bir aday endofenotip olabileceğini düşündürmektedir.[36]

Yine yapısal frontal lob anormallikleri ve gri cevher hacminde azalma, şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde gösterilmiştir.[30,37] Yine şizofreni

hastalarında ve akrabalarda talamus hacminde ve şeklinde değişiklikler saptanmıştır. Psikotik hastalarda ve birinci derece akrabalarında serebellum gri cevher hacminde azalma bildirilmiştir.[38,39]

Genel olarak yapısal endofenotip adayları, hasta olmayan akrabalarda ve yüksek risk gruplarında hastalık başlamadan önce de saptandığı için, ilaç ve hastalık etkisinden bağımsız olma ölçütlerini karşılamaktadırlar. Ancak yine de şizofreniye özgül olmayabilecek bu bozukluklarla ilgili tutarlı sonuçların artması beklenmelidir.[39]

2.1.2.3 Silik Nörolojik Bulgular

Silik nörolojik bulgular Merkezi Sinir Sistemi' nin özgül bir bölgesi ile ilişkili olmayan nörolojik muayene bulgularıdır. Bu belirtiler vücudun bir yarısındaki belirgin derecede asimetrik motor ya da duyusal kayıp, dizartri, refleks artışı ya da azalması, pupil değişiklikleri ya da görme alanı bozuklukları olabilir. Bazı durumlarda patognomonik belirtilere göre daha önemsiz, süreklilik göstermeyen, altta yatan herhangi bir patoloji ile ilişkili olmayan belirtiler bulunabilir. Bu belirtiler, diğerleri gibi şiddetli olmadıkları için silik *("soft")* nörolojik belirtiler olarak adlandırılmıştır. Silik nörolojik bulgular, beyinde özgül bir bölgeye yerleşim göstermez ve özgül bir nörolojik bozukluğa işaret etmez. Ancak bir bütün olarak ele alındıklarında bir organik patolojinin varlığını düşündürürler.[40]

Silik nörolojik bulgular çeşitlilik göstermekle birlikte genel olarak dört ana sınıfta incelenmekte ve belli birkaç beyin işlev alanında toplanmaktadırlar:

1) Duyusal bütünleşme *(entegrasyon)*
2) Motor koordinasyon
3) Karmaşık motor hareketlerin sıralanması

Silik nörolojik bulgularla ilgili alt işlev alanlarından ilki "entegratif duyusal işlev alanı"dır. Klinikte iki taraflı sönme *(extinction)* ya da yüz-el testi, işitme ve görme işlevlerinin birleştirildiği odyo-vizüel testler, agrafestezi ve astereognozi testleri ile muayene edilmektedir.[41] Şizofreni hastalarında bu alanda işlev bozukluğu hemen tüm çalışmalarda gösterilmiştir. Duyusal entegrasyondaki sorun paryetal lob işlev bozukluğu ile ilgili gibi gözükmektedir.

İkinci işlev bozukluğu "motor koordinasyon" alanındadır. Genel koordinasyon, hareketle artan *(intentional)* tremor, denge ve duruş, parmak-başparmak oppozisyonu, parmak-burun, ritm vurma ve disdiadokokinezi testleri ile muayene edilebilir. Bu alandaki bozukluk serebelluma işaret etmektedir ancak işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları, bu hareketler sırasında duyusal-motor korteks ve suplementer motor alanın etkinliğinin de işe karıştığını göstermektedir.

Üçüncü alan ise "karmaşık motor hareketlerin sıralanması"dır. Bu işlevlerin değerlendirilmesinde Luria tarafından tanımlanmış olan el konumunu değiştirme hareketleri kullanılmaktadır. Yumruk-halka, yumruk-el kenarı-avuç içi ve Oszeretski testlerinde hastalar hareketleri taklit etmekte belirgin güçlük çekmekte, bir pozisyonda takılıp kalmakta ve pozisyonlar arasında seri geçişler yapamamaktadırlar. Bu alandaki sorunun, frontal lob ve bazal gangliyayı birleştiren devredeki bozukluk ile ilgili olduğu öne sürülmektedir.[40]

Şizofreniye en çok özgül gibi görünen alt sınıf motor koordinasyon bozukluğudur. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalarda şizofreniyi kesin olarak diğer psikiyatrik bozukluklardan, örneğin duygudurum bozukluklarından ayırt edebilen bir silik nörolojik bulgu alt sınıfı saptanmamıştır.[42]

Üç işlevsel alanın kabaca parietal lob, serebellum ve frontal lobla ilişkili olduğu şeklinde yapılan ayırım oldukça basitleştirilmiş bir açıklamadır. Sinir sisteminde bu bölgelerin uzantılarını *(projection)* ilgilendiren herhangi bir beyin alanındaki bozukluğun da sözü edilen işlevleri etkiliyor olabileceği öne sürülmektedir.[43]

Silik nörolojik bulgular antipsikotik ilaç etkilerinden ve hastalığın klinik durumundan bağımsız olup yüksek risk çalışmalarında hastalık başlamadan önce de görülebilmektedirler.[44,45] Şizofreni hastalarının akrabalarında ve ikiz kardeşlerinde yaygın olan bu bulgular, şizofreniye genetik yatkınlıkla ilişkili olabilir.[46,47] Ayrıca, akrabalardaki bozukluk düzeyini, hastalar ve normal kontroller arasında ya da hastalar için saptanan eşik değerin altında bulan çalışmalar da vardır.[48,49]

Silik nörolojik bulgular, sadece şizofreniye özgül belirtiler değildir. Normal sağlıklı bireylerde düşük oranda görülebileceği gibi, bipolar bozukluk başta olmak üzere duygudurum bozuklukları, obsesif kompülsif bozukluk, kişilik bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarda da normal kontrollerden daha fazla silik nörolojik bulgu görülmektedir. Öte yandan şizofreni hastalarında yaygınlığı diğer psikiyatrik bozukluklardan daha yüksektir.[43, 50]

2.1.2.4 Nöropsikolojik Testlerle Belirlenen Endofenotip Adayları

Şizofreni hastalarında nöropsikolojik testlerle belirlenen endofenotip adayları tezimizin ana konusu olması nedeniyle ileride ayrı bir başlık altında incelenecektir.

2.1.3. Duygudurum Bozukluklarında Endofenotip Adayları

Depresyon ve manide iştah, libido, uyku-uyanıklık döngüsü ve psikomotor etkinlikteki değişikliklerin tek bir genin etkisi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.[26] Birçok çalışmada bipolar bozukluk ile ilişkili olası biyolojik göstergeler tanımlanmakla birlikte önerilen aday endofenotipler gerekli ölçütleri karşılamamaktadır. Aşağıda başlıcalarına değinilmiştir:

2.1.3.1. Döngüsel Ritimler ve Uyku Yoksunluğu

Duygudurum bozukluklarında hastaların önemli bir kısmında döngüsel fizyolojinin bozulduğuna ilişkin bilgiler vardır.[26] Uyku-uyanıklık döngüsünün farmakolojik ya da fizyolojik olarak değiştirilmesi, hastalık nöbetlerini ve bipolar bozukluktaki döngüselliği etkileyebilmektedir.[51] Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili bozukluğun bir endofenotip adayı olabileceği önerilmektedir. Ancak ileri çalışmalarla bunun hastalığın durumsal bir özelliği değil, yatkınlık göstergesi olduğunun saptanması gerekmektedir.[26]

2.1.3.2. Kolinerjik Duyarlılık

Bipolar bozukluk etiyolojisinde, bazı kolinerjik ilaçların maniyi düzeltmesi ve depresyona yol açması ile ilgili gözlemlere dayanarak kolinerjik-adrenerjik denge bozukluğu olduğu öne sürülmüştür.[52] Bipolar bozukluk ve unipolar depresif bozukluğu olan hastalarla yapılan bazı çalışmalarda, kolinerjik agonistlerle REM latansının kısaldığı gösterilmiştir.[53] Bipolar bozukluğu olan hastaların akrabalarında da aynı bulgu saptanmıştır. Bu özelliğin durumdan bağımsız olduğunu gösteren ve göstermeyen çalışmalar vardır.[53,54] Kolinerjik uyarıya duyarlılığın bir endofenotiptik gösterge olarak geçerliği ileri araştırmalarla sınanmalıdır.

2. 1.3.3. P300 Ölçümleri

Dikkat ve bilişsel süreçlerin etkinlik ve hızını yansıttığı düşünülen P300 dalgası genliği ve latansı şizofrenide olduğu gibi duygudurum bozukluklarında da çalışılmıştır. Latansın uzaması daha tutarlı olarak saptanabilmişken, genlik azalması çoğu çalışmada gösterilememiştir.[55] Yalnızca psikotik duygudurum bozukluklarında saptanabilen genlik azalmasının duygudurum bozukluğuna temel olan bir süreçle değil, genel olarak psikozla ilgili olduğu düşünülmektedir.[56,57]

Bipolar bozuklukda saptanan P300 latans uzamasının hastalık patofizyolojisindeki rolü net değildir. Bu bulgu ile nöropsikolojik ve beyin görüntüleme çalışmalarında saptanan değişiklikler arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir.[26] Ayrıca, çalışmaların çoğu atak sırasında yapıldığı için bu bulguların, ilaçtan ve durumdan bağımsız olduğu söylenemez. Pierson ve arkadaşları (2000) bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında hem latans uzaması hem de genlikte azalma göstermişlerdir.[58] Yine de, bipolar bozukluğa özgü olmaması nedeniyle bu bulgunun yatkınlık göstergesi olarak geçerliği, ileri çalışmalarla sınanmalıdır.

2.1.3.4. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri ve Diğer Yapısal Endofenotipler

Bipolar bozuklukda MRG ile saptanan beyaz cevher hiperintensitelerinin kontrollere göre artmış olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.[59] T2 kesitlerinde çevre dokuya göre sinyal şiddetinde artma saptanan bu küçük alanlar, yaşlanma ya da serebrovasküler bozukluklarla ilgili olabilir.[60] Etiyolojisinde astrogliyozis, demiyelinizasyon, akson kaybı, küçük beyin kistleri, enfarktlar ya da nekroz olabileceği öne sürülmüştür.[59] Ancak bipolar bozuklukda patofizyoloji ile ilişkisi bilinmemektedir.[61] Hastalığın

erken evrelerinde, hatta ergen bipolarlarda dahi görülebildiği bildirilmiştir.[62,63] Bu bulgunun bipolar bozuklukda beyinde görülen hücre kaybı ya da atrofi ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.[26] Akrabalarda, daha çok gri cevher lezyonları olmak üzere, hiperintensitelerin yaygın olduğunu gösteren bir tek çalışma vardır.[64] Endofenotip sayılabilmesi için, etiyoloji ile ilişkisinin netleştirilmesi ve yeni akraba çalışılmalarının yapılması gereklidir.

Bipolar bozuklukda saptanan ventrikül hacminde artış ve beyincik atrofisi gibi yapısal bulguların da tedavi ve hastalık durumundan bağımsız olmadığı düşünülmektedir.[61] Bu bulgular da bipolar bozukluğa özgü olmayıp psikoz yatkınlığı ile ilgili olabilir.[31]

2.1.3.5. Serotonerjik Mekanizmalar

Akut triptofan tüketilmesi *(acute tryptophan depletion)*, beyin serotonin (5HT) düzeyindeki azalmanın duyguduruma etkisini araştırmak için kullanılan bir yöntemdir.[65] Yatkın bireylerde beyin 5HT düzeylerinin belli bir eşik değerin altına düşürülmesi, geçici olarak depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bipolar bozuklukda yapılan akut triptofan tüketilmesi çalışmalarında tutarsız sonuçlar olmakla birlikte risk taşıyan bireylerin akut triptofan tüketilmesinin bu etkisine daha duyarlı olduğu öne sürülmektedir.[66] Akrabalarda yapılan çalışmalarda bu varsayımı destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar bildirilmiştir.[67]

Serotonerjik devrelerin özellikle öğrenme ve bellek gibi bilişsel süreçlerle ilişkili olduğu varsayımından yola çıkarak bipolar bozuklukda görülebilen bilişsel bozuklukların akut triptofan tüketilmesinden etkilenebileceği öne sürülmektedir.[68,69] Birinci derece akrabalarda akut triptofan tüketilmesi sonrası planlama ve bellek yetilerinde bozulma saptanması, serotoninin aracılık ettiği bilişsel bozukluğun bir biyolojik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.[70]

Benzer şekilde akrabalarda gösterilen serotonin taşıyıcısının işlevindeki azalmanın bir aday endofenotip olabileceği öne sürülmüştür.[2] Nitekim bağlantı *(linkage)* çalışmalarında serotonin taşıyıcısını kodlayan gen polimorfizminin, bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[71]

2.1.3.6. Gözün Düzgün İzleme Hareketlerinde Bozukluk

Şizofrenide olduğu gibi bipolar bozukluk ve unipolar depresif bozuklukda da gözün düzgün izleme hareketlerinde bozukluğun saptanması, bu endofenotip adayının şizofreni için özgül olmadığını düşündürmektedir. Yeni bir çalışmada, bu göstergenin şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları ve akrabalardan oluşan bir örneklemde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır.[72,73,74]

2.1.3.7. Nöropsikolojik Testlerle Belirlenen Endofenotip Adayları

Bipolar affektif bozukluklu hastalarda nöropsikolojik testlerle belirlenen endofenotip adayları tezimizin ana konusu olması nedeniyle ileride ayrı bir başlık altında incelenecektir.

2. BÖLÜM:

2.2.ŞİZOFRENİ VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.2.1. Şizofrenide Bilişsel İşlevler: Kliniği, Nöroanatomisi, Fizyopatolojisi, Prognoz ve Tedavisi

2.2.1.1. Şizofrenide Bilişsel Alanlar:

Şizofreninin belirli bazı bilişsel alanları etkileyen bir bozukluk mu, yoksa birçok bilişsel alanı yaygın biçimde etkileyen bir bozukluk mu olduğu uzun süredir tartışılan bir konudur.[75]

Şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal-motor işlemleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal çalışma belleği, sözel akıcılık şeklindedir.[75,76,77] Şizofrenide tüm bu bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluk söz konusudur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüleri içine alan bir etkilenmeyi gösteriyor olabilir.[77] Hem bilişsel hem de görüntüleme yöntemleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle prefrontal korteks, talamus ve serebellumun şizofreni hastalarında etkilenen bölgeler oldukları gösterilmiştir. Buradan hareketle şizofrenide bu beyin yapılarını içeren döngülerde bilgi akışının durduğuna vurgu yapılmış ve şizofrenide 'bilişsel dismetri' kavramı ortaya atılmıştır.[77] Bilişsel dismetri kavramı şizofrenide hem motor hem de bilişsel işlevlerde etkilenmeyi tanımlar.

2.2.1.1.a. Bilgi İşlemleme ve Dikkat

Dikkat bozuklukları, şizofreninin ilk tanımlandığı yıllardan beri sık vurgulanan bir bulgudur. Dikkat, diğer bilişsel işlevler için de sınırlayıcı olabileceği için önemli bir bilişsel alandır.

Şizofrenide vijilans bilişsel alanlar içinde en çok çalışılan alanlardan birisidir. Vijilans, hedef olan ve hedef olmayan uyaranı ayırt ederken dikkati odaklama ve sürdürebilme işlevi olarak tanımlanabilir. Vijilans bozukluğu şizofreni araştırmalarında sık bildirilen bir bulgudur. Vijilans bozukluğu sosyal problem çözme ve sosyal yetilerin kazanılması ile de ilişkili olması nedeniyle önemlidir.[78] Vijilans bozukluğunun şizofreniye özgü olduğu, şizofrenide ataklar sırasında ve ataklar yatıştıktan sonra da belirginken örneğin bipolar bozuklukta daha çok ataklar sırasında ortaya çıktığı bazı araştırmacılarca öne sürülmüştür.[79]

2.2.1.1.b. Sözel Öğrenme ve Bellek

Sözel öğrenme ve bellek işlevleri şizofrenide en sık etkilenen bilişsel alanlardan birisidir. Bellek; bireyin karşılaştığı bir olay ya da deneyime ait bilgiyi kaydettiği, depoladığı ve geri çağırdığı karmaşık bir sistemdir. Bellek işlevlerinin temporal ve hipokampal bölgelerin işlevleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Prefrontal korteks ise özellikle belleğin geri çağırma işlevi ile ilişkilidir. Sözel öğrenme ve belleğin ayrıntılı muayenesi için bireyin kısa bir öykü ya da sözcük listesini birkaç kez okuyarak yeni bilgiyi öğrenebilme kapasitesi incelenir. Ardından herhangi bir ipucu vermeden bu sözcükleri bir süre sonra kendiliğinden hatırlaması yani gecikmiş hatırlama kapasitesi ve daha sonra değişik ipuçları verilerek anımsama kapasitesi ölçülür. Şizofreni hastalarının öğrenme sırasında özellikle uygun öğrenme stratejilerini kullanamadıkları görülmektedir. Anlamsal bağlantılar kurarak bilgiyi geri

çağırabildikleri ya da ipucu verilerek daha kolay hatırladıkları, ancak iradi hatırlama stratejileri üretemedikleri görülmüştür.

Yetmiş araştırmanın gözden geçirildiği bir meta-analiz çalışmasında, şizofreni tanısı almış olan hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bellek işlevlerinde anlamlı derecede bozukluk olduğu bildirilmiştir.[80] Şizofreni hastaları bellek işlevlerinde sağlıklı bireylerden 1 standart sapmadan daha fazla oranda düşük performans göstermektedirler. Bu meta-analiz çalışması, şizofreni hastalarında görülen bellek bozukluğunun çeşitli bellek testleri ile gösterilebileceğini, belleğin değişik safhalarında ortaya çıkabileceğini ve değişik uyaranlara (sözel ve sözel olmayan gibi) ait bellek bozukluklarını içerebileceğini göstermiştir. Bellek işlevlerindeki bu bozulma yaş, tedavi ve pozitif belirtilerden bağımsız ancak negatif belirtilerle ilişkili görünmektedir.[80]

Sözel öğrenme ve bellekteki bozukluklar da sosyal ve mesleki işlevselliğin önemli belirleyicileridirler. Sözel öğrenme ve bellekteki bozuklukla günlük aktiviteler ve problem çözme yetisi arasında yakın ilişki bulunmaktadır.[81]

2.2.1.1.c. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler şizofrenide sık etkilenen diğer bir bilişsel alandır. Yürütücü işlevler kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme, problem çözebilme ve bilişsel esneklik gösterebilme yetisini gösterir. Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevler bozulur. Yürütücü işlevler aynı zamanda çalışma belleği ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerin koordinasyonunu da sağlar. Wisconsin kart eşleme testi (*wisconsin card sorting test- WKET ya da WCST*), Stroop, sözel akıcılık ve iz sürme b testi bu amaçla en sık kullanılan testler arasındadır. WKET bilişsel esneklik ve bir

ölçüde çalışma belleği kapasitesini değerlendiren bir testtir. En sık bildirilen WKET puanları tamamlanan kategori sayısı (kaç değişik kurala göre gerekli yanıt sayısının tamamlandığı) ve perseverasyon sayısıdır (yanıt kuralının değişmiş olmasına karşın, deneğin önceki kurala göre verdiği yanıtlar). Stroop testi seçici dikkati değerlendiren bir testtir ve bazı puanları, özellikle interferans puanı, frontal loblarla ilgili bir yeti olan baskın yanıtın bastırılma başarısını değerlendirir. İz sürme B testinde, olgudan bir rakamından alfabenin ilk harfine gitmesi buradan ikinci sayıya sonra ikinci harfe gitmesi ve bu şekilde devam etmesi istenir. Yürütücü işlev bozukluklarının hastaların sosyal ilişkileri, toplumsal becerileri ve mesleksel işlevsellikleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.[78]

2.2.1.1.d. Çalışma Belleği *(Working Memory)*

Bilgiyi saklama ve işlemleyebilme yetisi çalışma belleği olarak bilinmektedir. Bilişsel işlev süreçlerinin hiyerarşik sıralamasında seçici dikkat ve vijilanstan sonra çalışma belleği gelmektedir. Bilgi daha ileri bir işlem için kullanılmak üzere böyle bir depolama sisteminde kısa süreli tutulur, bu nedenle *anlık bellek* olarak da tanımlanır. Şizofrenide çalışma belleğindeki bozukluklar sık görülür. İşlem belleğinin değerlendirilmesinde verilen ikinci bir teste ait görevi yerine getirirken (sayı saymak gibi) asıl teste ait bilginin (harf dizileri, şekiller gibi) zihinde kısa süreli saklanma kapasitesi anahtardır. Eğer ikinci verilen test asıl testi engelliyorsa çalışma belleğinin etkilendiğini gösterir.[82]

Şizofreni hastalarında hem görsel ve uzamsal hem de sözel çalışma belleği bozuklukları gösterilmiştir.[82] Bazı çalışmalarda bulunan ilişkinin gücü oldukça düşük olmasına rağmen, çalışma belleğindeki bozukluklar hem pozitif hem negatif belirtilerle ilişkili olabilir. Çalışma belleğinin özellikle mesleksel işlevsellikle ilişkisi gösterilmiştir.[83] Çalışma belleğindeki bozukluklar genel bilgi işlemleme sürecindeki sorunların bir göstergesi olarak şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar içinde en önemli alanlardan birisidir.

2.2.1.1.e. Dil İşlevleri

Şizofrenide en sık incelenen bilişsel alanlardan birisi de dil işlevleridir. Bu alanda en çok kullanılan testler de sözel akıcılık testleridir. Bu testlerde denekten verilen bir harfle olabildiğince çok kelime üretmesi ya da hayvan ya da meyve gibi bir gruba ait tüm sözcükleri sayması istenir. Şizofreni hastalarında bu testlerde ılımlı ya da orta düzeyde bozukluk saptanır.[84] Afazi testlerinde ya da adlandırma testlerinde sorun saptanmaz.

Hastaların sözel bilgiyi saklamalarında ya da gerektiğinde bu bilgiye ulaşmak için uygun strateji kullanamamaları ile ilgili olarak sözel akıcılık işlevleri bozulur. Bu yönüyle sözel akıcılık testleri yürütücü işlevlerin de bir göstergesidir. Sözel akıcılıktaki bozukluklar hastaların iletişimlerini ve dolayısıyla kişiler arası ilişkilerini ve toplumsal becerilerini etkilemektedir.[81]

2.2.1.1.f. Sosyal Bilişsel İşlevler

Bu kavram son yıllarda daha fazla çalışılmıştır, ancak diğer nörobilişsel işlevlere oranla daha az gelişmiş bir alandır. Bu kavram kişinin çevresini, çevresindeki diğer insanların düşünce ve davranışlarını nasıl algıladığını araştırır. Sosyal bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kişinin bir yandan kendi duygusal tepkilerini değerlendirirken bir yandan da diğer kişilerin duygusal tepkilerine göre algılama, yorumlama ve tepki verme yetisi ölçülür.[84] Ancak uygulanan bu testlerin sağlıklı gönüllülerde geçerliliğini gösteren çalışmaların yetersizliği bu alandaki çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını da sınırlamaktadır.

Yüz ifadelerini ya da ses tonlarına dayanarak duyguları tanıyabilmeyi ölçen testler bu alanda en sık kullanılan testlerdir. Şizofreni hastalarında bu testlerde görülen bozuklukların dikkat ve sözel bellek gibi nörobilişsel testlerle

ilişkisi gösterilmiştir.[85] Sosyal bilişsel işlevlerin nörobilişsel işlevler ve psikososyal işlevsellikle ilişkisi önemli inceleme alanlarıdır.

2.2.1.2. Bilişsel İşlev Bozuklukları ile İlişkili Nörokimyasal Düzenekler

Bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynayan nörokimyasal düzenekler son yıllarda merak uyandıran diğer bir araştırma alanıdır. Hem laboratuar çalışmaları hem de klinik çalışmalarla bu düzenekler aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu bölümde özellikle ilaçların etkileri göz önünde bulundurularak, olası nörokimyasal düzenekler gözden geçirilecektir.

2.2.1.2.a. Dopamin

Bilişsel işlevler için prefrontal kortekste optimum düzeyde dopamin aktivitesi olması gerekmektedir. Hayvan deneylerinde klozapin, ziprasidon ve olanzapinle prefrontal kortekste dopamin artışı gözlenirken, haloperidolle böyle bir artış olmadığı gözlenmiştir. Bu ikinci kuşak antipsikotik ilaçların birinci kuşak antipsikotik ilaçlara üstünlüğünü açıklayabilecek önemli noktalardan birisi olabilir.[75]

Önemli bir bilişsel işlev olan işlemsel öğrenmede *(procedural learning)* bazal nukleuslar anahtar rol oynamaktadır. İşlemsel öğrenme tekrar ederek öğrenmeyi tanımlamaktadır. Tekrarlayan ölçümlerde aynı testler uygulandığında zaman içinde deneklerin bilişsel testleri öğrenmesi olasıdır. İkinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkilerinin işlemsel öğrenme ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin bazal nukleusların etkilendiği Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi bozukluklarda işlemsel öğrenme bozulur. Aynı şekilde şizofreni hastalarında birinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanımı ile işlemsel öğrenme bozulur. İşlemsel öğrenmedeki etkilenme birinci kuşak antipsikotik ilaçlar ve güçlü bir

D2 antagonisti olan risperidonla daha yüksek oranda görülürken örneğin olanzapinle daha düşük oranda görülmektedir. Bu ilaçların işlemsel öğrenme üzerine olan farklı etkileri striatal dopamin reseptörleri üzerine olan etkileri ile açıklanmaktadır.[86]

2.2.1.2.b. Kolinerjik Sistem

Kolinerjik aktivitedeki azalmanın bellek bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle Alzheimer hastalığında kolinerjik tedaviler yani kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda temel tedavi hedeflerinden birisi olmuştur. Benzer nedenle şizofreni hastalarında da kolinesteraz inhibitörleri denenmiştir. Ancak çalışma sonuçları bu ilaçların rutin tedaviye girmesini sağlayacak nitelikte değildir.

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların dopamini arttırdıkları gibi prefrontal kortekste ve hipokampusta asetilkolin salınımını da arttırdıkları düşünülmektedir. Laboratuar çalışmaları klozapin, olanzapin, ziprasidon ve risperidonun prefrontal kortekste asetilkolin salınımını artırdığını göstermiştir. Oysa tiyoridazin ve haloperidol gibi birinci kuşak antipsikotik ilaçlar test edildiğinde böyle bir etkileri olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle kolinerjik sistem ikinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan etkilerini sağlayan temel düzeneklerden birisi olabilir.[86]

2.2.1.2.c. Glutamaterjik sistem

Son yıllarda şizofreni fizyopatolojisinde en çok adı geçen nörokimyasal düzeneklerden birisi de glutamaterjik sistemdir. Glutamaterjik sistem beyinde korteks, limbik sistem ve talamus arasında bağlantıları sağlayan uyarıcı sistemdir. Son yıllarda hem negatif belirtilerin hem de bilişsel bozuklukların tedavisinde glutamaterjik ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir. Glisin, D-

serin, ve D-sikloserin gibi N-metil-d-aspartat (NMDA) agonistlerinin birinci kuşak antipsikotik ilaçlara ve ikinci kuşak antipsikotik ilaçlara eklenmesi ile şizofreni hastalarında hem negatif belirtilerde hem de bilişsel bozukluklarda düzelme olduğu görülmüştür. Buradan hareketle şizofrenide görülen bilişsel bozukluklarda glutameterjik sistemdeki işlev bozukluğunun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.[86]

2.2.1.2.d. Noradrenerjik Sistem

Postsinaptik α adrenerjik reseptörler aracılığıyla noradrenalin prefrontal dopaminerjik aktivite üzerine doğrudan etki göstermektedir. Özellikle bu etki çalışma belleği ve dikkat için belirgindir. Noradrenerjik aktivitenin dikkat işlevlerini bozarken, klonidin ve guanfasin gibi adrenerjik ilaçların dikkati düzeltebileceği bilinmektedir. Noradrenerjik sistemin şizofreni fizyopatolojisinde nörotransmitter sistemleri arasındaki düzenleyici etkisi bilişsel işlevler için de geçerlidir.[86]

2.2.1.2.e. Serotoninerjik Sistem

Serotonin reseptörleri içinde 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT6 bilişsel işlevlerle ilişkili olan serotonin reseptörleridir. Serotonin sistemi dorsal rafe nukleusundan başlayarak limbik korteks, neokorteks ve diğer bazal nukleuslara uzanmaktadır.[75]

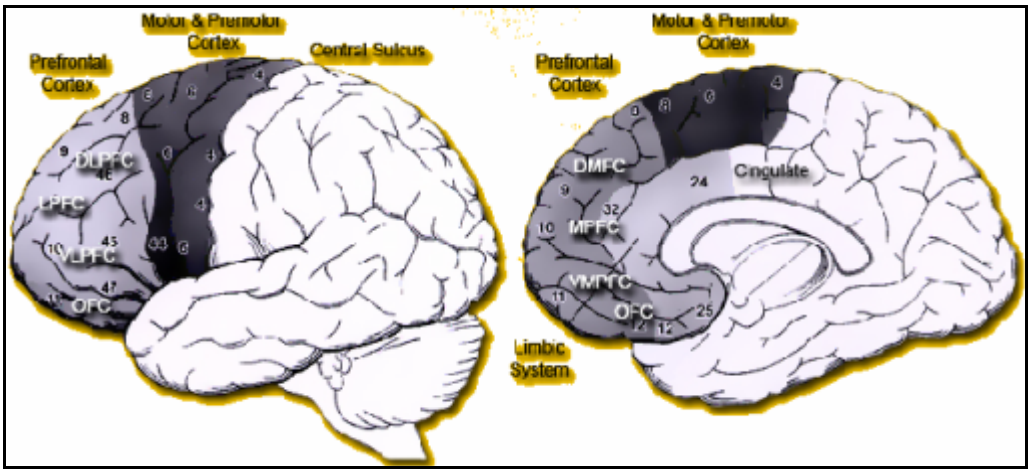
5-HT1A reseptörleri, başlıca hipokampus, singulat ve raphe çekirdeğinde bulunur. Özellikle hipokampustaki 5-HT1A reseptör yoğunluğu bellekle ilişkili kabul edilmektedir. Hem 5-HT1A parsiyel agonistleri hem de antagonistleri bilişsel işlevleri düzeltebilir. Parsiyel agonistler (tandospiron gibi) piramidal nöronları inhibe ederek, antagonistleri ise rafe nukleusundaki otoreseptörleri bloke ederek etkili olmaktadırlar.

5-HT2A reseptörleri ise NMDA reseptörleri ile birlikte kortikal piramidal nöronlarda ve aynı zamanda ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarında yer alırlar. Etkilerini dopamin ve glutamat aktivitesi üzerinden gösterirler. 5-HT2A reseptör antagonistlerinin bilişsel işlevleri düzeltirken, agonistlerinin ise bozduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İkinci kuşak antipsikotik ilaçların pek çoğunun güçlü 5-HT2A antagonistleri olmaları bilişsel işlevler üzerine olan olumlu etkilerini açıklayıcı olabilmektedir.

5-HT6 reseptörleri beyinde olfaktor korteks, neokorteks ve hipokampus olmak üzere pek çok bölgede yerleşmişlerdir. Klozapin ve olanzapin bu reseptörün güçlü ters agonistidir. Bu ilaçların 5-HT6 üzerinden asetilkolin salınımını arttırarak bilişsel işlevleri düzelttikleri düşünülmektedir. Bu nedenle de 5-HT6 reseptörlerinin bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin kolinerjik sistem üzerinden olduğuna inanılmaktadır.[87]

2.2.1.3. Şizofrenide Bilişsel Bozukluğun Nöroanatomisi:

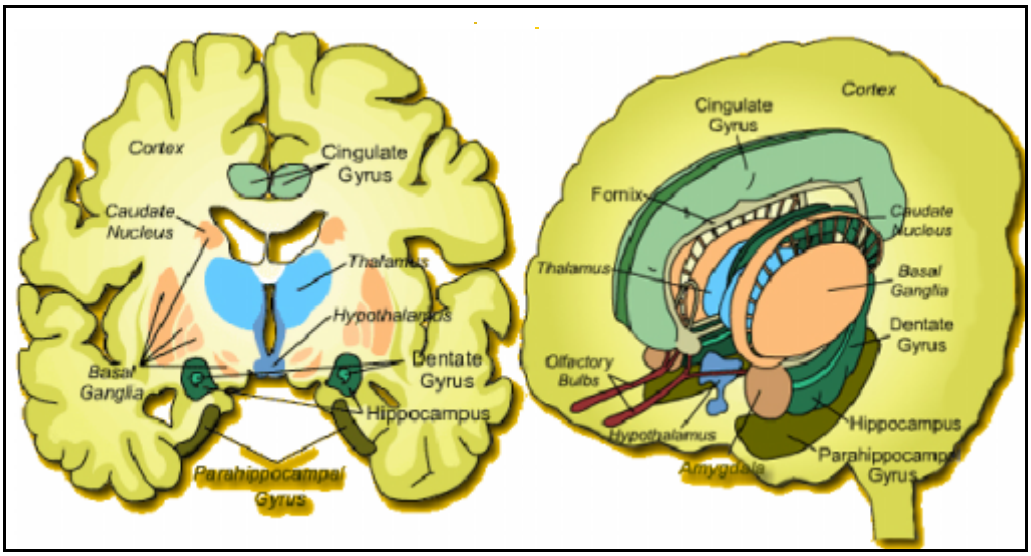
Şizofrenide bilişsel bozukluklarla birlikte bazı anatomik değişiklikler saptanınca, bu paralel bulguları lokalize edip, patofizyolojiyi aydınlatmak ve etiyolojik hipotezleri ispatlamak için çok sayıda araştırma yapılmış ve hala da yapılmaktadır. Bilişsel anormalliklerin biyolojik izlerini bulmak, bir anlamda şizofreninin açıklanması anlamına gelecektir. Bugüne kadar yapılan şizofrenide nöropsikolojik ve morfolojik çalışmaları şöyle özetleyebiliriz[88] :



Şekil 2. Prefrontal Kortex *(DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks, LPFC: lateral Prefrontal Korteks, VLPFC: Ventrolateral Prefrontal Korteks, OFC: Orbitofrontal Korteks, DMFC: Dorsomedial Prefrontal Korteks, MPFC: Medial Prefrontal Korteks, VMPFC: Ventromedial Prefrontal Korteks)*

Sağlıklı kişilerde olmayan prefrontal morfolojik değişikliklerin, genel olarak şizofreni hastalarında davranışın bozulmuş kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülür. Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklar ve beyin morfolojileri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar, genel zekâ düzeyi ve tüm beyin hacmi arasında kadın hastalarda ilişkili bulurken, erkek hastalarda bu ilişki gösterilememiştir.[88,89] Bu cinsiyet farkı, kognisyon ve şizofreninin kadın ve erkek beyninde farklı yollar izlemesinden kaynaklanıyor olabilir. Şizofreni hastalarında frontal lob hacminde net bir azalma olmasına ve hastalarının frontal yürütücü işlev testlerinde başarısız olmasına rağmen, morfolojik çalışmalar ve nöropsikolojik testlerin doğrudan ilişkisi sadece bazı çalışmalarda gösterilebilmiştir.[90] Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin toplamı ile de davranış kontrolünde özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevleri bozduğu düşünülebilir. Orbitofrontal kortekste ise, girus rektus (sol orta frontal girusun mediali) viziospasyal çalışma belleği performansı ile ilişkili bulunurken, sol orta frontal girus hacminin ise sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu

saptanmıştır.[91] Yine motor fonksiyon bozuklukları da bu bölge ile ilişkili olup, şizofrenide bilişsel dismetri gibi bağlantı bozukluğu teorilerini desteklemektedir.



Şekil 3. Limbik Sistem

Temporal lob; işitsel ve görsel bilişsel işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge ve diğer temporal lob alt bölgeleri ile birlikte öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sol temporal lob hacmi, sözel bellek ile ilişkili iken, sağ temporal lob hacminin ise sözel olmayan bellek ile doğrusal ilişkisi saptanmıştır.[92] Bu yüzden temporal lob ve komşu hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala hacimlerinin şizofrenide değişikliğe uğradığı ve bunun da bilişsel bozulmayla ilişkili olduğu pek çok araştırmada gösterilmiştir.

Bellek fonksiyonları üzerinde kritik görevi nedeniyle hipokampus çok çalışılmış, hipokampusun azalmış hacmi ile bozulmuş sözel ve spasyel bellek ilişkisi gösterilmiştir. Hipokampusun frontal lobla ilişkisi nedeniyle, hipokampus hacminin IQ, yürütücü işlevler ve motor işlevlerle de ilişkisi vardır.

Parahipokampal bölge hacmi şizofreni hastalarında, semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zekâ ile doğrudan ilişkili bulunmuştur.[89,90] Amigdala hacminin azalması ise şizofrenide emosyonel öğrenme ve diğer emosyonel anormalliklerle ilişkilidir. Şizofrenide amigdalanın hacminde bilateral bir azalma olduğu, özellikle sağ amigdala hacim azalmasının emosyonel öğrenme bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[93]

Bazal ganglion ve ilişkili yapılarla ilgili olarak; striatum (kaudat nükleus, putamen ve nükleus akumbens) bazal gangliyon-talamo-kortikal döngü aracılığı ile kognisyon ve motor işlevlerde önemli rol oynar. Hastalığın erken dönemlerinde kaudat nükleus hacmi ve kognisyon arasında bağlantı görünmemekte, fakat tüm striatum hacmi ile amaca yönelik davranış organizasyonu ve yürütücü işlevler arasında doğrusal bir ilişki görünmektedir.[94] Talamik nükleus lezyonlarında, nöropsikolojik bozulmalar saptanmasına rağmen, ilk epizod hastalarında yürütücü işlev bozuklukları ve azalmış talamus hacmi bağlantısını gösteren bir araştırma dışında şizofrenide talamus hacmi-kognisyon ilişkisine dair fazla bilgi bulunmamaktadır.[89,90] Şizofrenide oksipital ve paryetal lob hacimleri ile bilişsel işlevler arasında bağlantıyı araştıran çalışmaların sonuçları net değildir. Serebellum, kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngü aracılığı ile pek çok bilişsel işlevin koordinasyonuna katılır ve şizofrenide bilişsel dismetri modelinde patofizyolojiden birincil sorumludur. Anatomik çalışmalar çelişkili sonuçlar bulsa da fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bu hipotezi destekleyen sonuçlara ulaşmıştır.

Üçüncü ventrikül genişlemesi ile dikkat-konsantrasyon ve frontal yürütücü işlevlerde kötü performans ilişkisi bildirilmiştir. Bu duruma talamus gibi komşu yapıların katkısı ve kortiko-striatal-talamo-kortikal ile kortiko-

serebellar-thalamo-kortikal döngülerde olabilecek değişikliklerin etkisi olabilir.

Crespo-Facorro ve ark.'nın (2007) yaptığı gözden geçirmede üçüncü ventrikülde belirgin genişleme, bozulmuş soyutlama, düşüncede esneklik, dil ve dikkat-konsantrasyonla ilişkili bulunurken, büyük lateral ventriküller, kadınlarda kötü psikomotor hız, dikkat-konsantrasyonla ilişkili bulunmuş ve erkek hastalarda bu ilişki bulunamamıştır.[89] Temporal lob, hipokampus ve parahipokampal girus ise sırasıyla performans hızı ve doğruluğu, bellek ve yürütücü işlevler, sözel yetenek / soyutlama / kategorizasyon ile ilişkili bulunmuştur. Daha büyük serebellumu olan sağlıklı denekler ve kadın hastaların daha yüksek IQ' ya sahip olduğu fakat bu ilişkinin erkek hastalarda olmadığı saptanmıştır. Striatum hacmi ise hedefe odaklı davranışla ilişkili olup, perseverasyonla ilişkisiz saptanmıştır.

Özetle şizofrenideki bilişsel problemler pek çok kortikal ve subkortikal yapıyı ve fizyolojik döngüyü kapsamaktadır. Nörobiyoloyi aydınlatmak için morfolojik çalışmalar, bazı ilişkileri gösterse de, biyokimyasal, genetik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile desteklenmeleri gerekmektedir.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ise, dorsolateral prefrontal korteksin kognisyonda özellikle de çalışma belleğinde önemi büyüktür. Inhibitör GABA (gama aminobütirik asit) ve eksitatör glutamat nörotransmisyonunda değişiklikler, piramidal nöronların inhibitör regülâsyonunda bozulmaya ve bu da çalışma belleği için gerekli senkronize nöronal aktivitenin azalmasına neden olarak, şizofrenide kognisyon patolojisinde etkili olmaktadır.

2.2.1.4. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarının Gidişi

Çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlara rağmen kanıtlar daha çok şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların zaman içinde anlamlı düzeyde değişmediği ya da yaşlanma ile beklenenden daha fazla bir değişikliğin olmadığı doğrultusundadır.

2.2.1.5. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozuklukları ve Psikososyal İşlevsellik İlişkisi

Bilişsel işlevlerin farklı alanları ile psikososyal işlevsellik arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Green ve ark. bu ilişkiyi ilk gösteren araştırmacılardandır.[78] Çalışmalarında psikososyal işlevselliğin değişik alanları ile bilişsel işlevler arasında bağ olduğunu göstermişlerdir. Toplumsal işlevsellik ile yürütücü işlevler, sözel bellek, sözel akıcılık arasında; sosyal problem çözme ile vijilans, sözel bellek arasında; sosyal beceri kazanımı ile sözel bellek ve vijilans arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır.[78]

2.2.1.6. Şizofrenide Bilişsel İşlevler Ve Genler

DISC1, COMT, neuregulin, dysbindin ve α-7 nikotinik reseptör genlerini içeren bazı genetik lokuslar, şizofreniye yatkınlıkta belirleyici olabilir.

COMT geni prefrontal dopamin işlevi üzerinde önemlidir, hasta ve hastaların ailelerinde de bilişsel problemler üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Özellikle COMT geninin Val (158) Met polimorfizmi, defisit belirtilerin olduğu şizofreni hastalarında, yürütücü işlevlerle ilişkili saptanmıştır.[95] Çalışma belleği ve yürütücü işlev bozuklukları da iyi bir endofenotip

olabilir.[96] Hatta COMT val(108/158) met genotipinin antipsikotik ilaç tedavisine bilişsel performans yanıtını da etkilediği düşünülmektedir.[97]

Üçok ve ark. (2007), serotonin reseptör 2A gen polimorfizmi ve dikkat ve çalışma belleği gibi bazı bilişsel alanlarda ilişki olabileceğini göstermişlerdir.[98]

Son bir kaç yıl içinde ilgi odağı olan DISC1 ise, şizofreni hastalarında 1. kromozomda translokasyon ile bozulmuş bir gen odağıdır. DISC1'in bağlandığı çeşitli proteinler nöronal migrasyon, akson ve dendrit gelişmesi, nöron hücre iskeletinin değişimi, sinyal transdüksüyonu gibi pek çok kritik nöronal işlemde yer alır. Çalışma belleği, bilişsel yaşlanma, prefrontal korteks gri madde hacmi, hipokampüs anormallikleri, P300 değişiklikleri gibi diğer değişkenler ile DISC1 ilişkisi gösterilmiştir .[99]

2.2.1.7. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarında Antipsikotik İlaç Tedavisinin Yeri

Şizofrenide tedavi etkinliğinin ölçülmesinde sadece hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinin değil, bilişsel işlev bozukluklarının da değerlendirilmesi gereklidir.[75] O nedenle günümüzde şizofrenide yapılan tedavi etkinlik çalışmalarında bilişsel işlevler tedavi sonucunu ölçmenin önemli bir aracı olarak değerlendirilmeye başlamıştır. Uzun yıllardır birinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkilerinin sınırlı olduğu ya da olumsuz olduğu doğrultusundayken, son yıllarda yapılan bazı çalışmaların sonuçları bu görüşün aksini göstermektedir. Birinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin gözden geçirildiği bir makalede, 14 çalışmada olumlu etki elde edildiği, 10 çalışmada anlamlı etki olmadığı, 6 çalışmada ise psikomotor hız gibi bazı bilişsel alanlarda birinci kuşak antipsikotik ilaçlarla bozulma olduğu bildirilmiştir.[100]

Günümüzde genel görüş ikinci kuşak antipsikotik ilaçların birinci kuşak antipsikotik ilaçlara oranla bilişsel işlevler üzerine daha üstün oldukları doğrultusundadır.[101] Klozapin ilk klinik kullanıma giren ikinci kuşak antipsikotik ilaç olması nedeniyle bu alanda en çok çalışılan ilaçtır. Klozapinin sözel akıcılık ve dikkat, yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkileri vardır. Risperidonla şizofreni hastalarında gerçekleştirilen çalışmalarda risperidonun algısal-motor işlemleme, yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek ve özellikle çalışma belleği üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Olanzapinle yapılan açık uçlu çalışmalar ve diğer ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalar özellikle sözel öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Ketiyapinin, hem kronik şizofreni hastalarında, hem de ilk atak hastalarında sözel öğrenme, dikkat, sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde olumlu etkileri saptanmıştır. Diğer ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla ilgili bilişsel işlev çalışmaları sınırlı sayıda olmakla birlikte yine ikinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olumlu etkilerini destekler görünmektedir. Amisülpirid, ziprasidon ve aripiprazol bunlar arasındadır.[102]

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların birbirleriyle bilişsel işlevler yönünden karşılaştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmaların sonuçları genel olarak ikinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine birinci kuşak antipsikotik ilaçlara üstün olduğu ama birbirleri arasında anlamlı fark olmadığı ya da çok küçük etki farkı olduğu doğrultusundadır. İkinci kuşak antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan üstünlükleri, ekstrapiramidal yan etkilere yol açmamaları ile ilişkili olabilir. Bilişsel işlev bozukluğu ile ekstrapiramidal yan etkiler arasındaki ilişki konusuna bilişsel işlevlerle ilgili nörokimyasal düzenekler konusunda dopamin alt başlığı altında değinilmiştir (Bkz. Sayfa 23).

2.2.1.8. Şizofrenide Bilişsel İşlev Bozukluklarında Yeni Tedaviler

Postmortem çalışmalarda muskarinik reseptörlerin şizofreni hastalarında azaldığının saptanması, asetil kolin esteraz inhibitörlerinin hastalarda bazı olumlu iyileşmeler ortaya çıkarması, dikkati asetil kolin üzerine çekmiştir. Muskarinik M–2 ve M–4 reseptörlerine parsiyel agonist etkili bir ajanın, beklenmeyen bir şekilde antipsikotik etkiler de göstermesi, Xanomeline isimli muskarinik agonistin hem bilişsel, hem psikotik belirtiler üzerinde olumlu görünmesi gelecekte muskarinik sistemin iyi bir hedef olacağını düşündürmektedir.[103, 104]

Bunun dışında geçtiğimiz bir kaç yıl içinde preklinik çalışmalarda bilişsel güçlendirici ilaç adayı olarak şu yeni ajanlar çalışılmıştır: nikotinik α7 reseptör agonist ve modülatörleri, α-4, beta (β)-2 nikotinik reseptör agonistleri, katekol-O-metiltransferaz inhibitorleri (tolkapon), pozitif mGLUR2/3 ve mGLUR2/3 modülatörleri, a-Amino-3-hidroksi-5-metilisoxazol-4-propionat pozitif modülatörleri, GABA-A reseptör modülatörleri, 5-HT6 antagonistleri, 5-HT4 parsiyel agonistleri, 5-HT1A parsiyel agonist/antagonistleri.[105] Modafinilin de bilinmeyen bir mekanizma ile hayvan deneylerinde çalışma belleği üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.[106]

2.2.2. Duygudurum Bozukluklarında Bilişsel İşlevler

2.2.2.1. Duygudurum Bozukluklarında Bilişsel Alanlar

2.2.2.1.a. Bellek

Bipolar affektif bozukluk hastalarında düzelme (*remisyon*) döneminde saptanan bilişsel belirtilerden en önemlilerinden biri sözel bellek bozukluğudur.[107] Ayrıca görsel bellek bozukluğu bildiren çalışmalar da vardır.[108] İyilik dönemindeki bipolar affektif bozukluk hastalarının sözel bellek bozukluğu görece belirgin olarak bildirilmektedir.

2.2.2.1.b. Yürütücü İşlevler

Bipolar affektif bozukluğun remisyon döneminde bilişsel bozukluk belirtilerinden bir diğeri yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışma belleği, bilişsel esneklik, interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir.[109,110,111]

2.2.2.1.c. Dikkat

Bipolar affektif bozukluğun remisyon döneminde dikkati çeken başka bir bilişsel belirti, sürekli performans testlerinde (*SPT; Continous performance test*) saptanan sorunlardır. Hedef saptama güçlüğü (*omisyon hatası*) bipolar affektif bozuklukda SPT ile iyilik döneminde en sık saptanan bulgudur.

2.2.2.1.d. Psikomotor Hız

Bazı çalışmalarda bipolar affektif bozuklukda remisyon döneminde psikomotor hızda yavaşlamanın sürdüğü görülmüştür.[112]

2.2.2.2. Bipolar Bozuklukta Tedavinin Bilişsel Belirtilerle İlişkisi

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların, eşik altı duygudurum bulguları gibi ötimik hastalarda görülen bilişsel işlev bozukluğunu artırması olasıdır. Bipolar affektif bozukluk tanılı hastaların büyük çoğunluğu ötimik dönemde lityum, antikonvülzanlar ve antipsikotikleri tek başına ya da birlikte kullanmaktadırlar.

Bazı çalışmalar lityumun bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olabileceğini gösterse de, bu bulguları desteklemeyen ve lityumun uzun dönemde bilişsel işlevleri olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır.[113] Birçok çalışmada, lityum kullanan bipolar affektif bozukluk hastaların bilişsel performansları kullanmayanlardan farklı gözükmemektedir. [114, 115, 116]

Antikonvülzanların bipolar affektif bozuklukda bilişsel işlevlere etkisi daha az çalışılmıştır. Valproik asidin ılımlı dikkat bozukluğu dışında bilişsel yan etkisi olmadığı düşünülmektedir.[117] Bir olgu serisinde lityum kesilip, valproat başlanan hastalarda bilişsel işlevlerde düzelme olduğu bildirilmiştir.[118] Karbamazepin ve yeni antikonvülzanların bipolar affektif bozuklukda bilişsel yan etkileri hakkında bilgimiz çok azdır. Bir çalışma lityum, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, lamotrijin ve topiramat kullanan bipolar affektif bozukluk tanılı hastaların bilişsel işlevlerini karşılaştırmıştır.[119] Bu çalışmanın sonuçlarına göre okskarbamazepin ve lamotrijinin en az, topiramatın en fazla bilişsel yan etki gösterdiği

bildirilmiştir. Lityum da orta derecede bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kesitsel doğası nedeniyle, söz konusu farklılıkların gruplar arası diğer farklılıkların bir ürünü olması söz konusu olabilir.

Antipsikotik kullanan bipolar affektif bozukluk tanılı hastaların bilişsel işlevlerde daha düşük performans gösterdiğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Ancak antipsikotik kullanımının olumsuz bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.[120] Ayrıca atipik antipsikotiklerin şizofrenide olduğu gibi bipolar affektif bozuklukda da bilişsel işlevlere daha az olumsuz etkisi olabileceği iddia edilmiştir ancak bu konuda veri çok azdır. Reinares ve ark. (2000) ötimik bipolar affektif bozukluk hastalarında tipik antipsikotik alanlarla risperidon kullanan alt grupları karşılaştırmışlar ve risperidon kullanan hastaların tek bir testte (iz sürme B) daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir.[121]

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda farklı ilaç kullanan hasta grupları arasındaki farklar ilaçların yan etkisinden çok, gruplar arası farklardan kaynaklanabilir. Örneğin, antipsikotiklerin, daha kötü seyri olan ya da psikotik dönemler yaşamış hastalara verilmiş olması bir etken olabilir.

3.BÖLÜM

2.3.ŞİZOFRENİ VE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI İÇİN YÜKSEK RİSK GRUBUNDA BİLİŞSEL İŞLEVLER

2.3.1. Şizofreni İçin Yüksek Risk Grubunda Bilişsel İşlevler

Şizofreni hastalarının çocuklarında, özellikle dikkat-çalışma belleği, sözel deklaratif bellek, yürütücü işlevler, nöromotor ve algısal-motor işlevler, bozulmaya en duyarlı olanlardır. Bunlar arasında yüksek risk çalışmalarında en yaygın tespit edileni dikkat bozukluğu ve özellikle vijilansı sürdürmede bozukluktur.

Bir dereceye kadar çocukluktaki bilişsel defisitler (dikkat problemleri gibi) kişilerarası ilişki ipuçlarının algılanmasını bozuyor ve bu da sosyal becerilerde bozulmaya yol açıyor gibi görünmektedir.[122]

2.3.1.a. Genel Zekâ

Bazı yüksek risk çalışmaları şizofreni yüksek risk çocuklarında kontrollere göre daha düşük IQ saptamıştır.[123] Ancak literatürde IQ nun şizofreni yüksek riski ile ilişkili olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur.

2.3.1.b. Dikkat

Bilişsel işlevin diğer birçok yönünden farklı olarak dikkat bozuklukları güçlü duyarlılık belirteci adayıdır. Şizofreni hastalarının çocuklarının, çalışmalarda yaygın olarak gösterildiği gibi, hem sürekli dikkat (sustained attention) hem de seçici dikkat ile ilgili güçlükleri vardır.[124,125] Bu konudaki

en önemli veriler New York yüksek risk Projesi'nde Dr. L. Erlenmeyer-Kimling ve Barbara Cornblatt tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmada şizofreni hastalarının çocukları 30'lu yaşlarına kadar izlenmiştir. Bu çalışma özel öneme sahip iki bulgu elde etmiştir. İlki, dikkatin çok sayıdaki ölçümlerinde bozukluk olarak tanımlanan, global dikkat sapması (*global attentional deviance*)'nın şizofrenik ve şizofrenik olmayan ebeveynlerin çocuklarının en önemli ayıracı olduğudur.(126) Bununla birlikte bu sonuçlar dikkatin özel alanlarının şizofreniye büyük ölçüde özgül olmadığını, ancak çoğul bozuklukların varlığının şizofreni hastalarının çocuklarını belirlediğini göstermiştir. Daha da çarpıcı olan ise 12 yaşlarından orta 30'lu yaşlarına kadar izlenen bu çocukların şizofreni ve ilgili psikozlar geliştiren ve geliştirmeyen olarak iki gruba yaklaşık %85 özgüllük ile ayrılabilmesidir.(127) Global dikkat sapması olmayan şizofrenik ebeveynli çocuklar, sağlıklı kişilerin ve affektif bozukluğu olan kişilerin çocuklarından daha yüksek şizofreni riski taşımamaktadır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha sonra şizofreni gelişenlerin 12 yaşındayken görülen dikkat sapmasının seviyesi belirgin yüksektir; ilk epizod sırasında da hafif düzeyde kötüleşmektedir. Hastalık geliştikten sonra performansta değişiklik gözlenmemektedir ki bu da hastalığın kendisinin bu ölçümü etkilemediğini göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışmanın verileri dikkat bozukluklarının şizofreni gelişimi için potansiyel duyarlılık belirteci olduğunu ve şizofreni hastalarının çocuklarının oluşturduğu bir örneklemde bir düzeye kadar öngörü gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Şizofreni hastalarının şizofreni için yaş riskini geçecek kadar yaşlı olan akrabalarında da dikkat bozuklukları görülmektedir. Şizofreni hastalarının daha yaşlı akrabaları ile yapılan çalışmalarda, sürekli dikkat (sustained attention) bozuklukları şizotipal kişilik bozukluğu semptomu gösterme ile korale bulunmuştur.(128)

New York yüksek risk çalışması görsel ve işitsel yöntemli testler kullanarak dikkatin sürdürülmesini (*sustained attention*), distraktibiliteyi ve kısa süreli belleği değerlendirmiştir.(129) Şizofreni yüksek risk çocukları bu

ölçümlerin tümünde daha zayıf puan almıştır. Dikkat bozukluğu zamanla değişmemiştir ve şizofreni yüksek risk çocuklarında davranışsal uyum ile korale bulunmuştur; bu durum affektif bozukluk yüksek risk çocukları ve kontrol çocuk grubu için geçerli değildir. Çocukluk çağı dikkat bozukluğu erişkin dönemde şizofreni ile ilişkili psikoz geliştiren şizofreni yüksek risk çocukların % 58'ini öngörmüştür.[130]

Hem New York, hem de İsrail yüksek risk projelerinde çocuk ve adolesanlardaki dikkat bozukluğunun ileri dönemdeki psikozun kullanışlı öngördürücüleri olduğu bulunmuştur.[131,132] New York yüksek risk projesinde çocukluk çağı dikkat ve nöromotor bozuklukları çocukluk çağı sosyal becerileri ve affektif düzleşme ile korale bulunmamakla birlikte, bunların adolesan dönemdeki sosyal beceri ve affektif düzleşmeyi öngördüğü bulunmuştur.[133]

Minnesota yüksek risk çalışmasında şizofreni yüksek risk çocukların bir alt grubunun sürekli performans testinde daha düşük performans gösterdiği bulunmuştur.[134] Fakat diğer dikkat ölçümü tiplerinde kontrollerden farklı bulunmamışlardır.[135] İsrail yüksek risk çalışmasında da 11 yaşındaki zayıf dikkat becerilerinin daha sonraki şizofreninin gelişmesini öngördürdüğü bulunmuştur.[136,137]

2.3.1.c. Sözel Öğrenme ve Bellek

Johnstone ve arkadaşları (2005) psikoz geliştiren şizofreni yüksek risk grubunun psikoz geliştirmeyen yüksek risk grubuna göre sözel öğrenme testinde ılımlı derecede daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır.[138] Kontrol grubu yüksek risk grubunun tamamına göre yakın (*immediate*) ve gecikmiş öykü hatırlamada belirgin olarak daha iyi performans göstermiştir. Zamanla gruplar arasında belirgin değişiklik olmamıştır. Bu bulgular daha sonra şizofreni geliştiren yüksek risk grubunda sözel bellekte daha büyük

bozukluğa işaret etmektedir. Lencz ve arkadaşları (2003) klinik yüksek risk grubu (*prodromal dönemdeki hastalar*) ile yaptıkları çalışmalarında sözel bellek bozukluğunun şizofreni spektrumu psikotik bozuklukların gelişimi için önemli bir risk belirteci olabileceğini vurgulamışlardır.(139)

2.3.1.d. Çalışma belleği

Smith ve arkadaşları (2006) klinik yüksek risk grubu ile yaş ve IQ açısından eşleştirilmiş düşük riskli kişilerden oluşan kontrol grubunu spasiyal çalışma belleği testleri ile karşılaştırmışlardır. Klinik yüksek risk adolesanları spasiyal çalışma belleğinde, kontrollerle karşılaştırıldığında bozukluk göstermiştir, fakat çalışma belleği gerektirmeyen spasiyal kontrol testlerinde bozukluk göstermemişlerdir. Küçük bir pilot çalışmaya dayansa da bu sonuçlar çalışma belleği bozukluklarının psikoz için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.(140)

2.3.1.e. Yürütücü işlevler

Şizofrenide dikkat ve bellek bozukluklarından farklı olarak, yürütücü işlevlerin şizofreni açısından risk taşıyan kişilerde bozuk olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların sonuçları yürütücü işlevlerin hastalığın başlaması ile bozulabildiğini, ancak bozulmanın kural olmadığını ortaya koymaktadır.

2.3.2. Bipolar Bozukluk Yüksek Risk Grubunda Bilişsel İşlevler

2.3.2.a. Zekâ

Bipolar bozukluklu hastaların yakınları ile kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalarda gruplar arasında IQ yönünden istatistikî olarak önemli bir fark bulunmamıştır.[141,143] Şaşırtıcı bir biçimde bir çalışma normal kontrollere göre bipolar bozukluk risk grubunda daha yüksek IQ düzeyleri saptamıştır.[142] İki çalışmada bipolar risk grubu sözel IQ puanlarında daha iyi bulunurken diğer alt testlerde anlamalı bir fark bulunmamıştır.

2.3.2.b. Dikkat

1. *Dikkati odaklama ya da psikomotor hız*: İz sürme A ve B testleri kullanılarak yapılan çalışmalarda bipolar yüksek risk grubunun kontroller ile benzer performans sergiledikleri bulunmuştur.[142,143]

2. *Sürekli dikkat*: Harvey ve ark. (1981) görsel sürekli dikkat testinde bipolar yüksek risk grubunun kontrollere göre daha yavaş reaksiyon gösterdiklerini bulmuştur.[144] Sürekli performans testlerinde bipolar yüksek risk grubunun performansını kontroller ile benzer bildiren ve commission ve omission hata sayısının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[142,145]

3. *Dikkatte seçicilik*: Stroop Renk ve Kelime Testi ile yapılan 5 çalışmanın yalnızca 1'inde bozulmuş interferans puanları saptanmış, diğerleri normal olarak rapor edilmiştir.[143]

2.3.2.c. Bellek

1. *Sözel Öğrenme ve Bellek*: Bu işlevi değerlendiren testlerle yapılan çalışmalar bipolar yüksek risk grubunun gecikmiş hatırlama ve öğrenme puanlarının kontrollerden daha düşük olduğunu bulmuştur.[143]

2. *Görsel uzamsal bellek ve öğrenme*: Yapılan çalışmalar yüz tanıma testi, resim öğrenme testi, rey österreich kompleks şekil testi gibi görsel uzamsal bellek işlevlerini değerlendiren testlerde bipolar risk grubunun kontrollerle benzer performans sergilediğini bulmuştur.[70,142,145]

3. *Anlık bellek*: WAIS Digit Span testi ile yapılan anlık bellek değerlendirme sonuçları bipolar yüksek risk grubunun kontrollere göre daha düşük performans sergilediğini ortaya koymaktadır.[143,144, 145]

2.3.2.d. Frontal Yürütücü İşlevler:

Wisconsin kart eşleme testi ile yapılan 10 çalışmada bipolar risk grubu kontrollerden farklı bulunmamıştır.[116,142,143,145] , Planlama işlevi ile ilgili Londra Kuleleri (Tower of London) ve Stockings of Cambridge testlerinde bipolar risk grubu ile kontrol grubunun performansları benzer bulunmuştur.[141,143]

2.3.2.e. Sözel Akıcılık

Kontrollü kelime çağrışım testi ile yapılan değerlendirmelerde sözel akıcılık açısından bipolar risk grubu kontrollerden farklı bulunmamıştır.[141,143, 145]

2.3.2.f. Motor Fonksiyonlar

Motor becerileri değerlendiren 2 çalışmada;. Kremen ve ark. (1998) tarafından Purdue Pegboard testi ile bipolar risk grubu ile kontroller birbirine benzer bulunmuştur.[142] Aksine McDonough-Ryan ve ark. (2002) bipolar risk grubunun aynı test ile kontrollerden daha bozuk performans sergilediklerini bildirmişlerdir. [143]

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. DENEKLER:

Bu araştırmaya; ebeveynlerinden biri şizofreni tanılı olan 30 çocuk *(şizofreni yüksek risk grubu)*; ebeveynlerinden biri bipolar I bozukluk tanılı olan 30 çocuk *(bipolar yüksek risk grubu)*; kendisinde ve ebeveynlerinde herhangi bir eksen I ve II psikiyatrik bozukluk tanısı olmayan 39 çocuk *(sağlıklı grup)* alındı. Şizofreni ve bipolar I bozukluk kesin tanıları DSM IV-TR ölçütlerine göre konmuş olan, izlem ve tedavisi Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğinde süren ebeveynlerin, alım ölçütlerini karşılayan çocukları çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak, geçmiş yıllara ait öykü ve güncel psikiyatrik görüşmeyle, hem kendisi hem de ebeveynleri psikiyatrik açıdan sağlıklı bulunan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş çocuklar değerlendirildi.

3.1.1. OLGULARIN SEÇİM ÖLÇÜTLERİ

I)Alım ölçütleri

1) DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre "şizofreni" tanısını koydurtacak ölçütleri tamamen dolduran ve 8–17 yaş arası çocuğu olan kişiler,

2) Bu hastaların DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan, 8–17 yaş arası sağlıklı çocukları,

3) DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre "bipolar I bozukluk" tanısını koydurtacak ölçütleri tamamen dolduran ve 8–17 yaş arası çocuğu olan kişiler,

4) Bu hastaların DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan 8–17 yaş arası sağlıklı çocukları,

5) DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan ve 8–17 yaş arası çocuğu olan sağlıklı kişiler,

6) Bu sağlıklı kişilerin DSM IV-TR tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanı ölçütlerini karşılamayan 8–17 yaş arası sağlıklı çocukları araştırmaya dâhil edilmiştir.

II) Dışlama ölçütleri

A) Ebeveynler için

1. Psikoaktif madde bağımlılık öyküsü olanlar,

2. Kafa travması, epilepsi ve başka bir majör nörolojik bozukluk ya da nörolojik komponenti bulunan sistemik hastalık öyküsü olanlar,

3. Şizofreni veya bipolar bozukluğun yanı sıra (komorbid) bir diğer psikiyatrik hastalık tanısı olanlar.

B) Çocuklar için

1. 8 yaş altı ve 17 yaş üstü olanlar,

2. Psikoaktif madde kullanım öyküsü olanlar,

3. Kafa travması, epilepsi ve başka bir majör nörolojik bozukluk ya da nörolojik komponenti bulunan bir sistemik hastalık öyküsü olanlar,

4. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk ya da çocukluk çağı psikotik bozukluğu olanlar,

5. Başka herhangi bir psikiyatrik sorun nedeniyle halen tedavi görmekte olanlar,

6. Mental retardasyonu olanlar (IQ<70 olanlar),

Çalışma dışı bırakılmışlardır.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. Sosyodemografik veri formu:

Çocuk sosyodemografik veri formu ve hasta ebeveyn sosyodemografik veri formu şeklinde iki ayrı form düzenlenmiştir.

3.2.2. Kent EGY ve Porteus Labirentleri Zekâ Testleri:

Bireylerin zihinsel performanslarını belirlemek amacıyla uygulanan bireysel zekâ testleridir. Uygulama sonucunda bireye ait zekâ yaşı ve zekâ bölümü elde edilmektedir. Süreye dayalı bir test değildir. Sözel ve performansa dayalı zekâ testleridir.

Uygulama Şekli: Uygulayıcı tarafından bireye, yönergeye uygun olarak sorular yöneltilir ve bireyden bu soruları yanıtlaması ve de yönergeye uygun biçimde labirentleri tamamlaması istenir.

3.2.3. Nörobilişsel Testler

3.2.3.a. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi *(Rey Auditory Verbal Learning Test)*

Testin orijinal formu Rey (1958) tarafından geliştirilmiştir. Bu testin amacı sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir. Her kelime ortalama 1 saniyede okunarak beş kez tekrarlanan sözcük listesinden deneğin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği ve ikinci verilen karıştırıcı bir listenin ardından hemen ve 20 dakikanın sonunda ne kadarını hatırlayabildiği ve yazılı bir listedeki kelimeler içinde verilen kelimeleri ne kadar tanıyabildiği değerlendirilir.

Uygulamada testin birinci bölümünde kelime listesi her kelime ortalama 1 saniyede okunur ve her okuma sonunda deneğin tekrarlaması istenir ve uygulama 5 kez tekrar edilir. 6. ve 7. denemede deneğe liste okunmaz ve hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. 6. deneme, 5. denemeden sonra farklı kelimelerden oluşan B listesinin okunup tekrar edilmesini takiben yapılır. 7. deneme, test tamamlandıktan 20 dakika sonra deneğe listeden hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek gerçekleştirilir. Deneğin kelimeleri söylerken okunan sıraya uyması gerekli değildir.

Her tekrardan sonra deneğin hatırlayabildiği kelime sayısı, her okuma için tekrar sayısı ve 5 okuma için toplam hatırlanan kelime sayısı hesaplanır. İlk 5 okumada hatırlanan kelime sayısı anlık belleği ve öğrenmeyi değerlendirmekte, 6. ve 7. okumalarda hatırlanan kelime sayısı ise öğrenmeyle birlikte yakın belleği değerlendirmektedir.

Testin ikinci bölümünde ise; deneğe hedef listedeki 15 kelimeyi, karıştırıcı listedeki kelimeleri ve iki listede de olmayan kelimeleri içeren toplam 50 kelimeden oluşan bir kelime listesi verilir ve bunların içinden 5 kez okunan ilk listedeki 15 kelimeyi işaretlemesi istenir. Bu bölümün değerlendirilmesinde;

1. Doğru Hatırlama Puanı: Deneğin işaretlediği ve 1. listede olan kelime sayısını ifade eder

2. Yanlış pozitifler: Deneğin işaretlediği ancak 1. listede olmayan kelime sayısını ifade eder.

3. Doğru reddetme puanı: Deneğin 1.Listenin dışındaki toplam 35 kelimenin kaçını işaretlemediğini ifade eder. *35 - Yanlış pozitifler* formülü ile hesaplanır.

4. Doğru ayırt etme puanı: Listedeki kelimelerden işaretlenmesi istenen ve işaretlenmemesi gereken kelimeler için doğru yanıt toplamının toplam

kelime sayısına oranını ifade eder ve *(Doğru Hatırlama Puanı + Doğru reddetme puanı) / 50* formülü ile hesaplanır.

Testin Türkçede standardizasyon çalışması yapılmıştır.[146]

3.2.3.b. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi *(Auditory Consonant Trigram Test)*

Bu testin amacı kısa süreli sözel belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. Çalışma belleğini değerlendiren bir testtir. *Brown-Peterson Consonant Trigram Memory Task* olarak da bilinir. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması tamamlanmıştır.[147]

Yapılan faktör analizi çalışmalarında İşitsel üçlü sessiz harf sıralama testinin dikkat ve sözel IQ puanları ile korelâsyon gösterdiği ancak diğer yürütücü işlev testleri ile korelâsyonu olmadığı ve cinsiyet ve eğitim süresinin test sonuçlarını etkilemediği bulunmuştur.[148] Organik beyin lezyonları dışında şizofreni hastalarında ve risk grubunda test sonuçlarında bozulma görüldüğü bildirilmiştir.[149] Sözel belleğin korunduğu tespit edilen hastalarda bu testteki kötü performansın frontal lob işlevlerindeki bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[150]

Uygulamada test iki bölümden oluşur. Birinci bölümde deneğe 5 kez üç adet sessiz harf verilir ve tekrar etmesi istenir. İkinci bölümde ise her defasında verilen 3 adet sessiz harfi takiben iki ya da üç basamaklı bir sayı verilir ve denekten verilen sayıdan geriye doğru birer birer sayması istenir. Her harf seti için 3, 9 ya da 18 saniye sayma işlemi sonunda deneğin verilen harfleri tekrar etmesi istenir. İkinci bölüm toplam 15 üçlü sessiz harf setinden oluşur. Değerlendirmede doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı kullanılır. Test toplam 20 adet üçlü sessiz harf setinden oluştuğundan alınabilecek maksimum puan 60 tır.

3.2.3.c. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi *(Controlled Word Association Test)*

Bilişsel işlevlerin özellikle dil işlev sahasını değerlendirmek için kullanılan bu testte hedef, verilen bir harfle başlayan sözcüklerin öngörülen zaman (çalışmamızda 1 dakika) içinde geri çağrılmasını değerlendirmektir. En sık F, A, S harfleri kullanılır, ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır.[151] Bu çalışmada toplam hatırlanan sözcük sayısı değerlendirilmeye alınmıştır.

3.2.3.d. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test):

Primer sözel dikkatin değerlendirilmesinde Wechsler Memory Scale (WMS)'nin "Digit Span" alt testi kullanılmıştır. İki aşamadan oluşan bu testin "ileri sayı menzili (düz sayı dizisi)" olarak adlandırılan ilk bölümünde denekten birer saniye aralıklarla okunan tek rakamlı sayıları, testi veren kişinin okumasının hemen ardından aynı sırayla tekrarlaması istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14'tür. "Geri sayı menzili (ters sayı dizisi)" olarak adlandırılan ikinci bölümde ilk bölümdeki ilkeye uygun olarak okunan sayıların denek tarafından tersinden aynı sırayla söylemesi istenir. Bu bölümün en yüksek skoru 14'tür. Hem ileri, hem de geri sayı menzilinde birer artan sayıda rastgele rakamlar saniyede bir hızında okunur ve geri çağırma işlemi işitsel dikkat gerektirir. Bazı hastalık gruplarında ileri ve geri menzil farklı olabilir. Bu nedenle ikisini ayrı puanlamak uygundur. İleri menzil bellek testinden çok dikkati ölçen bir testtir (*algının pasif menzili*). Stres ve kaygı, testi önemli ölçüde etkiler, menzili kısaltır. Sayı menzili sol hemisfer hasarlarına duyarlıdır. Geri menzil testinde de kişiden sayı dizilerini sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Normaller ileri menzilden bir ila iki eksik sayıyı tersten söyleyebilir. Geri menzilde, ileri menzilden farklı olarak, bir miktar verinin depolanması ve çalışma belleğini kullanarak yeni bir dizi oluşturulması gerekir, yani hem

bellek hem de geri çağırma süreçlerinin eş zamanlı yürümesi gereklidir. Genellikle sol hemisfer hasarlı ve görme alanı defektli hastaların geri menzili daha düşüktür.[154,155]

3.2.3.e. İz SürmeTesti *(Trail Making Test)*

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir.[152] A bölümünde 1–25 arası noktalar tek sürekli bir çizgiyle birleştirilir, B bölümünde ise değişimli olarak bir harf bir sayı ile birleştirilir. B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir.[153] Testin değerlendirmesinde literatürde süre ve hata sayıları kullanılmış ancak hata yapılan son itemde hatasız gelinen son noktaya döndürmek suretiyle hatanın süre puanına etkisi ile sadece sürenin kullanılabileceği de bildirilmiştir. Çalışmamızda bu yöntem izlenmiş ve sadece süre puanları değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.3.f. Stroop Renk Kelime Testi:

İlk kez Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş olan bu testin daha sonra pek çok modifikasyonu ortaya çıkmıştır. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Ayrıca algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini ortaya koyabilmektedir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi en iyi değerlendiren testlerin başında gelir. Böyle testler, genellikle, birbiriyle yarışan tepki eğilimleri yarattıktan sonra, bu eğilimlerden birinin durdurulup ketlenmesini, ötekinin ortaya konulmasını gerektiren testlerdir. Stroop testinde de renk söyleme eğilimi ile okuma eğilimi pekiştirildikten sonra, okuma cevabının bastırılıp ketlenmesi beklenir. Kaldı ki, görülen bir yazının okunması çok yerleşmiş, otomatikleşmiş bir eğilim olduğundan, bunun durdurulması daha da zordur. Bu özelliklerinden dolayı yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır.[154,155]

Stroop testi renkli kare ya da yuvarlakların rengini söylemenin kelime okumaktan daha uzun zaman aldığı, renk isimlerinin kendi ifade ettiği renkten başka renklerle yazıldığı kelimelerin rengini söylemenin daha da uzun zamanda yapılabildiği bulgusu temeline dayanır. Yarışan cevap eğilimleriyle başa çıkmak, uygunsuz cevap eğilimini ketlemek, seçici dikkati sebatlı bir şekilde sürdürmek gibi zorluklarla baş etmeyi gerektirdiği için, frontal lob hasarlarına, özellikle de orbito-frontal döngünün herhangi bir yerindeki hasara duyarlıdır.

Bu çalışmada kullanılmış olan Stroop Testi TBAG formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur.[152] Victoria Formunda olduğu gibi, Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde seçkisiz olarak sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin "uyarıcı" maddeleridir. Bu uyarıcılar ve bunlara deneğin vermesi gereken tepkiler, yani yerine getirmesi gereken "görevler" tablo-1'de gösterilmiştir.

Stroop Testi TBAG Formunda, Victoria Formunda kullanılan mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renkleri ile bu renklerin isimleri kullanılmaktadır. 1. Kartın üzerinde beyaz zemin üzerine siyah olarak basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Bu kart, orijinal Stroop Testinin bir özelliğidir. 2. Kartta farklı renklerde basılmış renk isimleri bulunmaktadır. Ancak her kelimenin basımında kullanılan renk, kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır; örneğin, "kırmızı" kelimesi sarı renkte basılmıştır. Bu kart tüm Stroop testlerinin temel uyarıcısı ve en kritik bölümüdür. 3. Kartta farklı renklerde basılmış, 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Bu uyarıcı Victoria Formundan alınmıştır; orijinal Stroop Testinde bu uyarıcılar kare şeklindedir. 4. Kartta ise farklı renklerde basılmış nötr kelimeler ("kadar", "zayıf", "ise", "orta" kelimeleri) bulunmaktadır.

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

Tablo 1: Stroop Testi TBAG Formunun İçeriği

Bölümler	**Uyarıcılar**	**Uyarıcı Kartın Kapsamı**	**Görev**
1. Bölüm	1. Kart	Siyah basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
2. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Renk isimlerini okuma
3. Bölüm	3. Kart	Renkli basılmış daireler	Rengi söyleme
4. Bölüm	4. Kart	Renkli basılmış nötr kelimeler	Rengi söyleme
5. Bölüm	2. Kart	Farklı renkte basılmış renk isimleri	Rengi söyleme

Stroop Testi TBAG Formunun bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi süreçleri ölçtüğü ve dikkat için “altın standart” niteliğinde olduğu belirtilmiştir. Yürütücü işlevlerin kapsamında da ele alınan bu gibi yeteneklerle ilgili kritik beyin alanlarının başında, ergenlik çağına kadar

gelişimini sürdüren prefrontal bölge gelmektedir. Günümüzde Stroop testinin, frontal lob fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılması konusunda geniş bir görüş birliği vardır. PET (*Positron Emission Tomography*) gibi ileri fonksiyonel görüntüleme teknikleriyle yapılan çalışmalar, normal deneklerde, Stroop testi esnasında orbital ve anterior singulat frontal alanların aktive olduğunu göstermiştir.[154,155]

3.2.3.g. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi *(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)*:

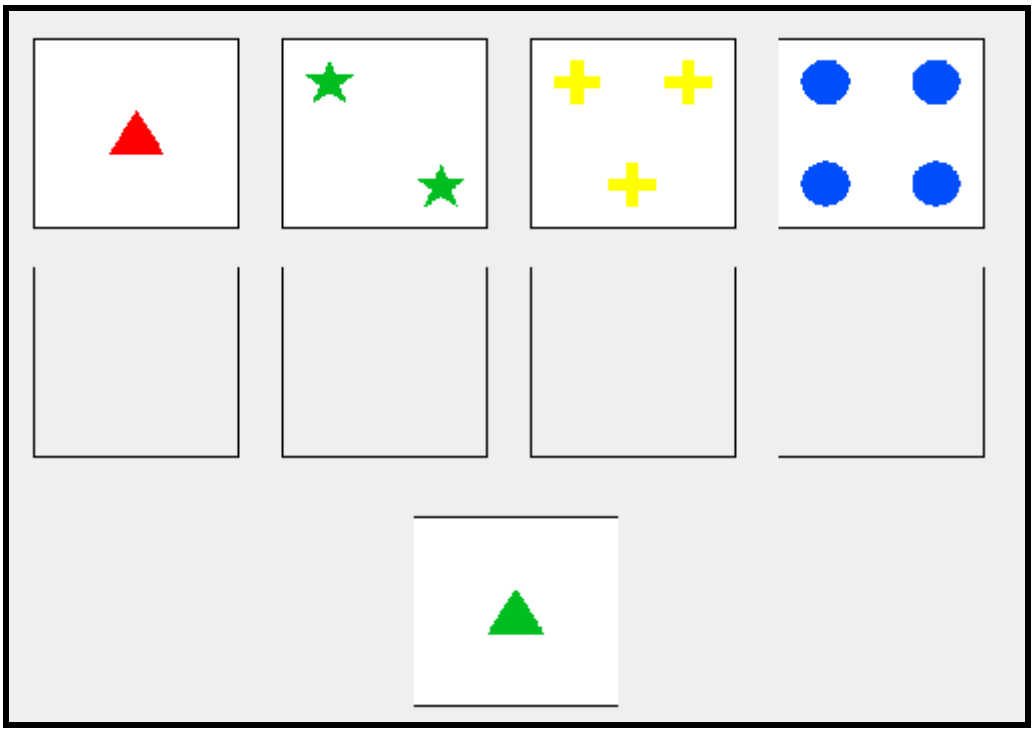
Yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testlerden birisidir. Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini sınayan bu test frontal lob hasarlarına çok duyarlıdır. Manuel yapılan klasik test 4 adet uyarıcı kart ve 64'er tepki kartının olduğu 2 kart destesinden oluşmaktadır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunmaktadır. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız veya üçgen; şekillerin miktarı bir, iki, üç veya dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi veya sarıdır. Dört uyaran kart ile tepki kartlarından belli bir kategoride eşleştirme yapabilme ilkesine göre uygulanan bu testte kişiye her tepki sonrası yaptığı eşlemenin "doğru" veya "yanlış" olduğu belirtilmekte ve 10 doğru yanıt bir kategoriyi oluşturmaktadır. Bir kategori oluşturduktan sonra kişiye belirtilmeden eşleme kategorisi değiştirilmektedir. Kişi 6 kategori oluşturana veya tüm kartlar bitene kadar test sürdürülmektedir.

Çalışmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testinin Bilgisayar Versiyonu (WCST-CV4) kullanılmıştır. WCST-CV4'de denekler tepkilerini ekrandaki uygun kartı seçerek vermektedir. Bu tepkiler bilgisayar tarafından kaydedilmektedir.

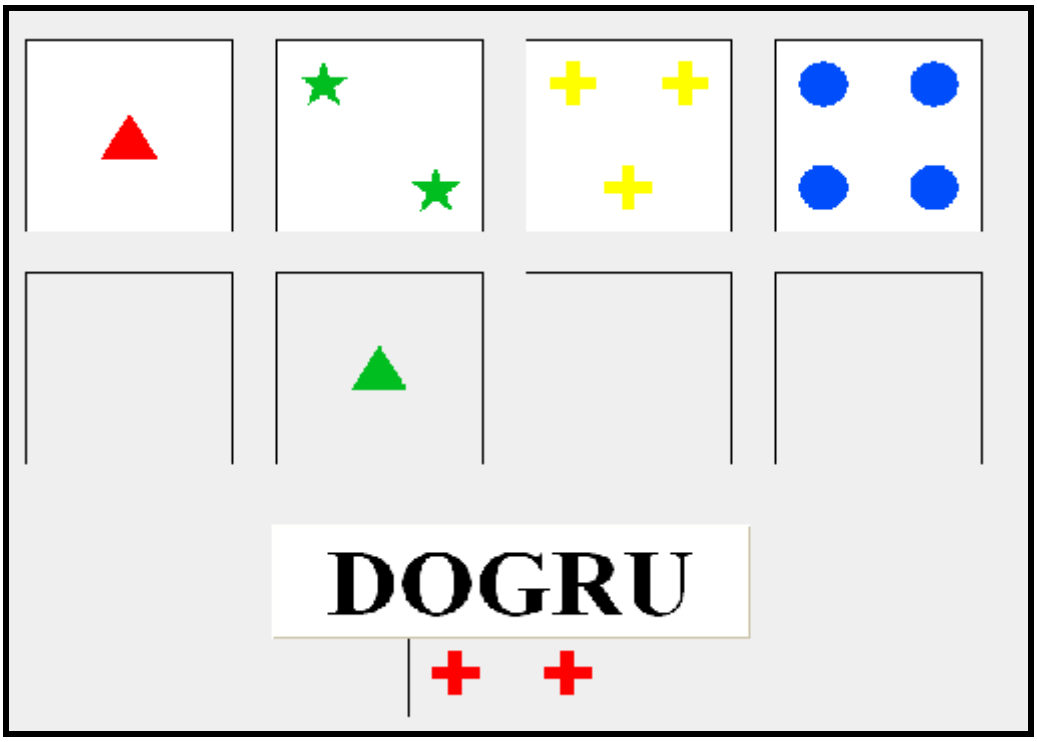
Uygulamada bilgisayar ekranında üst sırada üzerinde farklı sayıda (bir, iki, üç veya dört adet) ve renkte (kırmızı, yeşil, mavi veya sarı) yıldız, üçgen,

daire ve artı şekilleri olan 4 adet kart bulunur. Bu kartlar test boyunca değişmezler. En alt sırada ise 1 adet kart bulunur ve bu kartın denek tarafından en üstteki kartlardan renk, şekil ya da sayı bakımından uygun olan kartın altına yerleştirilmesi gerekmektedir (Bkz Resim 1 ve 2). Burada her yerleştirmeden sonra farklı bir kart belirir ve yerleştirme işlemi deneğin performansına göre en fazla 128 kart tamamlanana kadar sürer. Her yerleştirme işleminde eşleştirilen iki kart arasındaki benzerlik (renk, şekil ya da sayı bakımından) mevcut kategori ile uyumlu ise bilgisayar ekranında "Doğru", uyumsuz ise "Yanlış" yazısı belirir. Denekten beklenen, "Yanlış" yazısını gördüğünde mevcut kategoriye uygun cevabı bulması ve eşleştirme kuralını kategori sonuna kadar sürdürmesidir. Üst üste 10 doğru yanıttan sonra bilgisayar başka bir kategoriye geçer ve eşleştirme kuralı değişmiş olur. Deneğe test yönergesi verilirken testin işleyiş biçimi detaylı anlatılmaz, yalnızca kartları kendisinin keşfedeceği kural çerçevesinde yerleştirmesi gerektiği söylenir.

Resim 1 ve Resim 2'de WCST-CV4 uygulamasına ait ekran görüntüleri verilmiştir. Resim 1 de deneğin ilk karşılaştığı test ekranı, Resim 2 de deneğin verdiği doğru tepkiye ekranda "Doğru" yazısıyla verilen geri bildirim görülmektedir.



Şekil 4. WCST-CV4 testi, ilk kartın verildiği ekran.



Şekil 5. WCST-CV4 testi, ilk yanıtın değerlendirildiği ekran.

WCST'de hesaplanan 13 puan şunlardır:

1) Toplam Tepki Sayısı: Bilgisayar tarafından deneğin performans ve doğru yanıt başarısına göre 128 ya da daha az sayıda kart verilmekte olup deneğe verilen ve deneğin yanıtladığı kart sayısını ifade etmektedir. Deneğin performansının direkt bir göstergesi olmadığından, çalışmamızda bu puan kullanılmamıştır. Diğer yandan toplam hatalı yanıt sayısı, toplam doğru sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı puanları, deneğe verilen kart sayısı (toplam tepki sayısı) ile ilişkili olup, denekler arası karşılaştırmada bu puanları kullanmak uygun değildir. Bu nedenle bu puanların toplam tepki sayısına bölümü x 100 formülü ile hesaplanan ilgili puan yüzdeleri çalışmamızda denekler arası değerlendirme amacıyla kullanılmıştır.

2) Toplam hata yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye (renk, şekil ya da sayı) uygun yerleştiremediğini ifade eden hatalı yanıt sayısının, toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade eder.

3) Toplam doğru yanıt yüzdesi: Deneğin verilen kartı istenen kategoriye uygun yerleştirdiğini ifade eden toplam doğru yanıt sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

4) Tamamlanan kategori sayısı: Art arda 10 kez doğru tepkilerin verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.

5) Toplam Perseveratif tepki sayısı: ardışık 10 doğru tepkiden sonra istenen kategorinin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan

eşleme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan tepkilerin toplamıdır.

Perseveratif tepki yüzdesi: perseveratif tepki sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

6) Toplam Perseveratif hata sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda da yanlış olanları ifade eder.

7) Perseveratif olmayan hata yüzdesi: toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilen perseveratif olmayan hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

8) Perseveratif hata yüzdesi: perseveratif hata sayısının toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılması ile elde edilen sonucu ifade etmektedir.

9) İlk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı: ilk kategoriye ilişkin tepkilerin toplamı, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısını oluşturmaktadır.

10) Kavramsal düzey tepki sayısı: birbirini izleyen en az üç doğru tepkiden oluşan doğru tepkilerin toplamından oluşmaktadır.

11) Kavramsal düzey tepki yüzdesi: kavramsal düzey tepki sayısının toplam cevap sayısına bölünerek 100'le çarpılması ile elde edilmektedir.

12) Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı: deneğin art arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tekrar ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

13) Öğrenmeyi öğrenme puanı: En az üç kategoriyi tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısı o kategorideki toplam tepki sayısına bölünüp 100'le çarpılmakta ve böylece her kategorinin hata yüzdesi hesaplanmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta, fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

WCST soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürebilme, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilme gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de yararlı bir testtir. Gerek soyutlama, akıl yürütme ve kavramsallaştırma becerisi, gerekse karmaşık dikkat *(dikkati sürdürme, sebatlılık, amaca yönelik davranışı sürdürme, enterferansa-çeldiricilere direnç, uygun olmayan tepki eğilimini ketleme)*, frontal hasarlar sonucu bozulur. WCST dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir. Bir frontal lob işlev testi olarak kullanılan WCST, sağ frontal lobda dorsolateral prefrontal korteksi de içeren bir yayılıma sahiptir.

Karakaş ve arkadaşlarının 1999 yılında yürüttükleri bir çalışmada Wisconsin Kart Eşleme Puanlarından ilk 8'inin perseverasyonla ilişkili olduğu bulunmuş ve sonucun literatürle uyumlu olduğu bildirilmiştir.[154,155] Yine aynı çalışmada toplam doğru sayısı, kavramsal düzey tepki sayı ve yüzdesi puanları ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının bir arada ortak faktör puanıyla temsil edildiği ve bu faktör puanının kavramsallaştırma ve soyut irdelemeyi işaret ettiği ifade edilmiştir.

WCST ile zekâ düzeyleri arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmaların çok önemli bölümünde ilişki düzeyi istatistikî anlamlılığın çok altında bulunmuştur.(148)

WCST'in bilgisayarlı uygulamasının klasik uygulama ile aynı özellikleri ölçüp ölçmediği ile ilgili Bekçi ve arkadaşlarının 2006 yılında yürüttükleri bir araştırmada; her iki uygulamada da benzer faktör yapıları elde edilmiş ve iki uygulamanın sonuçlarının örtüştüğü bulunmuştur.(156)

3.2.3.h. Sürekli Performans Testi (SPT) - T.O.V.A Test:

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Araştırmada kullanılan SPT bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan iki farklı uyaran ile gerçekleştirilmektedir *(T.O.V.A. Test).*

Hedef Uyaran Hedef Olmayan Uyaran

Şekil 6. *TOVA Testi, Ekranda Beliren Uyaranlar*

Test ayarlarında uyaran büyüklükleri seçilebilmekte olup, çalışmamızda testin standart uyaran büyüklüğü kullanılmış, orijinal ayarı değiştirilmemiştir. Uygulama sırasında deneğe hedef uyaranı gördüğünde test düğmesine olabildiğince hızlı basması, hedef olmayan uyaranı gördüğünde düğmeye basmaması söylenir. Deneğin test prosedürünü tam olarak kavradığından emin

olmak için kısa bir alıştırma testi sonrasında test başlatılır. Testin süresi standart olup 21 dakikaya yakın sürmektedir.

T.O.V.A.Testin değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şunlardır:

1. Hedef Uyarana Doğru yanıt sayısı (TOVA1): doğru yanıt verilen hedef uyaran sayısını verir.

2. Hedef olmayan uyarana doğru yanıt sayısı (TOVA2): doğru yanıt verilen hedef olmayan uyaran sayısını verir.

3. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3): *Hedef Uyarana Doğru yanıt sayısı + Hedef olmayan uyarana doğru yanıt sayısı*dır.

4. Atlama (omission) sayısı (TOVA 4): kaçırılan hedef uyaran sayısını verir. Atlama skorları dikkat eksikliğini gösterir.

5. Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 5): deneğin hedef uyaranların yüzde kaçına yanıt veremediğini gösterir.

6. Hatalı basma (comission) sayısı (TOVA6): hedef olmayan uyarana verilen düğmeye basma şeklindeki hatalı yanıt sayısını göstermektedir. Hatalı basma skorları dürtüsellik (impulsivite) ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

7. Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA7): deneğin hedef olmayan uyaranların yüzde kaçına hatalı yanıt verdiğini gösterir.

8. Tepki süresi ortalaması (TOVA 8): deneğin hedef uyaranı saptaması ile düğmeye basması arasında geçen sürelerin ortalamasıdır. Bu süredeki uzama dikkati yoğunlaştırmadaki güçlük olarak yorumlanır.

9. Hatalı basma (comission) latansı ortalaması (TOVA 9): deneğin hedef olmayan uyaranı saptaması ile düğmeye basması arasında geçen sürelerin ortalamasıdır.

10. Çoklu cevap sayısı (TOVA 10): Aynı uyaran için verilen birden fazla yanıt sayısıdır. Bir test süresinde 20 den fazla olması nörolojik matürite bozuklukları ya da disfonksiyonları için anlamlı olabilir.

11. D Prime (TOVA 11): Deneğin test süresince doğru yanıt performansını sürdürebilmesinin ölçütüdür. Sonucun yüksek olması performansta bozulmanın az, düşük olması performansta zaman içinde bozulmanın fazla olduğunu gösterir.

12. Hatalı Basma Sonrası (Post-Comission) Yanıt Latansı (TOVA 12): Hatalı basma (comission) hatasını takip eden ilk düğmeye basma tepkisinin latansıdır. Normal bireyler comission hatası yaptıklarını anladıklarında takip eden uyarana daha geç yanıt verme eğilimi gösterirler. Davranım bozukluğu olan bireylerde bu durum tersine işler. Dikkatten ziyade dürtüselliğin bir işareti olarak kabul edilebilir.

Yukarıda sayılan parametreler testin 4 çeyreklik süreleri için ayrı ayrı hesaplanmakta ve ilgili parametrenin yanına eklenen #Q1, #Q2, #Q3, #Q4 simgeleri ile sonuçların kaçıncı çeyreğe ait olduğu gösterilmektedir. Yine benzer biçimde testin ilk yarısı için #H1, ikinci yarısı için #H2, testin tamamı için de #T simgeleri ile o dilime ait sonuçlar gösterilmektedir.

3.3. TEST UYGULANAN ORTAM:

Ölçümler yataklı tedavi kliniğinde oluşturulan ölçüm laboratuarında gerçekleştirildi. Ortamın optimal sessizlik, aydınlık ve dış uyaranlardan yalıtılmış olmasına özen gösterildi. Deneklerin test saatleri açlık gibi fizyolojik ihtiyaçları dikkate alınarak standardize edildi. Testler öğleden önce 09.00-12.00 ve 13.00-15.00 saatleri arasında yapıldı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistikî analiz SPSS programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin sayıca veya tablo düzenine göre uygun olanlarında ki-kare testi yapıldı. Sayısal ölçüm değerleri için gruplar arası kıyaslamalarda değişkenler karşılaştırma öncesi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile 0.05 anlamlılık seviyesinde parametrik ve non-parametrik olarak ayrıldı. Parametrik değişkenler için gruplar arası karşılaştırma Levene's testi ve Independent-t testi kullanılarak, non-parametrik değişkenler için Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Karşılaştırmalar şizofreni-bipolar, şizofreni-kontrol ve bipolar-kontrol olmak üzere ikili gruplar arasında yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya toplam 109 çocuk alındı. Deneklerin 2 si testlere kendi istekleri ile devem etmediler, 2 si test sırasında karın ve baş ağrısı gibi nedenlerle teste devam edemeyeceğini bildirdi ve 5'i de okuma yazmayı yeteri kadar bilmeme ya da sayı sayamama gibi testlerin yapılabilmesi için asgari şartları sağlayamadığından çalışma dışı bırakıldı. DSM IV-TR'e göre şizofreni tanılı ebeveynleri olan 30 çocuk, bipolar affektif bozukluk tanılı ebeveynleri olan 30 çocuk ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan ebeveyne sahip 39 kontrol grubu çocuktan oluşan toplam 99 denek çalışmayı tamamladı

Şizofreni hastası ebeveynlerin çocuklarının (Ş) yaş ortalaması 12,6 ± 2,3, bipolar affektif bozukluklu ebeveynlerin çocuklarının (B) yaş ortalaması 12,3±2,7, kontrol grubunun (K) yaş ortalaması 12,2 ± 2,6 idi. Yaş ortalamaları her üç grup için birbirine benzer bulundu.

Ş grubu çocuklarının %43,3'ü kız, %56,7'si erkek, B grubu çocukların %50'si kız, %50'si erkek, K grubunun %47,5'i kız, %52,5'i erkek idi. Kız/Erkek oranları açısından gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ş grubu çocuklarının eğitim yılı ortalamaları 5,8 ± 2,8 yıl, B grubu çocukların eğitim yılı ortalamaları 6,3 ± 2,7 yıl idi. Kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması 5,8 ± 2,5 yıl olarak hesaplandı. Eğitim yılı ortalamaları açısından her üç grup birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel yönden birbirine benzer bulundu.

Aile gelir düzeyleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistikî olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmekte Ş grubu daha çok 500–1000 TL ile 1001–2000 TL gelir grubu aralığında, B ve K grubu ailelerin çoğunluğunun ise 1001–2000 TL gelir grubunda olduğu izlenmektedir. Gruplar ikili karşılaştırıldığında p değerleri; Ş/B→0,04 Ş/K→0,00 B/K→0,04 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2. Çocukların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı–1

		Grup				
		Şizofreni (Ş) N (%)	Bipolar (B) N (%)	Kontrol (K) N (%)	Toplam N (%)	p*
Cinsiyet	Kız	13 (%43,3)	15 (%50,0)	19 (%48,7)	47 (%47,5)	Ş/B→0,60 Ş/K→0,65 B/K→0,91
	Erkek	17 (%56,7)	15 (%50,0)	20 (%51,3)	52 (%52,5)	
Aile Gelir Düzeyi	≤500 TL	9 (%30)	6 (%20,0)	1 (%2,6)	16 (%16,2)	Ş/B→0,04** Ş/K→0,00** B/K→0,04**
	501- 1000 TL	11 (%36,7)	4 (%13,3)	7 (%17,9)	22 (%22,2)	
	1001- 2000 TL	10 (%33,3)	18 (%60,0)	16 (%41,0)	44 (%44,4)	
	≥2001 TL	0 (%0)	2(%6,7)	15 (%38,5)	17 (%17,2)	

* p değerleri şizofreni/bipolar (Ş/B), şizofreni/kontrol (Ş/K), bipolar/kontrol (B/K) şeklinde ikili gruplar arası karşılaştırmalar sonucu ayrı ayrı hesaplanmıştır.
**p<0,05

Tablo 3. Çocukların Sosyodemografik Özellikler Yönünden Dağılımı–2

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Yaş	12,6 ± 2,3	12,3 ±2,7	12,2± 2,6	Ş/B→0,57 Ş/K→0,49 B/K→0,93
Eğitim Yılı	5,8 ± 2,8	6,3 ± 2,7	5,8 ± 2,5	Ş/B→0,40 Ş/K→0,86 B/K→0,49

4.2. Klinik Özellikler

4.2.1. Zekâ

Tablo 3 de IQ ortalamaları, tablo 4 de Zekâ Dilimlerine göre grupların dağılımları verilmiştir. Gruplar zekâ ortalamaları ve zekâ dilimlerine göre dağılımları yönünden incelendiğinde Ş grubu çocukları, B grubu çocukları ve K grubu çocukları arasında zekâ yönünden istatistikî anlamlılık düzeyinde bir farklılık olmadığı görülmektedir.

Tablo 4. Çocukların IQ ortalamaları

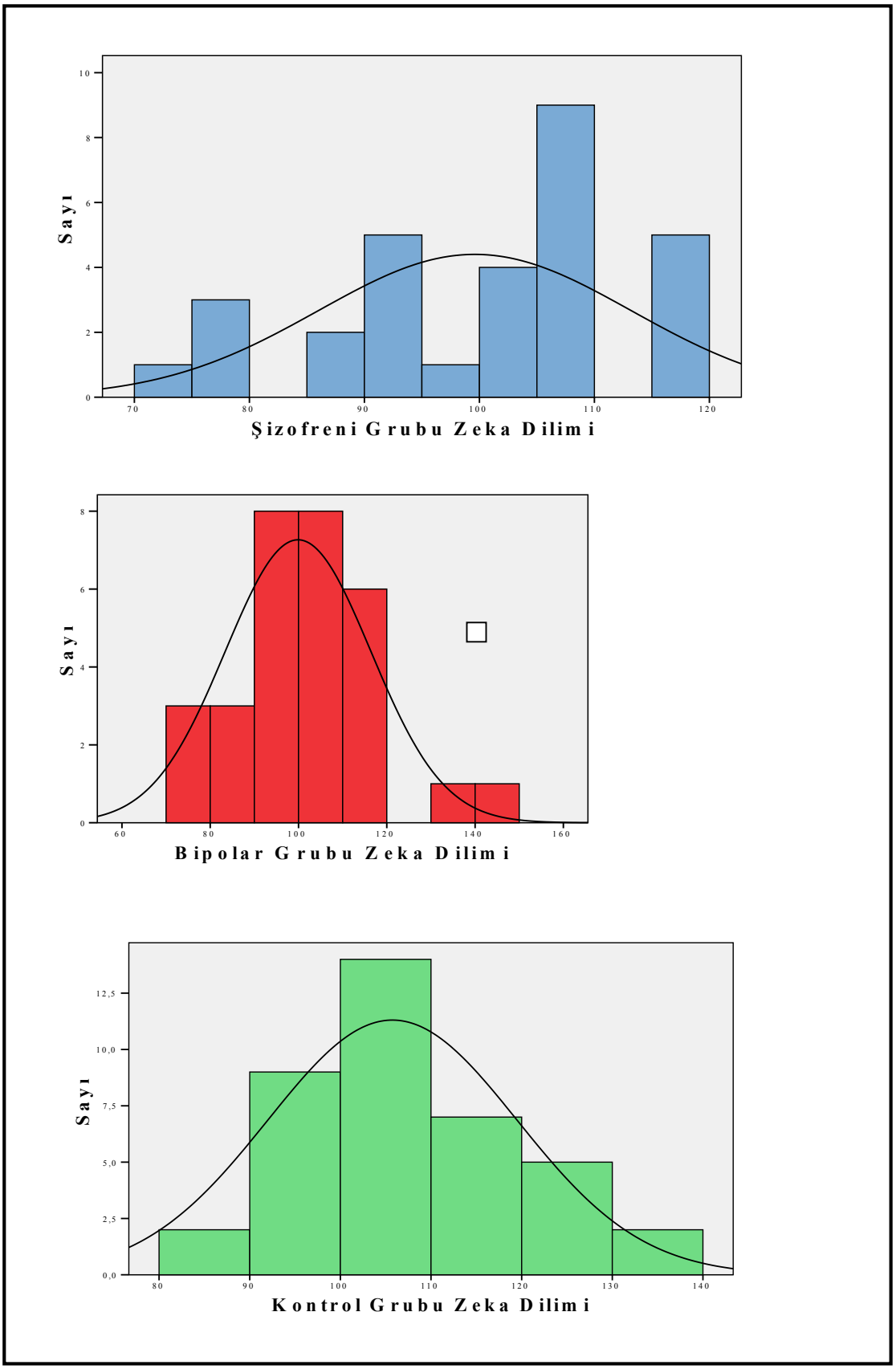
	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
IQ	99,6 ± 13,6	99,9±16,4	105,7± 13,8	Ş/B→0,67 Ş/K→0,19 B/K→0,07

Zekâ dilimlerine göre dağılım Tablo 4 ve Şekil 1'de verilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde; Ş grubu çocuklarının en yüksek zekâ düzeyinin parlak zekâ düzeyi olduğu ve beklenen çan eğrisi dağılımını göstermediği, B grubu çocukları ve K grubu çocuklarının zekâ düzeyine göre çan eğrisi biçiminde dağılım gösterdikleri görülmektedir.

Tablo 5. Çocukların Zekâ Dilimleri Yönünden Dağılımı

		Grup			
		Şizofreni (Ş) n (%)	Bipolar (B) n (%)	Kontrol (K) n (%)	Toplam n (%)
Zekâ Dilimi (IQ puanı)	Sınır (70–80)	4 (%13,3)	3 (%10,0)	0 (%0,0)	7 (%7,1)
	Donuk (80–90)	2 (%6,7)	3 (%10,0)	2 (%5,1)	7 (%7,1)
	Normal (90–110)	19 (%63,3)	16 (%53,3)	23 (%59,0)	58 (%58,6)
	Parlak (110–120)	5 (%16,7)	6(%20,0)	7 (%17,9)	18 (%18,2)
	Üstün (120–130)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%12,8)	5 (%5,1)
	Dahi (>130)	0 (%0)	2 (%6,7)	2 (%5,1)	4 (%4,0)

Şekil 7. Grupların Zekâ Dilimlerine Göre Dağılım Grafikleri



4.2.2. Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi Puanları

4.2.2.a. Kayıt Belleği Puanları (1–5 arası okumalar)

Rey sözel öğrenme ve bellek testi'nin ilk 5 okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları kayıt belleği ve öğrenme ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

Ş grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre 2. ve 5. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre 3. ve 4. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir. 5. okumada hatırlanan kelime sayısı puanları incelendiğinde B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre istatistikî anlamlılık düzeyine yakın düzeyde ($p=0,07$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında rey sözel öğrenme ve bellek testi'nin ilk 5 okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Rey Testi Kayıt Belleği ve Öğrenme Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
1. Okuma Hatırlama Sayısı	6,70 ± 1,6	6,60 ± 1,6	7,21 ± 1,3	Ş/B→0,82 Ş/K→0,17 B/K→0,09
1. Okuma Tekrar Sayısı	0,17 ± 0,4	0,13 ± 0,5	0,28 ± 0,6	Ş/B→0,41 Ş/K→0,43 B/K→0,12
2. Okuma Hatırlama Sayısı	9,17 ± 1,8	9,30 ± 2,3	10,03 ± 2,0	Ş/B→0,81 Ş/K→0,05* B/K→0,17
2. Okuma Tekrar Sayısı	0,77 ± 1,3	0,63 ± 1,0	0,95 ± 1,2	Ş/B→0,77 Ş/K→0,36 B/K→0,22
3. Okuma Hatırlama Sayısı	11,23 ± 1,9	10,57 ± 2,2	11,49 ± 2,4	Ş/B→0,35 Ş/K→0,36 B/K→0,05*
3. Okuma Tekrar Sayısı	1,47 ± 1,4	1,20 ± 1,6	1,33 ± 1,1	Ş/B→0,22 Ş/K→0,83 B/K→0,26
4. Okuma Hatırlama Sayısı	11,73 ± 2,1	11,10 ± 2,2	12,51 ± 1,9	Ş/B→0,26 Ş/K→0,10 B/K→0,00**
4. Okuma Tekrar Sayısı	1,30 ± 1,6	1,57 ± 1,7	1,51 ± 1,6	Ş/B→0,55 Ş/K→0,52 B/K→0,99
5. Okuma Hatırlama Sayısı	12,17 ± 2,1	12,37 ± 1,9	13,15 ± 2,1	Ş/B→0,80 Ş/K→0,04* B/K→0,07
5. Okuma Tekrar Sayısı	1,10 ± 1,1	1,33 ± 1,6	1,18 ± 1,5	Ş/B→0,89 Ş/K→0,78 B/K→0,66
1–5. Okumalar Hatırlama Sayısı Toplamı	51,0 ± 8,0	49,93 ± 8,8	54,38 ± 8,1	Ş/B→0,63 Ş/K→0,05* B/K→0,02*
1–5. Okumalar Tekrar Toplamı	4,80 ± 3,9	4,87 ± 5,1	5,26 ± 3,7	Ş/B→0,60 Ş/K→0,62 B/K→0,27

*p<0,05 ** p<0,01

4.2.2.b. Erken ve Geç Hatırlama Puanları (6.-7. okumalar)

Rey sözel öğrenme ve bellek testi'nin 6. ve 7. okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları yakın bellek ile ilgili olup, bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

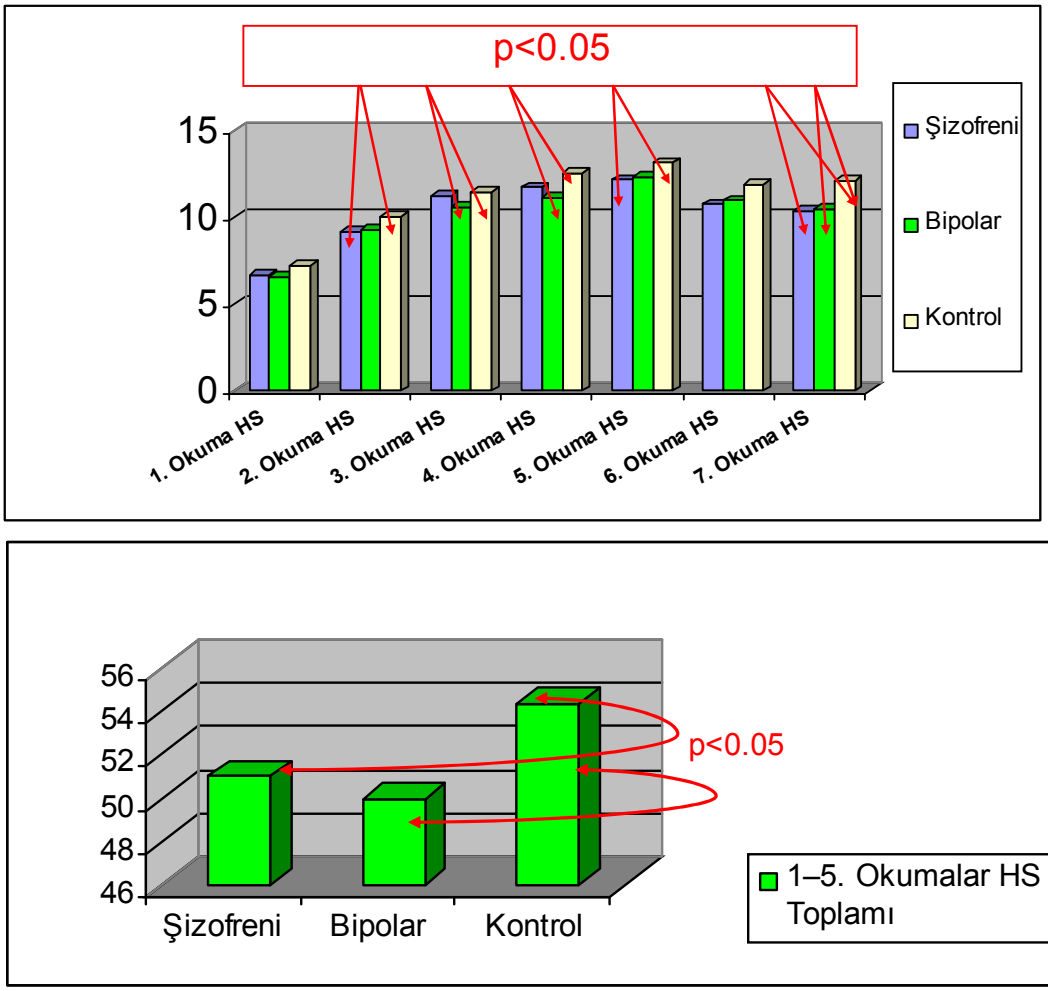
Ş grubu çocuklarının ve B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre (Ş/K ve B/K) 7. okumada istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir. Yine Ş grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre 6. okumada istatistikî olarak anlamlı düzeye yakın düzeyde ($p=0,08$) daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında bu puanlar açısından bir farklılık yoktur ve 7. okumada anlamlılık düzeylerinin (p) 1' e yakın düzeyde oluşu özellikle dikkat çekicidir.

Tablo 7. Rey Testi Erken ve Geç Hatırlama Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
6. Okuma Hatırlama Sayısı	10,77 ± 2,7	10,97 ± 2,6	11,92 ± 2,6	Ş/B→0,77 Ş/K→0,08 B/K→0,12
6. Okuma Tekrar Sayısı	0,73 ± 1,0	1,23 ± 1,4	1,00 ± 1,5	Ş/B→0,15 Ş/K→0,88 B/K→0,21
7. Okuma Hatırlama Sayısı	10,40 ± 3,4	10,47 ± 3,1	12,08 ± 2,9	Ş/B→0,97 Ş/K→0,02* B/K→0,01*
7. Okuma Tekrar Sayısı	1,17 ± 1,7	0,90 ± 1,1	1,33 ± 1,9	Ş/B→0,98 Ş/K→0,43 B/K→0,40

*p<0,05



Şekil 8. Rey Testi Hatırlama Sayıları (HS) Grafikleri

4.2.2.c. Tanıma Alt Testi Puanları

Rey sözel öğrenme ve bellek testi'nin tanıma ile ilgili puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (recall) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

Ş grubu çocuklarının ve B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre (Ş/K ve B/K) doğru ayırt etme puanlarının istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha düşük olduğu görülmektedir.

Ş grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre Doğru Hatırlama Sayı puanlarının istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p <0,05$) daha düşük olduğu görülmektedir.

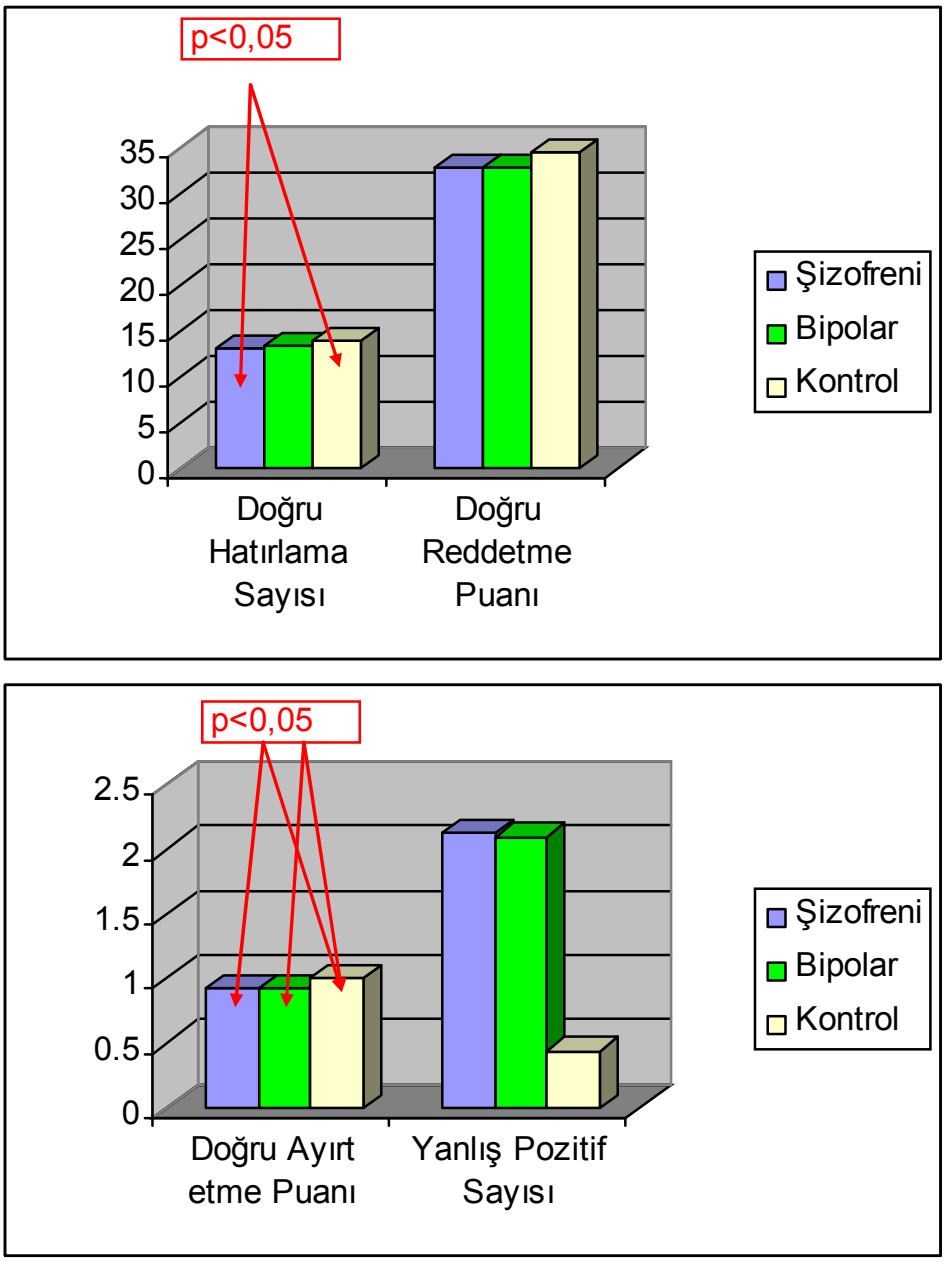
Yine Ş grubu çocuklarının ve B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre (Ş/K ve B/K) Yanlış Pozitif Sayısı ve Doğru Reddetme puanlarının istatistikî olarak anlamlı düzeye yakın düzeyde ($p =0,08$ ve $p=0,09$) daha düşük olduğu görülmektedir.

Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında bu puanlar açısından bir farklılık yoktur ve yanlış pozitif sayısı ve doğru reddetme puanlarının anlamlılık düzeylerinin (p) 1' e yakın düzeyde oluşu özellikle dikkat çekicidir.

Tablo 8. Rey Testi Tanıma Alt Testi Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Doğru Hatırlama Sayısı	13,13 ± 2,6	13,37 ± 2,8	14,03 ± 1,7	Ş/B→0,63 Ş/K→0,05* B/K→0,12
Yanlış Pozitif Sayısı	2,13 ± 4,3	2,10 ± 5	0,44 ± 0,8	Ş/B→0,95 Ş/K→0,09 B/K→0,08
Doğru Reddetme Puanı	32,87 ± 4,3	32,90 ± 5	34,56 ± 0,8	Ş/B→0,95 Ş/K→0,09 B/K→0,08
Doğru Ayırt etme Puanı	0,92 ± 0,1	0,92 ± 1,1	1,0 ± 0,04	Ş/B→0,69 Ş/K→0,02* B/K→0,03*

*p<0,05



Şekil 9. Rey Tanıma Alt Testi Puan Grafikleri

4.2.3. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları:

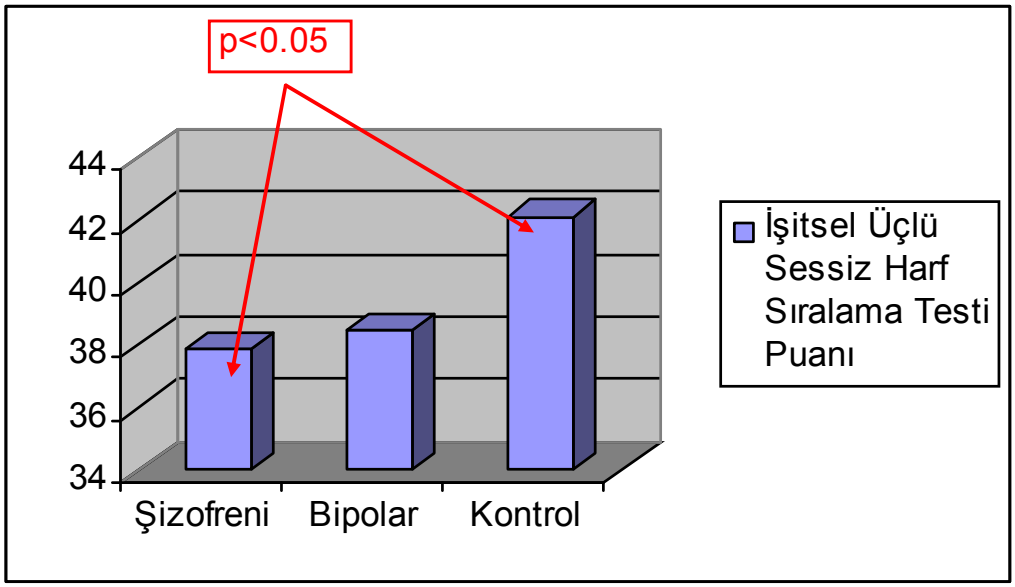
Ş grubu çocuklarının işitsel üçlü sessiz harf sıralama testi puanlarının K grubu çocuklarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde (p <0,05) daha düşük olduğu görülmektedir. Bu fark B grubu çocukları ile K grubu arasında p=0,09

düzeyinde istatistikî anlamlılık göstermektedir. Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanları:

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puanı	37,87 ± 9,5	38,47 ± 9,2	42,13 ± 8,6	Ş/B→0,81 Ş/K→0,05* B/K→0,09

*p<0,05



Şekil 10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi Puan Grafiği

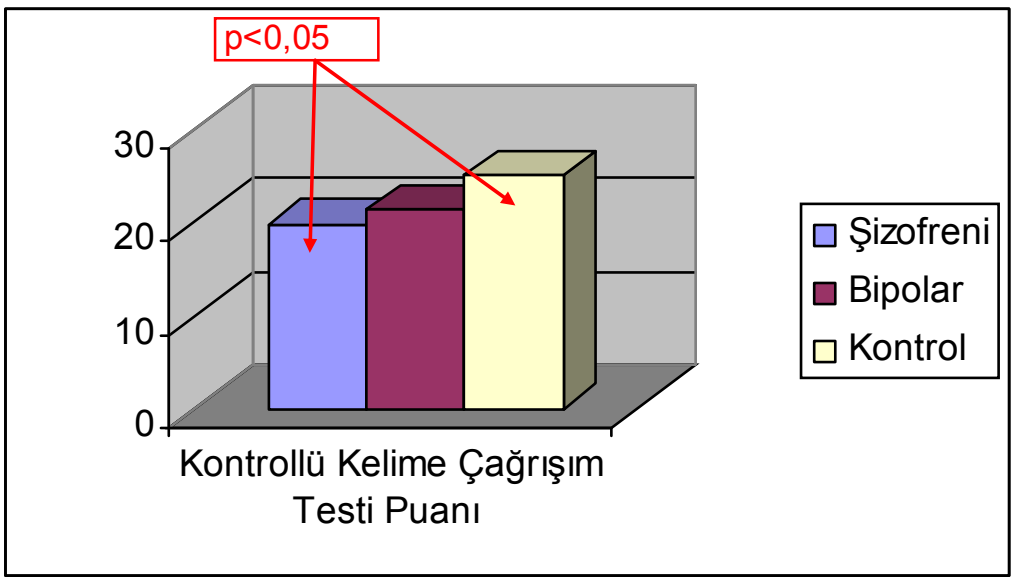
4.2.4. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları:

Ş grubu çocuklarının kontrollü kelime çağrışım testi puanlarının K grubu çocuklarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde (p <0,05) daha düşük olduğu görülmektedir. B grubu çocukları ile K grubu arasında ve Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında (B/K ve Ş/B) istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 10. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanları:

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puanı	19,86 ± 9,5	21,37 ± 8,2	25,05 ± 10,2	Ş/B→0,52 Ş/K→0,03* B/K→0,11

*p<0,05



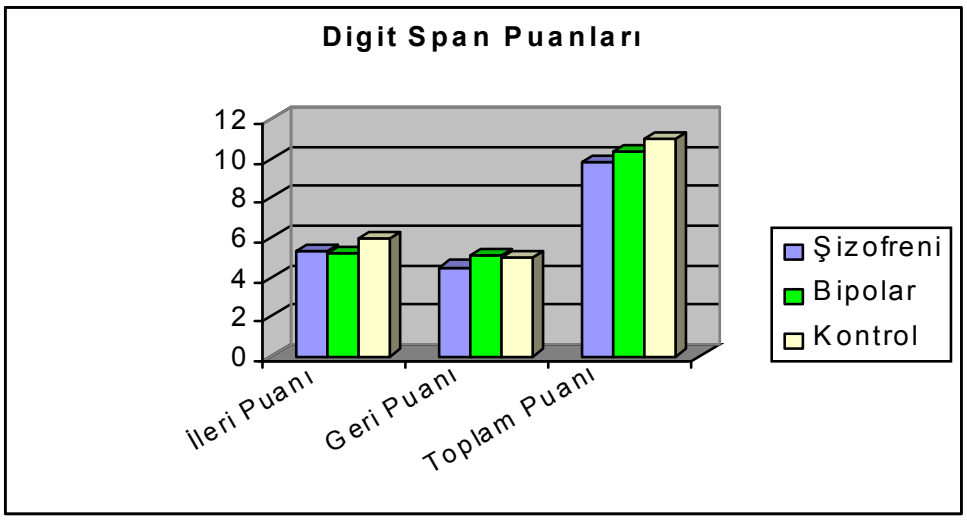
Şekil 11. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi Puan Grafiği

4.2.5. Sayı Menzili Testi *(Digit Span Test)* Puanları:

Ş grubu çocukları, B grubu çocukları ve K grubu arasında yapılan karşılaştırmaların hiç birisinde digit span test puanları açısından istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında digit span ileri testi için yapılan karşılaştırmada anlamlılık düzeylerinin (p) 1' e yakın düzeyde oluşu dikkat çekmektedir.

Tablo 11. Sayı Menzili Testi *(Digit Span Test)* Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Digit Span İleri Puanı	5,27 ± 1,7	5,23 ± 1,9	5,95 ± 2,2	Ş/B→0,95 Ş/K→0,17 B/K→0,17
Digit Span Geri Puanı	4,50 ± 1,8	5,13 ± 2,1	5,00 ± 2,0	Ş/B→0,23 Ş/K→0,59 B/K→0,46
Digit Span Toplam Puanı	9,77 ± 3,2	10,37 ± 3,5	10,95 ± 3,9	Ş/B→0,50 Ş/K→0,49 B/K→0,79



Şekil 12. Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Puan Grafiği

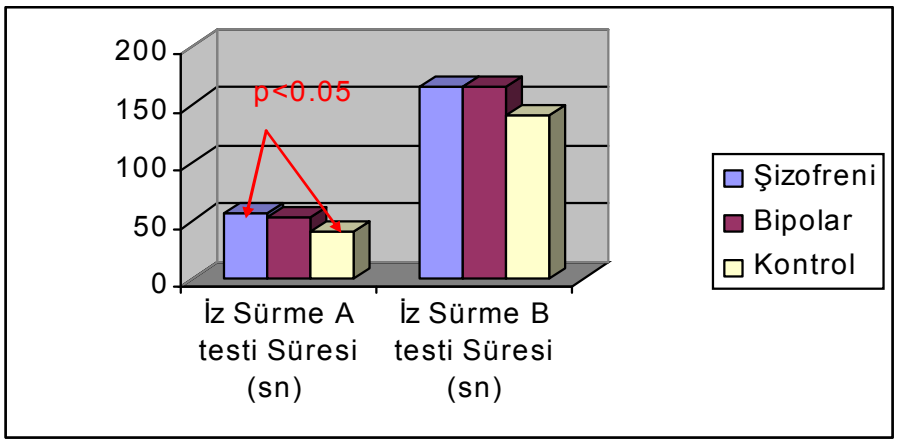
4.2.6. İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puanları:

Ş grubu çocuklarının İz Sürme A Testi süre puanlarının K grubu çocuklarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde (p <0,05) daha düşük olduğu görülmektedir. İz Sürme A testi için B grubu çocukları ile K grubu arasında istatistikî anlamlılığa yakın düzeyde (p=0,07) fark olduğu ve Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında İz Sürme A ve B testleri için istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir. Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında İz Sürme B testi için istatistikî anlamlılık düzeyi (p) 1'e yakındır.

Tablo 12. İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
İz Sürme A testi Süresi (sn)	57,50 ± 23,38	52,71 ± 28,42	41,19 ± 18,84	Ş/B→0,19 Ş/K→0,02** B/K→0,07
İz Sürme B testi Süresi (sn)*	166,61 ± 78,48	166,44 ± 80,74	142,06 ± 85,95	Ş/B→0,99 Ş/K→0,09 B/K→0,21

* İz sürme B testinde 300 saniyeden sonra test sonlandırılmış ve fazla süreler 301 sn olarak kaydedilmiştir. **p<0,05



Şekil 13. İz SürmeTesti (Trail Making Test) Puan Grafiği

4.2.7. Stroop Renk Kelime Testi Puanları:

Ş grubu çocuklarının Stroop testinin Tüm bölümlerindeki (Bölüm 1-5) süre puanlarının K grubu çocuklarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir.

B grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre Bölüm 2 (Renkli basılmış kelime isimlerini okuma) süre puanlarının istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir.

Ş grubu çocuklarının B grubu çocuklarına göre Bölüm 4 (Renkli basılmış nötr kelimelerin renklerini söyleme) hata puanlarının istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha yüksek olduğu görülmektedir.

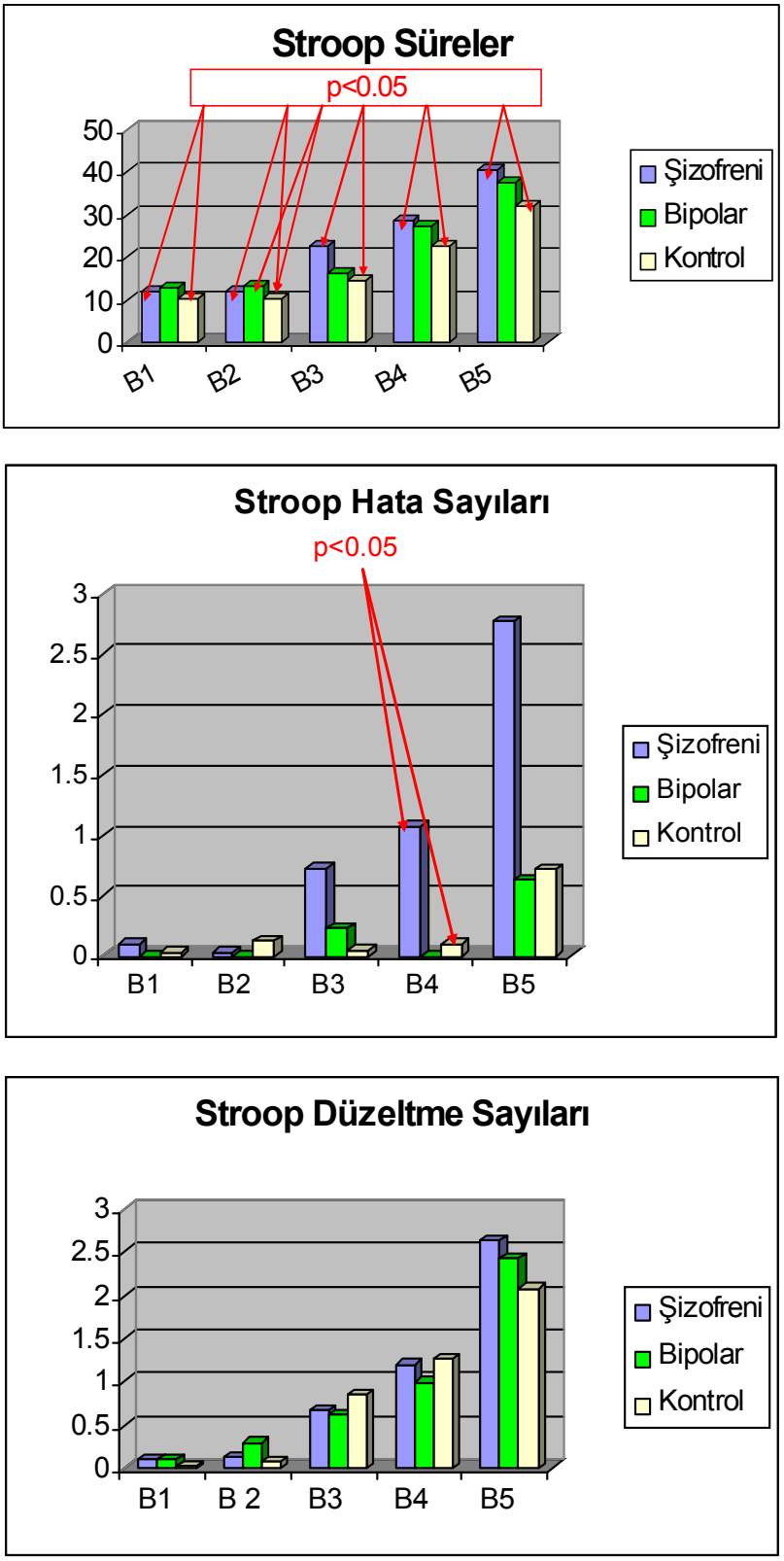
Tablo 13. Stroop Testi Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Bölüm1 Süre	12,01 ± 3,7	12,73 ± 7,4	10,34 ± 2,9	Ş/B→0,51 Ş/K→0,04* B/K→0,08
Bölüm1 Hata Sayısı	0,10 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,03 ± 0,1	Ş/B→0,15 Ş/K→0,40 B/K→0,38
Bölüm1 Düzeltme Sayısı	0,10 ± 0,3	0,10 ± 0,3	0,03 ± 0,1	Ş/B→1,00 Ş/K→0,19 B/K→0,19
Bölüm2 Süre	12,12 ± 4,5	13,37 ± 5,66	10,23 ± 3,14	Ş/B→0,39 Ş/K→0,05* B/K→0,00**
Bölüm2 Hata Sayısı	0,03 ± 0,1	0,00 ± 0,0	0,13 ± 0,6	Ş/B→0,31 Ş/K→0,70 B/K→0,22
Bölüm 2 Düzeltme Sayısı	0,13 ± 0,3	0,3 ± 0,7	0,08 ± 0,27	Ş/B→0,43 Ş/K→0,44 B/K→0,12

Tablo 13. Stroop Testi Puanları- devamı

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Bölüm3 Süre	22,47 ± 22,9	16,35 ± 5,41	14,58 ± 4,4	Ş/B→0,17 Ş/K→0,05* B/K→0,13
Bölüm3 Hata Sayısı	0,73 ± 2,3	0,23 ± 1,1	0,05 ± 0,22	Ş/B→0,37 Ş/K→0,20 B/K→0,76
Bölüm3 Düzeltme Sayısı	0,67 ± 1,0	0,63 ± 0,89	0,85 ± 1,22	Ş/B→0,91 Ş/K→0,63 B/K→0,70
Bölüm4 Süre	28,49 ± 15,5	27,16 ± 15,4	22,53 ± 9,91	Ş/B→0,37 Ş/K→0,01* B/K→0,17
Bölüm4 Hata Sayısı	1,07 ± 4,0	0,00 ± 0,0	0,1 ± 0,5	Ş/B→0,01* Ş/K→0,05* B/K→0,21
Bölüm4 Düzeltme Sayısı	1,20 ± 1,1	1,00 ± 1,4	1,26 ± 1,18	Ş/B→0,29 Ş/K→0,46 B/K→0,76
Bölüm5 Süre	40,58 ± 20,0	37,51 ± 20,8	31,92 ± 11,7	Ş/B→0,33 Ş/K→0,05* B/K→0,49
Bölüm5 Hata Sayısı	2,77 ± 6,1	0,63 ± 1,4	0,72 ±1,4	Ş/B→0,18 Ş/K→0,08 B/K→0,60
Bölüm5 Düzeltme Sayısı	2,63 ± 1,8	2,43 ± 1,96	2,08 ± 1,8	Ş/B→0,69 Ş/K→0,20 B/K→0,42

*p<0,05 ** p<0,01



Şekil 14. Bölümlere (B) göre Stroop Testi Puan Grafikleri

4.2.8. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları:

Ş grubu çocuklarının toplam hata yüzdesi, toplam doğru yanıt yüzdesi, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif olmayan hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları yönünden K grubu çocuklarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$ ve $p<0,01$) daha kötü performans sergiledikleri görülmektedir.

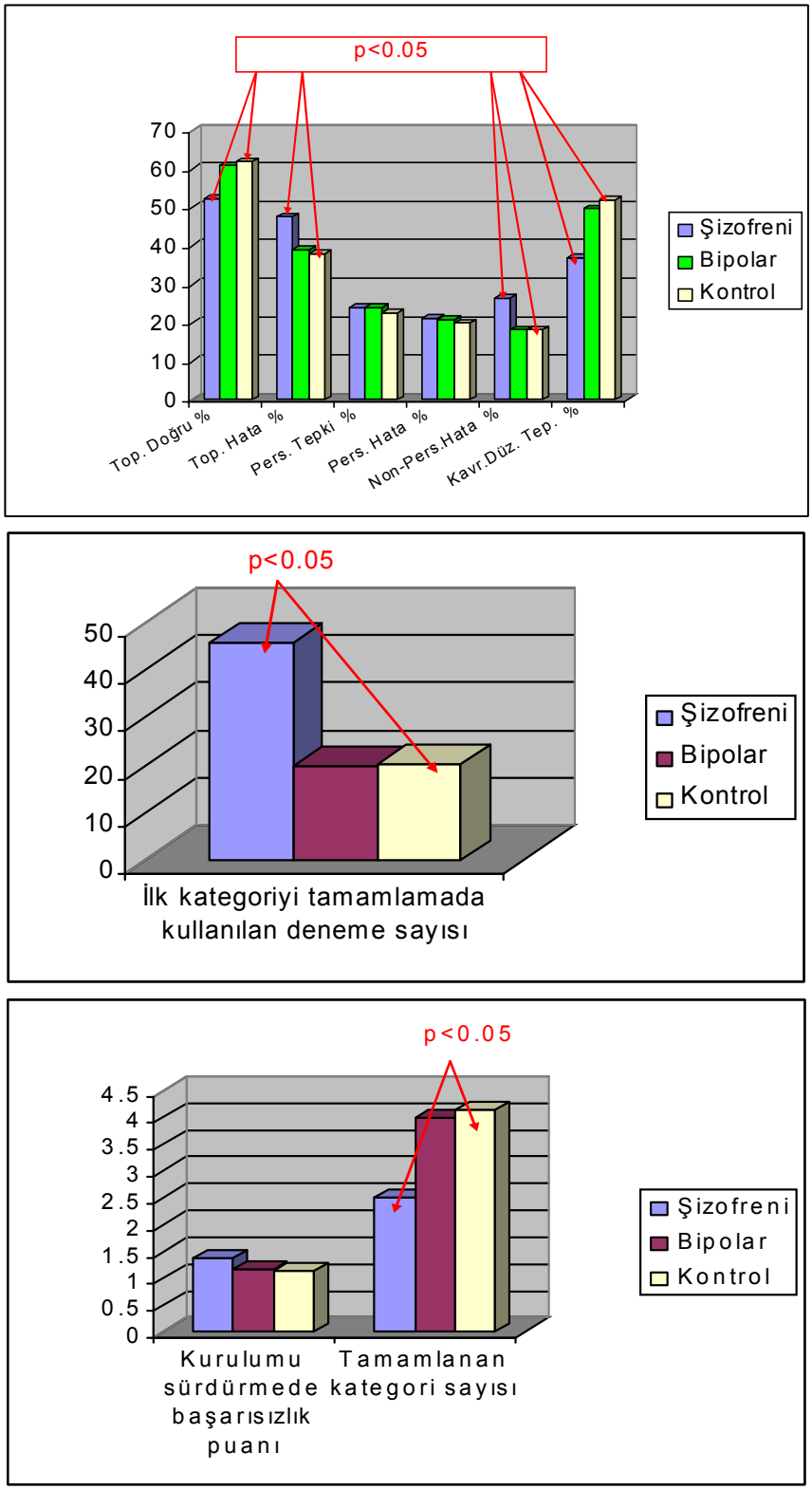
B grubu çocukları ile K grubu çocukları arasında WCST puan türlerinin hiç birisinde istatistikî olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

Ş grubu çocuklarının B grubu çocuklarına göre tamamlanan kategori sayısı, perseveratif olmayan hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanlarına göre istatistikî olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) daha kötü performans sergiledikleri görülmektedir.

Tablo 14. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
Toplam doğru yanıt yüzdesi	52,42 ± 17,2	60,90 ± 16,5	61,92 ± 18,2	Ş/B→0,08 Ş/K→0,03* B/K→0,80
Toplam hata yüzdesi	47,57 ± 17,2	39,10 ± 16,6	38,08 ± 18,2	Ş/B→0,08 Ş/K→0,03* B/K→0,80
Tamamlanan kategori sayısı	2,50 ± 2,0	4,00 ± 1,9	4,13 ± 2,1	Ş/B→0,00** Ş/K→0,00** B/K→0,61
Perseveratif tepki yüzdesi	24,07 ± 10,8	23,93 ± 11,5	22,67 ± 17,1	Ş/B→0,91 Ş/K→0,13 B/K→0,27
Perseveratif hata yüzdesi	21,13 ± 8,1	20,83 ± 9,3	20,00 ± 13,3	Ş/B→0,83 Ş/K→0,15 B/K→0,34
Perseveratif olmayan hata yüzdesi	26,40 ± 16,1	18,20 ± 9,1	18,18 ± 12,96	Ş/B→0,02* Ş/K→0,02* B/K→0,99
İlk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı	45,66 ± 39,6	19,60 ± 21,8	20,15 ± 26,6	Ş/B→0,00** Ş/K→0,00** B/K→0,69
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	36,87 ± 21,6	49,67 ± 22,0	51,90 ± 24,0	Ş/B→0,03* Ş/K→0,00** B/K→0,69
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	1,36 ± 1,6	1,16 ± 0,94	1,15 ± 1,5	Ş/B→0,87 Ş/K→0,50 B/K→0,39
Öğrenmeyi öğrenme puanı	-3,74 ± 7,8	-3,21 ± 7,6	-2,95 ± 6,1	Ş/B→0,51 Ş/K→0,19 B/K→0,86

*p<0,05 ** p<0,01



Şekil 15. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi Puan Grafikleri

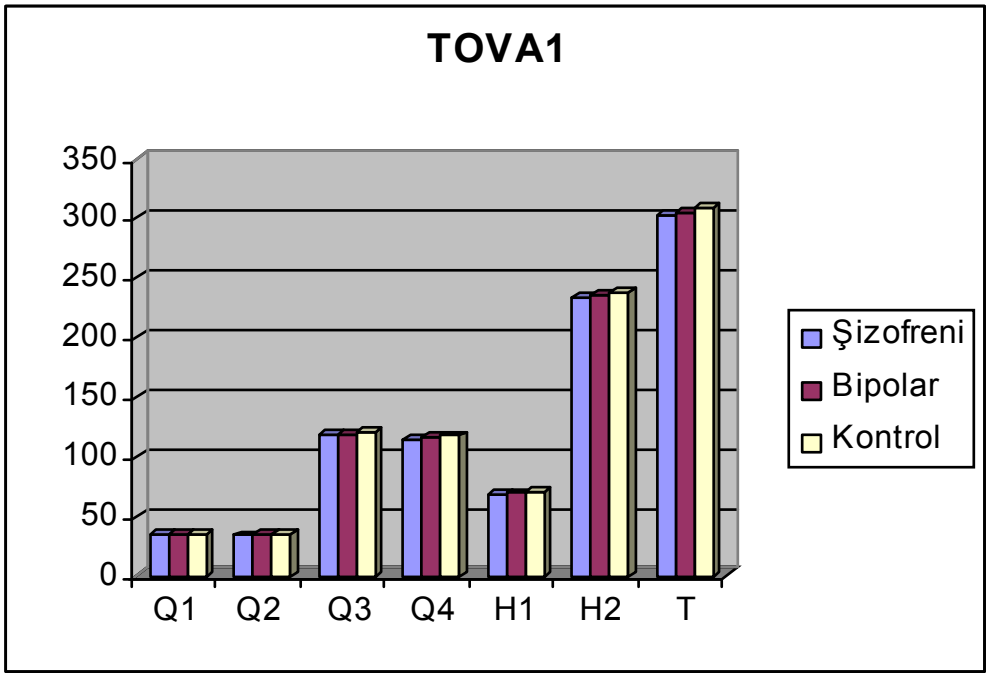
4.2.9. Sürekli Performans Testi (TOVA Testi) Puanları

4.2.9.a. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puanları:

Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 15. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puanları

	Grup			p
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA1#Q1	34,53 ± 2,5	35,10 ± 2,1	35,54 ± 0,8	Ş/B→0,18 Ş/K→0,18 B/K→0,79
TOVA1#Q2	34,00 ± 4,5	34,50 ± 3,0	35,26 ± 1,4	Ş/B→0,93 Ş/K→0,32 B/K→0,33
TOVA1#Q3	118,30 ± 13,8	119,33 ± 11,2	120,15 ± 10,5	Ş/B→0,97 Ş/K→0,89 B/K→0,96
TOVA1#Q4	115,20 ± 15,5	116,23 ± 13,2	117,56 ± 15,8	Ş/B→0,71 Ş/K→0,18 B/K→0,45
TOVA1#H1	68,53 ± 6,8	69,60 ± 4,8	70,79 ± 2,0	Ş/B→0,54 Ş/K→0,17 B/K→0,49
TOVA1#H2	233,50 ± 28,8	235,57 ± 21,8	237,72 ± 26,0	Ş/B→0,85 Ş/K→0,45 B/K→0,64
TOVA1#T	302,03 ± 34,6	305,17 ± 25,7	308,51 ± 27,4	Ş/B→0,85 Ş/K→0,43 B/K→0,67



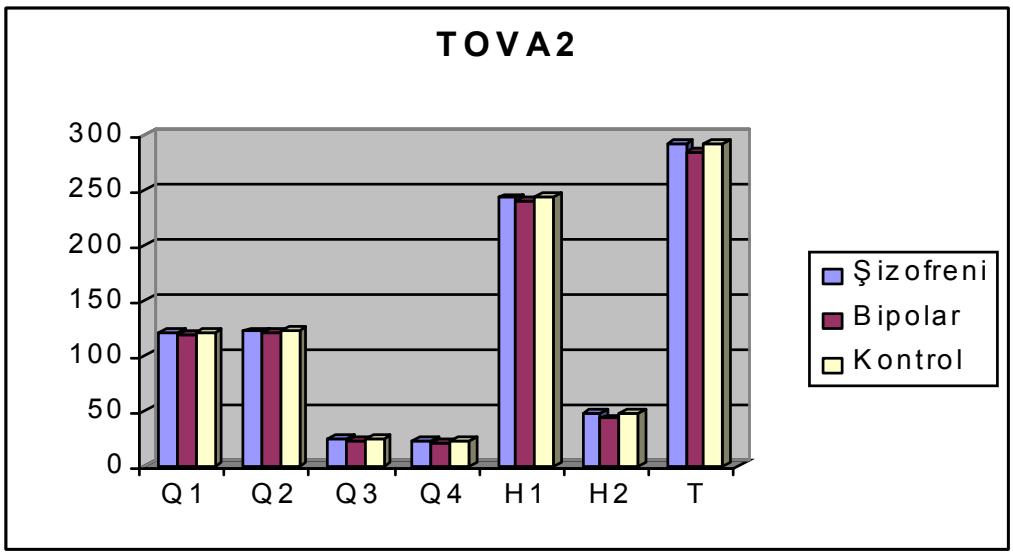
Şekil 16. Hedef Uyarana Doğru Yanıt Sayı (TOVA1) Puan Grafiği

4.2.9.b. Hedef olmayan uyarana doğru yanıt sayısı (TOVA2) Puanları:

Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (TOVA2) Puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 16. Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (TOVA2) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA2#Q1	120.77 ± 5.6	119.43 ± 12.6	120.64 ± 5.8	Ş/B→0,88 Ş/K→0,83 B/K→0,77
TOVA2#Q2	122.20 ± 5.5	121.17 ± 10.3	123.00 ± 2.9	Ş/B→0,78 Ş/K→0,92 B/K→0,96
TOVA2#Q3	25.03 ± 7.5	22.97 ± 7.5	25.05 ± 7.5	Ş/B→0,29 Ş/K→0,99 B/K→0,25
TOVA2#Q4	24.03 ± 8.0	20.87 ± 8.2	23.33 ± 7.8	Ş/B→0,13 Ş/K→0,71 B/K→0,20
TOVA2#H1	242.97 ± 10.8	240.60 ± 22.8	243.64 ± 8.2	Ş/B→0,87 Ş/K→0,82 B/K→0,90
TOVA2#H2	49.07 ± 15.0	43.83 ± 15.0	48.38 ± 14.6	Ş/B→0,18 Ş/K→0,85 B/K→0,21
TOVA2#T	292.03 ± 23.6	284.43 ± 32.3	292.03 ± 21.6	Ş/B→0,26 Ş/K→0,99 B/K→0,33



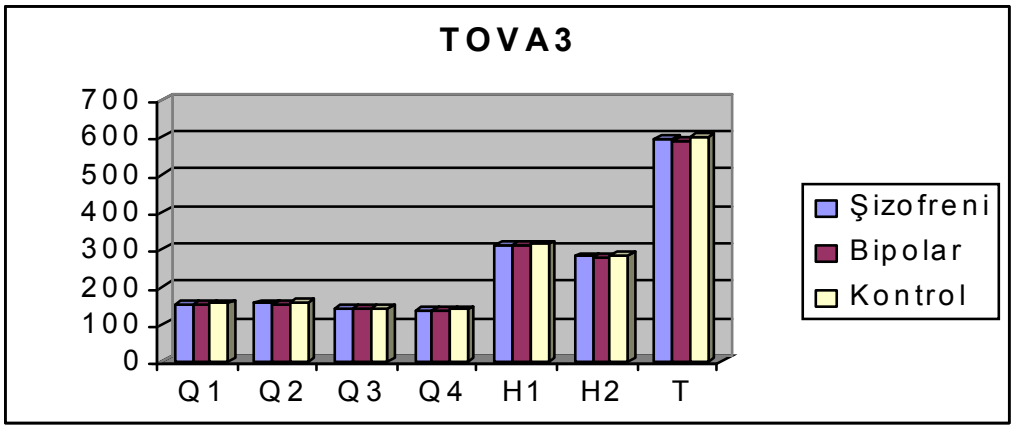
Şekil 17. Hedef Olmayan Uyarana Doğru Yanıt Sayısı (TOVA2) Puan Grafiği

4.2.9.c. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3) Puanları:

Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 17. TOVA Testi Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3) Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	P
TOVA3#Q1	155.30 ± 6.9	154.53 ± 14.1	156.18 ± 6.2	Ş/B→0,61 Ş/K→0,69 B/K→0,84
TOVA3#Q2	156.20 ± 7.4	155.67 ± 12.9	158.26 ± 3.7	Ş/B→0,95 Ş/K→0,40 B/K→0,37
TOVA3#Q3	143.33 ± 16.5	142.30 ± 16.8	145.21 ± 16.3	Ş/B→0,78 Ş/K→0,58 B/K→0,31
TOVA3#Q4	139.23 ± 19.0	137.10 ± 18.7	140.90 ± 21.7	Ş/B→0,66 Ş/K→0,52 B/K→0,18
TOVA3#H1	311.50 ± 13.9	310.20 ± 26.8	314.44 ± 9.4	Ş/B→0,85 Ş/K→0,58 B/K→0,80
TOVA3#H2	282.57 ± 34.8	279.40 ± 33.3	286.10 ± 37.6	Ş/B→0,72 Ş/K→0,50 B/K→0,25
TOVA3#T	594.07 ± 46.4	589.60 ± 54.8	600.54 ± 45.7	Ş/B→0,60 Ş/K→0,46 B/K→0,41



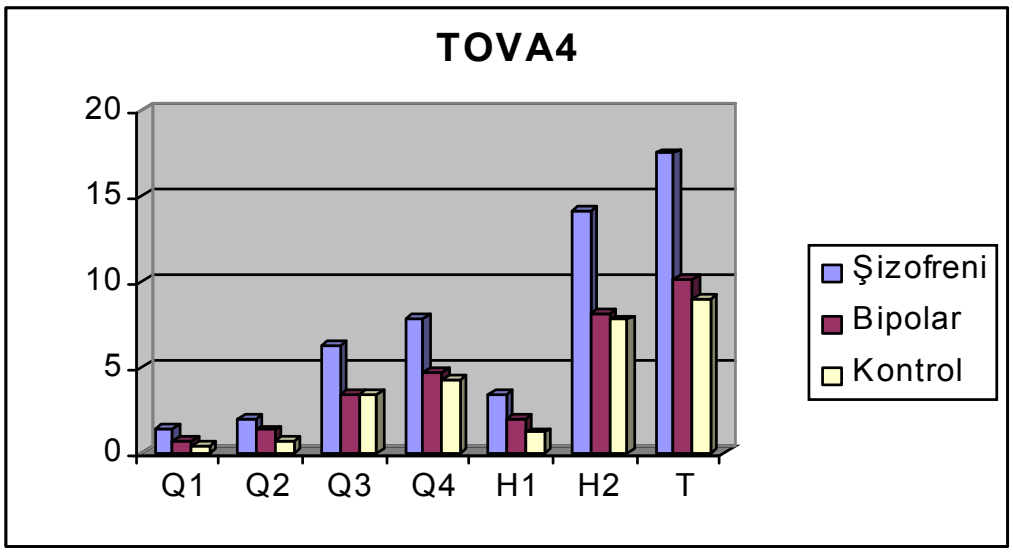
Şekil 18. Toplam Doğru Yanıt Sayısı (TOVA3) Puan Grafiği

4.2.9.d. Atlama (omission) sayısı (TOVA 4) Puanları:

Atlama (omission) sayısı (TOVA 4) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Ancak dördüncü çeyrek dilime ait atlama (omission) sayısı puanları (TOVA4#Q4) açısından Ş grubu çocukları ile K grubu arasında istatistikî anlamlılığa yakın düzeyde (p=0,07) fark olduğu görülmektedir.

Tablo 18. TOVA Testi Atlama (omission) sayısı (TOVA 4) Puanları

	Grup			p
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA4#Q1	1.43 ± 2.5	0.70 ± 1.6	0.44 ± 0.7	Ş/B→0,15 Ş/K→0,17 B/K→0,74
TOVA4#Q2	1.97 ± 4.4	1.33 ± 2.2	0.74 ± 1.4	Ş/B→0,94 Ş/K→0,32 B/K→0,33
TOVA4#Q3	6.27 ± 12.7	3.43 ± 4.8	3.46 ± 6.7	Ş/B→0,63 Ş/K→0,68 B/K→0,99
TOVA4#Q4	7.87 ± 13.1	4.70 ± 8.7	4.31 ± 9.5	Ş/B→0,29 Ş/K→0,07 B/K→0,50
TOVA4#H1	3.40 ± 6.7	2.03 ± 3.4	1.18 ± 1.9	Ş/B→0,52 Ş/K→0,16 B/K→0,49
TOVA4#H2	14.13 ± 25.5	8.13 ± 12.1	7.77 ± 15.8	Ş/B→0,44 Ş/K→0,27 B/K→0,94
TOVA4#T	17.53 ± 31.4	10.17 ± 14.2	8.95 ± 17.4	Ş/B→0,47 Ş/K→0,25 B/K→0,90



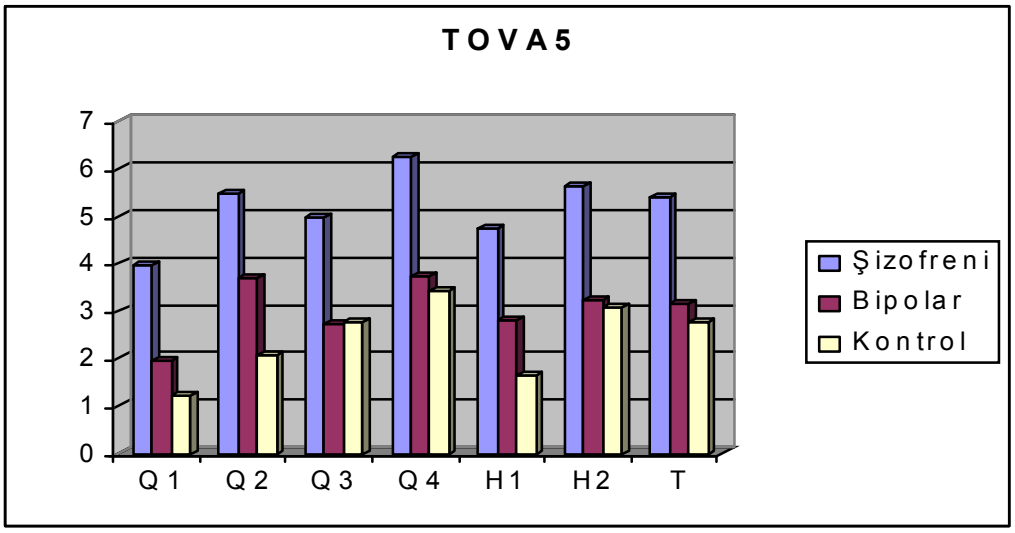
Şekil 19. Atlama (omission) sayısı (TOVA 4) Puan Grafiği

4.2.9.e. Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 5) Puanları:

Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 5) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Ancak dördüncü çeyrek dilime ait atlama (omission) yüzdesi puanları (TOVA5#Q4) açısından Ş grubu çocukları ile K grubu arasında istatistikî anlamlılığa yakın düzeyde (p=0,07) fark olduğu ve Ş grubunun daha fazla hata yaptığı görülmektedir.

Tablo 19. TOVA Testi Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 5) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA5#Q1	3.98 ± 6.8	1.94 ± 4.4	1.21 ± 2.0	Ş/B→0,15 Ş/K→0,18 B/K→0,72
TOVA5#Q2	5.46 ± 12.3	3.70 ± 6.2	2.07 ± 3.8	Ş/B→0,94 Ş/K→0,33 B/K→0,34
TOVA5#Q3	4.97 ± 10.1	2.72 ± 3.8	2.75 ± 5.3	Ş/B→0,63 Ş/K→0,70 B/K→0,98
TOVA5#Q4	6.24 ± 10.4	3.73 ± 6.9	3.42 ± 7.5	Ş/B→0,29 Ş/K→0,07 B/K→0,51
TOVA5#H1	4.72 ± 9.3	2.82 ± 4.8	1.64 ± 2.7	Ş/B→0,52 Ş/K→0,17 B/K→0,50
TOVA5#H2	5.61 ± 10.1	3.23 ± 4.8	3.08 ± 6.3	Ş/B→0,45 Ş/K→0,28 B/K→0,95
TOVA5#T	5.41 ± 9.7	3.14 ± 4.4	2.76 ± 5.4	Ş/B→0,46 Ş/K→0,26 B/K→0,92



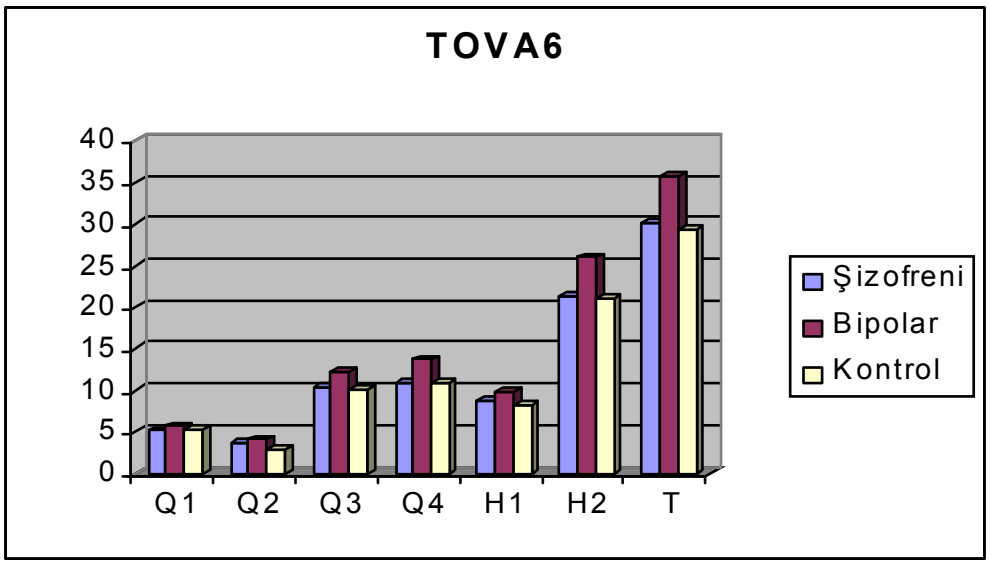
Şekil 20. Atlama (omission) yüzdesi (TOVA 5) Puan Grafiği

4.2.9.f. Hatalı basma (comission) sayısı (TOVA6) Puanları:

Hatalı basma (comission) sayısı (TOVA6) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Ancak B grubu çocukları ile K grubu arasında istatistikî anlamlılık puanlarının (p), testin 1. ve 2. çeyreğinde 1 ve 1'e yakın olmasına rağmen 3. ve 4. çeyrek dilimlerde 0,17 ve 0,07 ye düşmesi ve B çocuklarının 1. yarı ile 2. yarı arası önemli düzeyde performans azalması göstermesi dikkati çekmiştir. Bu nedenle TOVA 6 için iki yarı arasındaki puanların farkından oluşan TOVA6H2-H1 puanı hesaplanmış olup tablo sonunda verilmiştir. Fark puanı açısından da B grubunun K grubuna göre istatistikî anlamlılığa yakın düzeyde (p=0,07) daha fazla performans düşüşü sergilediği görülmektedir.

Tablo 20. TOVA Testi Hatalı basma (comission) sayısı (TOVA6) Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	p
TOVA6#Q1	5.13 ± 5.6	5.70 ± 8.9	5.26 ± 5.7	Ş/B→0,94 Ş/K→0,78 B/K→0,76
TOVA6#Q2	3.73 ± 5.5	4.07 ± 6.7	2.92 ± 2.8	Ş/B→0,78 Ş/K→0,93 B/K→1,00
TOVA6#Q3	10.33 ± 7.0	12.27 ± 6.7	10.13 ± 6.1	Ş/B→0,28 Ş/K→0,89 B/K→0,17
TOVA6#Q4	10.97 ± 7.2	13.73 ± 6.9	10.95 ± 5.8	Ş/B→0,13 Ş/K→0,99 B/K→0,07
TOVA6#H1	8.87 ± 10.7	9.77 ± 15.4	8.18 ± 8.0	Ş/B→0,78 Ş/K→0,81 B/K→0,88
TOVA6#H2	21.30 ± 13.6	26.00 ± 13.0	21.08 ± 11.1	Ş/B→0,18 Ş/K→0,94 B/K→0,09
TOVA6#T	30.17 ± 22.1	35.77 ± 24.2	29.26 ± 17.5	Ş/B→0,26 Ş/K→0,97 B/K→0,33
TOVA6 H2-H1	12.43 ± 10.4	16.23 ± 15	12.89 ± 8.2	Ş/K→0,83 B/K→0,07



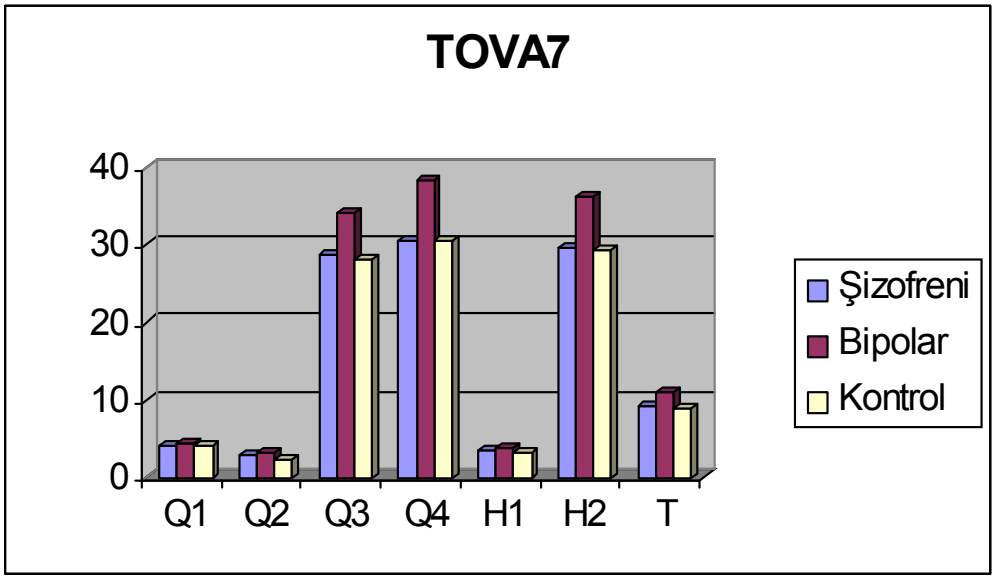
Şekil 21. Hatalı basma (comission) sayısı (TOVA6) Puan Grafiği

4.2.9.g. Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA7) Puanları:

Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA7) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Ancak B grubu çocukları ile K grubu arasında istatistikî anlamlılık puanlarının (p), testin 1. ve 2. çeyreğinde 1'e yakın olmasına rağmen 3. ve 4. çeyrek dilimlerde 0,17 ve 0,07 ye düşmesi ve B grubu çocuklarının 1. yarı ile 2. yarı arası önemli düzeyde performans azalması göstermesi dikkati çekmektedir. B grubu çocuklarının TOVA 7 için iki yarı arasındaki puanların farkından oluşan TOVA7 H2-H1 puanı hesaplanmış olup tablo sonunda verilmiştir. Fark puanı açısından da B grubunun K grubuna göre istatistikî anlamlılığa yakın düzeyde (p=0,08) daha fazla performans düşüşü sergilediği görülmektedir.

Tablo 21. TOVA Testi Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA7) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA7#Q1	4.07 ± 4.5	4.52 ± 7.0	4.17 ± 4.5	Ş/B→0,97 Ş/K→0,80 B/K→0,77
TOVA7#Q2	2.96 ± 4.3	3.23 ± 5.3	2.32 ± 2.2	Ş/B→0,77 Ş/K→0,94 B/K→0,99
TOVA7#Q3	28.70 ± 19.5	34.07 ± 18.7	28.13 ± 17.1	Ş/B→0,28 Ş/K→0,89 B/K→0,17
TOVA7#Q4	30.46 ± 19.9	38.15 ± 19.1	30.41 ± 16.1	Ş/B→0,13 Ş/K→0,99 B/K→0,07
TOVA7#H1	3.52 ± 4.2	3.88 ± 6.1	3.25 ± 3.2	Ş/B→0,80 Ş/K→0,83 B/K→0,87
TOVA7#H2	29.58 ± 18.9	36.11 ± 18.0	29.27 ± 15.5	Ş/B→0,18 Ş/K→0,94 B/K→0,09
TOVA7#T	9.31 ± 6.8	11.04 ± 7.5	9.03 ± 5.4	Ş/B→0,26 Ş/K→0,97 B/K→0,34
TOVA7 H2-H1	26.06 ± 16.3	32.23 ± 16.2	28.00 ± 13.5	Ş/K→0,84 B/K→0,08



Şekil 22. Hatalı basma (comission) yüzdesi (TOVA7) Puan Grafiği

4.2.9. h. Tepki Süresi ortalaması (TOVA 8) Puanları:

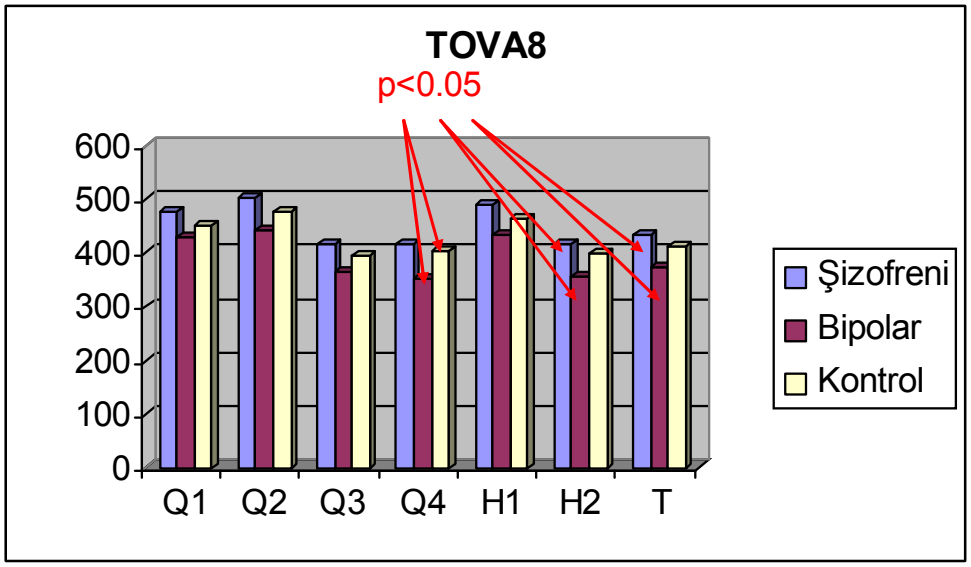
Tepki süresi ortalamalarının Ş grubunda en uzun, B grubunda en kısa olduğu ve bu farkın özellikle testin 4. çeyreğinde anlamlı düzeye ulaştığı ve tüm test boyu puan (TOVA8#T) farkının anlamlı düzeyde ($p<0,05$) olduğu görülmektedir.

Bipolar affektif bozukluklu ebeveynlerin çocuklarının bu puan açısından performansları incelendiğinde, B grubunun tepki süresi ortalamasının kontrollerden daha kısa olduğu, dördüncü çeyrek dilimde K grubu ile aralarındaki farkın istatistikî anlamlılık düzeyine ulaştığı ($p<0,05$) görülmektedir.

Tablo 22. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 8) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA8#Q1	477.54 ± 118.0	428.86 ± 100.3	450.41 ± 86.9	Ş/B→0,09 Ş/K→0,28 B/K→0,35
TOVA8#Q2	504.67 ± 144.5	442.85 ± 104.2	475.64 ± 99.8	Ş/B→0,07 Ş/K→0,33 B/K→0,19
TOVA8#Q3	417.73 ± 136.2	363.38 ± 100.2	394.05 ± 87.9	Ş/B→0,09 Ş/K→0,39 B/K→0,19
TOVA8#Q4	416.38 ± 133.3	350.96 ± 99.3	403.95 ± 115.6	Ş/B→0,04* Ş/K→0,79 B/K→0,04*
TOVA8#H1	490.40 ± 129.7	435.76 ± 101.3	462.83 ± 91.2	Ş/B→0,08 Ş/K→0,31 B/K→0,25
TOVA8#H2	416.96 ± 130.4	355.90 ± 91.4	398.50 ± 97.1	Ş/B→0,04* Ş/K→0,71 B/K→0,07
TOVA8#T	433.71 ± 127.9	374.18 ± 91.5	413.42 ± 93.0	Ş/B→0,04* Ş/K→0,45 B/K→0,09

*$p<0,05$



Şekil 23. Tepki Süresi Ortalaması (TOVA 8) Puan Grafiği

4.2.9.i. Hatalı basma (comission) latansı ortalaması (TOVA 9) Puanları:

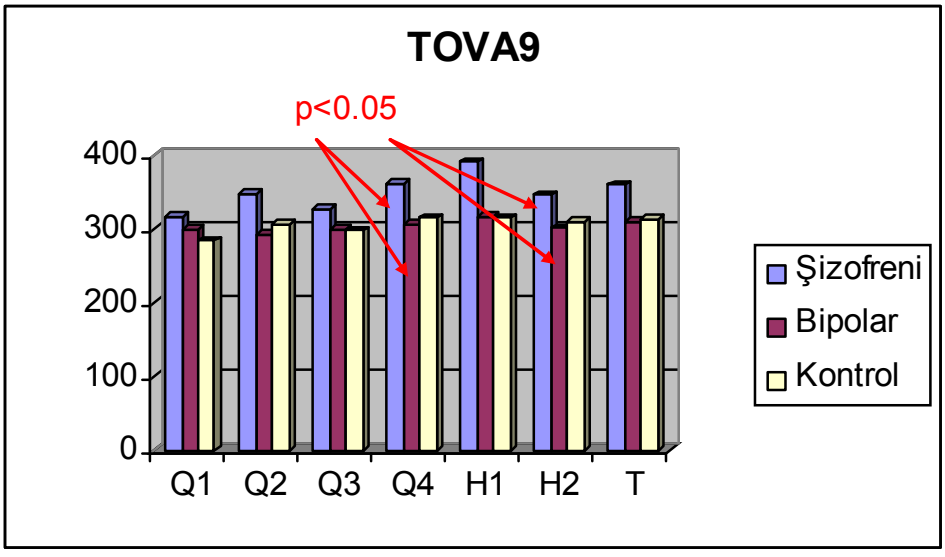
Hatalı yanıt latans ortalamalarının Ş grubunda en uzun, B grubunda en kısa olduğu ve bu farkın özellikle testin 4. çeyreğinde anlamlı düzeye ulaştığı ve 2.yarı puanı (TOVA9#H2) farkının anlamlı düzeyde ($p<0,05$) olduğu görülmektedir.

Ş ile K grubu arasındaki farkın testin 1. ve 2. yarısı ile tüm test puanları (TOVA9#H1, TOVA9#H2, TOVA9#T) açısından istatistikî anlamlılığa yakın ($p=0,07$) olduğu görülmektedir.

Tablo 23. Comission latansı ortalaması (TOVA 9) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA9#Q1	317.94 ± 227.1	300.78 ± 173.7	285.15 ± 121.8	Ş/B→0,75 Ş/K→0,48 B/K→0,66
TOVA9#Q2	347.57 ± 257.9	293.90 ± 191.3	306.91 ± 198.3	Ş/B→0,37 Ş/K→0,46 B/K→0,78
TOVA9#Q3	327.06 ± 94.0	300.09 ± 87.1	298.54 ± 95.0	Ş/B→0,11 Ş/K→0,18 B/K→0,67
TOVA9#Q4	363.09 ± 163.5	306.02 ± 111.5	315.39 ± 112.8	Ş/B→0,03* Ş/K→0,08 B/K→0,89
TOVA9#H1	391.34 ± 197.1	317.22 ± 157.6	315.75 ± 126.3	Ş/B→0,12 Ş/K→0,07 B/K→0,96
TOVA9#H2	347.04 ± 126.2	301.98 ± 87.8	309.56 ± 90.0	Ş/B→0,05* Ş/K→0,07 B/K→0,76
TOVA9#T	360.39 ± 130.0	310.63 ± 84.0	314.10 ± 77.1	Ş/B→0,06 Ş/K→0,07 B/K→0,76

*p<0,05



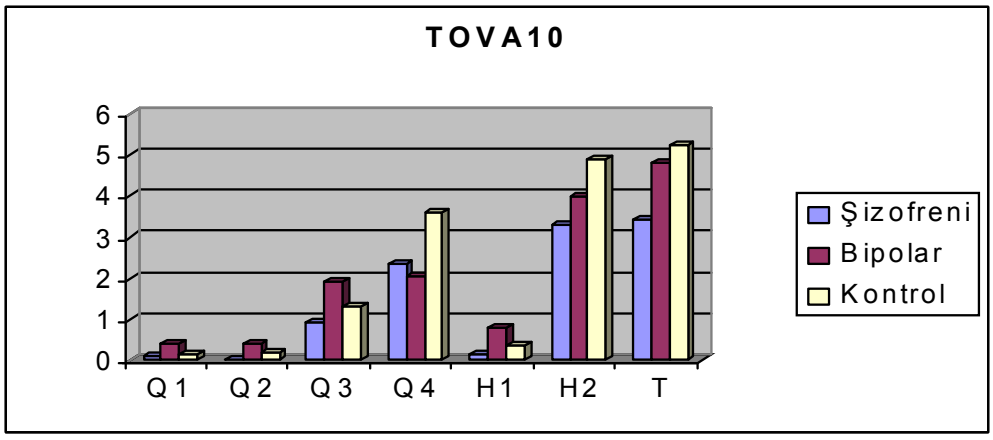
Şekil 24. Comission latansı ortalaması (TOVA 9) Puan Grafiği

4.2.9. j. TOVA Testi Çoklu cevap sayısı (TOVA 10) Puanları:

Çoklu cevap sayısı (TOVA 10) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 24. TOVA Testi Çoklu cevap sayısı (TOVA 10) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA10#Q1	0.10 ± 0.4	0.40 ± 1.2	0.15 ± 0.5	Ş/B→0,22 Ş/K→0,61 B/K→0,40
TOVA10#Q2	0.03 ± 0.2	0.40 ± 2.0	0.21 ± 0.6	Ş/B→0,54 Ş/K→0,16 B/K→0,42
TOVA10#Q3	0.93 ± 1.7	1.93 ± 3.1	1.31 ± 3.2	Ş/B→0,73 Ş/K→0,76 B/K→0,66
TOVA10#Q4	2.37 ± 3.0	2.07 ± 3.4	3.59 ± 7.9	Ş/B→0,22 Ş/K→0,06 B/K→0,68
TOVA10#H1	0.13 ± 0.4	0.80 ± 3.0	0.36 ± 0.9	Ş/B→0,43 Ş/K→0,32 B/K→0,90
TOVA10#H2	3.30 ± 4.4	4.00 ± 5.8	4.90 ± 10.9	Ş/B→0,46 Ş/K→0,09 B/K→0,71
TOVA10#T	3.43 ± 4.7	4.80 ± 7.5	5.26 ± 11.2	Ş/B→0,58 Ş/K→0,23 B/K→0,92



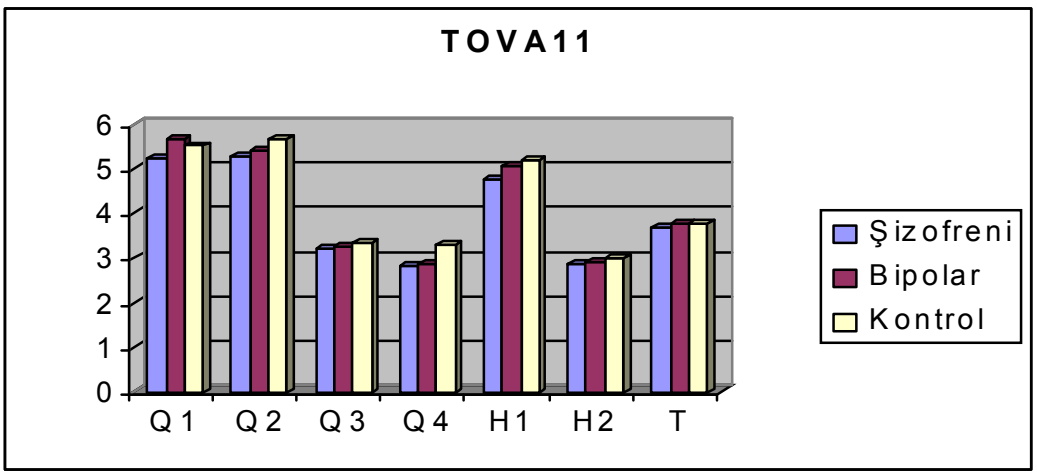
Şekil 25. Çoklu cevap sayısı (TOVA 10) Puan Grafiği

4.2.9.k. D Prime (TOVA 11) Puanları:

D Prime (TOVA 11) puanları açısından üç grup arasında istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır.

Tablo 25. TOVA Testi D Prime (TOVA 11) Puanları

	Grup			
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	P
TOVA11#Q1	5.25 ± 1.9	5.66 ± 1.8	5.52 ± 1.7	Ş/B→0,39 Ş/K→0,56 B/K→0,69
TOVA11#Q2	5.30 ± 1.9	5.42 ± 1.9	5.67 ± 1.8	Ş/B→0,81 Ş/K→0,41 B/K→0,48
TOVA11#Q3	3.20 ± 1.7	3.27 ± 1.7	3.35 ± 1.8	Ş/B→0,94 Ş/K→0,73 B/K→0,75
TOVA11#Q4	2.83 ± 1.6	2.89 ± 1.7	3.31 ± 1.8	Ş/B→0,95 Ş/K→0,24 B/K→0,27
TOVA11#H1	4.78 ± 1.6	5.05 ± 1.7	5.20 ± 1.5	Ş/B→0,75 Ş/K→0,42 B/K→0,62
TOVA11#H2	2.86 ± 1.5	2.93 ± 1.6	3.01 ± 1.5	Ş/B→0,87 Ş/K→0,68 B/K→0,63
TOVA11#T	3.67 ± 1.4	3.78 ± 1.4	3.79 ± 1.1	Ş/B→0,75 Ş/K→0,68 B/K→0,97



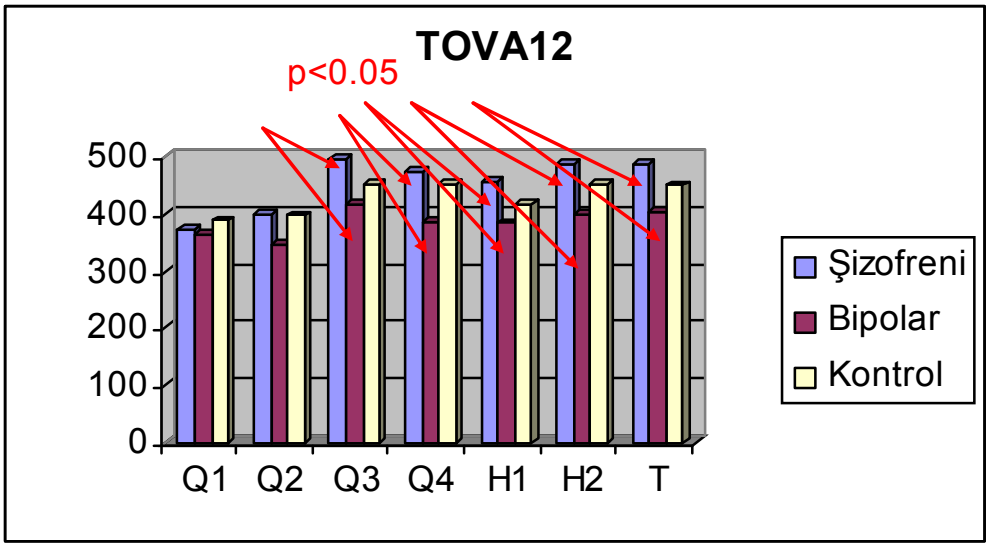
Şekil 26. D Prime (TOVA 11) Puan Grafiği

4.2.9.l. Hatalı Basma Sonrası (Post-Comission) Yanıt Latansı (TOVA 12) Puanları:

Hatalı Basma Sonrası (Post-Comission) Yanıt Latansı puanları açısından Ş grubu ve K grubu ve B grubu ve K grubu çocuklar arasında (Ş/K, B/K) istatistikî anlamlılık düzeyinde bir fark saptanmamıştır. Ancak 3. 4. çeyrekler, 1. ve 2 yarı ve toplam test puanları için şizofreni ve bipolar grubu çocuklar arasında istatistikî olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görülmektedir.

Tablo 26. Hatalı Basma Sonrası Yanıt Latansı (TOVA 12) Puanları

	Grup			P
	Şizofreni Ort ± SD	Bipolar Ort ± SD	Kontrol Ort ± SD	
TOVA12#Q1	371.87 ± 198.1	363.64 ± 166.4	387.93 ± 152.0	Ş/B→0,59 Ş/K→0,88 B/K→0,37
TOVA12#Q2	400.20 ± 240.3	345.18 ± 200.9	397.92 ± 226.8	Ş/B→0,23 Ş/K→0,75 B/K→0,28
TOVA12#Q3	497.67 ± 183.5	417.99 ± 118.4	451.93 ± 150.1	Ş/B→0,05* Ş/K→0,25 B/K→0,31
TOVA12#Q4	472.87 ± 156.0	385.40 ± 133.8	452.24 ± 156.9	Ş/B→0,02* Ş/K→0,51 B/K→0,06
TOVA12#H1	457.24 ± 141.2	384.54 ± 160.7	418.30 ± 150.2	Ş/B→0,04* Ş/K→0,28 B/K→0,17
TOVA12#H2	487.55 ± 162.5	400.84 ± 124.1	451.47 ± 123.7	Ş/B→0,03* Ş/K→0,29 B/K→0,07
TOVA12#T	486.56 ± 150.0	402.73 ± 114.5	450.50 ± 109.3	Ş/B→0,02* Ş/K→0,25 B/K→0,08



Şekil 27. Hatalı Basma Sonrası Yanıt Latansı Puan Grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, psikopatoloji geliştirip geliştirmeyecekleri yönünden uzun dönemde de izlenmesi planlanan bipolar I bozukluk ve şizofrenili ebeveyn çocuklarında araştırdığımız bilişsel işlevlerden endofenotip adayı olabilecekleri belirlemektir.

Bu amaçla çalışmamızda bipolar I bozukluk ve şizofreni tanılı hastaların çocukları, bilişsel işlevler yönünden çeşitli testlerle değerlendirilmiştir. Yaptığımız testlerle incelediğimiz bilişsel işlevler, sosyodemografik ve klinik veriler aşağıda tartışılmıştır;

5.1. Grupların sosyodemografik veriler ve zekâ yönünden benzerliği:

Sosyodemografik ve klinik veriler incelendiğinde; grupların yaş, cinsiyet, zekâ ve eğitim yılı yönünden benzer oldukları görülmektedir.

Bu veriler ışığında uyguladığımız bilişsel testlerdeki performansı etkileyebilecek; yaş, cinsiyet, eğitim ve zekâ gibi önemli parametreler yönünden benzer gruplarla çalışmış olmak, bize, testlerin sonuçlarını bu parametrelerin etkisinden bağımsız biçimde yorumlama olanağı sunmuştur. Bu nedenle sonuçlarımızı endofenotip nitelikleri yönüyle yalın biçimde ele alabileceğimizi düşünüyoruz.

5.2. Zekâ ortalamaları

Zekâ ortalamaları yönünden incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak zekâ dilimlerine göre grupların dağılım grafikleri incelendiğinde, şizofreni yüksek risk

grubunda normal ve donuk zekâ dilimlerinde daha fazla sayıda çocuğun olduğu görülmektedir. Şizofreni yüksek risk çocuklarında kontrollere göre daha düşük IQ tespit eden çalışmalar vardır. [123, 133,157, 158, 159] IQ düşüklüğünün şizofreniye spesifik olmadığı, daha az düzeyde de olsa affektif psikozlu kişiler ve affektif psikoz açısından yüksek risk taşıyan çocuklarda da görüldüğüne dair bulgular vardır.[160, 161] Psikoz için yüksek risk taşıyan çocukların, düşük risk taşıyanlara göre belirgin olarak daha düşük IQ' ya sahip olduğu bulunmuştur. Bunun şizofreni YR çocuklar için belirgin, bipolar YR grubu için ise hafif düzeyde olduğu tespit edilmiştir.[123]

Çalışma deseni planlanırken, bilişsel testlerin uygulanabilmesi için IQ su 70 in altında olan tüm çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum yüksek risk grubu çocuklarının zekâ yönünden kontrol grubu ile tüm zekâ puanları yönünden karşılaştırılmasına olanak vermemektedir. Ancak IQ su 70 üzerinde olan popülâsyon açısından yapılan karşılaştırmada şizofreni YR grubunun daha düşük zekâ düzeylerinde toplandığı söylenebilir.

5.3. Dikkat:

Dikkat işlevi farklı birçok bileşenden oluşan ve her bileşeninin ölçümü için değişik testler kullanılan bir bilişsel işlevdir.

Çalışmamızda bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, dikkat hızını değerlendirmek amacıyla İz SürmeTesti, dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirmek amacıyla Stroop Renk ve Kelime Testi, sözel dikkati değerlendirmek amacıyla Digit Span Testi, sürekli (sustained) dikkati değerlendirmek amacıyla bir sürekli performans testi olan TOVA testi kullanılmıştır.

Sözel dikkati değerlendirmek amacıyla kullandığımız Digit Span Testinde, her iki grubun da kontrol grubu ile benzer performans sergilediği görülmüştür.

Dikkat hızını değerlendirmek amacıyla yapılan İz Sürme testinde Ş grubu çocuklarının İz Sürme A Testi süre puanlarının kontrol grubu çocuklarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. B grubu çocukları ile kontrol grubu arasında İz Sürme A testi için anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla yaptığımız İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testinde ise Ş grubu çocuklarının test puanlarının kontrol grubu çocuklarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu fark, B grubu çocukları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık göstermemektedir.

Dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirmek amacıyla yaptığımız Stroop Renk ve Kelime Testinde Ş grubu çocuklarının testin tüm bölümlerindeki süre puanlarının kontrol grubu çocuklarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre bölüm 2 (renkli basılmış kelime isimlerini okuma) süre puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sürekli (sustained) dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılan TOVA testinin tepki sayısı ile ilgili olan; doğru tepki, omission ve comission hata sayı puanları açısından Ş ve B grubu çocuklar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. B grubu çocukların testin 1. çeyreğinden 4. çeyreğine doğru gidildikçe daha fazla comission hatası yaptığı ve testin ikinci yarısında yapılan comission hatalarının ilk yarıdakine göre anlamlı düzeyde fazla olduğu görülmüştür. TOVA testinin süre puanları incelendiğinde ise B grubu çocukların en kısa süre puanlarına sahip olduğu ve kontrol grubu ile aradaki farkın testin 4. çeyreğinde istatistikî anlamlılığa ulaştığı görülmüştür.

Dikkat ile ilgili yaptığımız testlerin sonuçları bir arada incelendiğinde şizofreni hastası ebeveynlerin çocuklarının bölünmüş dikkat, dikkatin yoğunlaştırılması, dikkat hızı açısından kötü performans sergiledikleri, sürekli (sustained) dikkat performansının ve sözel dikkatin ise korunmuş olduğu söylenebilir.

Bipolar affektif bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında ise; dikkatin yoğunlaştırılmasının ve dikkatte seçiciliğin bozuk olduğu, dikkat ile ilgili diğer ölçülen parametrelerin korunmuş olduğu sonucuna varılabilir.

Şizofreni hastalarının çocuklarının, hem sürekli dikkat (*sustained attention*) hem de seçici dikkat ile ilgili güçlükleri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konudaki en önemli veriler New York yüksek risk projesinde elde edilmiştir.[124,125] Bu çalışmanın bulgularından biri dikkatin çok sayıdaki ölçümlerinde bozukluk olarak tanımlanan, global dikkat sapması (global attentional deviance)'nın şizofrenik ve şizofrenik olmayan ebeveynlerin çocuklarının en önemli ayıracı olduğudur.[126] Bununla birlikte bu sonuçlar dikkatin özel alanlarının şizofreniye büyük ölçüde özgül olmadığını, ancak çoğul bozuklukların varlığının şizofreni hastalarının çocuklarını belirlediğini göstermiştir. Çalışmanın verileri, dikkat bozukluklarının şizofreni gelişimi için potansiyel duyarlılık belirteci olduğunu ve şizofreni hastalarının çocuklarının oluşturduğu bir örneklemde bir düzeye kadar öngörü gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda şizofreni yüksek risk grubunun dikkat ile ilgili parametrelerin birçoğunda kontrollere göre daha kötü performans sergilemiş olmaları, bu çocukların dikkat bozukluğunun global dikkat sapması (*global attentional deviance*) ile tanımlanan düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

New York YR Çalışması'nda çocukluk dönemindeki dikkat bozukluğu erişkin dönemde şizofreni spektrumu psikozu geliştiren şizofreni YR kişilerin % 58'ini öngörmüştür.[129,130,131] Mevcut veriler ışığında şizofreni yüksek risk

grubumuzun 30 lu yaşlara kadar takibi ile dikkat bozukluğunun öngördürücü değerinin saptanması olasıdır.

Dikkati sürdürme (*sustained attention*) bozukluğu genetik çalışmalar için şizofreni yatkınlığının en umut vadeden fenotipik göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir.[162] Çalışmamızda bir sürekli dikkat testi olan TOVA testinde şizofreni yüksek risk grubu kontrollerden farklı bulunmamıştır. Çalışmamız sözel dikkat ve dikkati sürdürme ile ilgili olarak yüksek risk çalışmalarının sonuçları ile paralel olmayan sonuçlar ortaya koymuştur.

Endofenotip ve bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarda; şizofreni ve bipolar bozukluklu hastaların çocuklarında dikkat fonksiyonu konusunda yayınlanmış olan çalışmalar birbirleriyle ve çalışmamızın verileri ile büyük oranda örtüşmekle birlikte tam bir tutarlılık göstermemektedir. Bunun temel nedeni olarak, tüm bilişsel işlevlerde olduğu gibi, dikkatin birçok farklı bileşenden oluşan bir işlev oluşu ve bu bileşenlerin her birini değerlendirmek için kullanılan testlerin yöntemlerinin birbirinden farklı oluşu; ölçümlerin yapıldığı saat, fizyolojik ve çevresel koşullar gibi birçok etmenin sonuçlarda önemli farklılıklara yol açması gibi etmenler sayılabilir. Çalışmamızda, dikkati değerlendirmek amacıyla, literatürde en sık kullanılan araçlar tercih edilmiş, sonuçları etkileyebilecek etmenler açısından gruplar, ölçüm sırasında standardize edilmeye çalışılmıştır. Ancak yine de ortaya çıkan farklar endofenotip çalışmalarında kullanılacak gereç ve yöntemler konusunda standardizasyona gidilmesinin gereğini vurgulamaktadır.

5.4. Bellek

Bilişsel işlevlerin temel bileşenlerinden olan bellek, anlık, kısa süreli ve uzun süreli bellek şeklinde kategorize edilmekte, anlık bellek işlevi dikkat ve bazı frontal lob yürütücü işlevleri ile yakın etkileşimi nedeniyle çalışma belleği (*working memory*) kapsamında değerlendirilmektedir. Literatürde bellek işlevlerini değerlendiren oldukça çok sayıda araç bulunmakla beraber, endofenotip bağlamında en çok ilgi uyandıran bellek parametreleri olarak anlık ve kısa dönem belleği ile sözel bellek türleri öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda bellek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde; anlık ve kısa süreli belleği değerlendirmek amacıyla Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testi, çalışma belleğinin değerlendirilmesi amacıyla da Digit Span Geri Testi ve İşitsel Üçlü Harf Sıralama Testi kullanılmıştır.

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testi, temelde üç farklı puan türünde değerlendirilmiştir; bunlardan ilk 5 okuma ile ilgili puanlar ve bunların toplam puanı anlık bellek ve öğrenme ile ilişkilidir. Bu puan türüne göre;

Ş grubu çocuklarının K grubu çocuklarına göre 2. ve 5. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre 3. ve 4. okumalarda ve 1–5 arası okumaların toplam kelime sayısı dikkate alındığında daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir. 5. okumada hatırlanan kelime sayısı puanları incelendiğinde B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre anlamlılığa yakın düzeyde daha az sayıda kelime hatırladıkları görülmektedir.

Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi'nin ilk 5 okuma ile ilgili hatırlama ve tekrar puanları açısından istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Digit span geri menzil puanları da dikkatle birlikte çalışma belleğini değerlendirmektedir. Bu testin sonuçlarına göre; Ş grubu çocukları, B grubu çocukları ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmaların hiçbirinde istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışma belleğini değerlendiren bir test olan İşitsel Üçlü Harf Sıralama Testinde; Ş grubu çocuklarının puanlarının kontrol grubu çocuklarına göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu fark B grubu çocukları ile kontrol grubu arasında p=0,09 düzeyinde istatistikî anlamlılık göstermektedir.

Rey Sözel Öğrenme ve Bellek testinin 6. – 7. okumalarla ilgili puanları yakın bellek ve öğrenmeyi birlikte değerlendirmekte ve tanıma alt testi puanları bellek ve öğrenme üzerinde geri çağırma fonksiyonunun (*recall*) etkisini dışlayarak kayıt belleğini, geç hatırlama ve öğrenmeyi doğrudan değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu puanlar açısından yapılan değerlendirmede;

Ş grubu çocuklarının ve B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre (Ş/K ve B/K) doğru ayırt etme puanlarının daha düşük olduğu görülmektedir.

Yine Ş grubu çocuklarının ve B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre (Ş/K ve B/K) yanlış pozitif sayısı ve doğru reddetme puanlarının anlamlılığa yakın düzeyde daha düşük olduğu görülmektedir.

Ş grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre doğru hatırlama sayı puanlarının anlamlılığa yakın düzeyde daha düşük olduğu görülmektedir.

Ş grubu çocukları ile B grubu çocukları arasında bu puanlar açısından bir farklılık yoktur ve yanlış pozitif sayısı ve doğru reddetme puanlarının anlamlılık düzeylerinin (p) 1' e yakın düzeyde oluşu özellikle dikkat çekicidir.

Bellek ile ilgili yaptığımız testlerin sonuçları bir arada incelendiğinde hem bipolar hem de şizofreni ebeveyn çocuklarının anlık - çalışma belleği, yakın bellek, öğrenme işlevlerinin geri çağırma etkisinden bağımsız biçimde bozuk olduğu ve B ve Ş gruplarının karşılaştırılmasında elde edilen p puanlarının 1'e yakın olmasından dolayı da bu bozukluğun şizofreniye özgü olmadığı, psikotik doğadaki hastalıkların endofenotip adayı bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir.

Digit span testinde bozukluğun ortaya konamamış olmasının nedeni rey testi ve işitsel üçlü harf sıralama testlerinin sözel doğadaki testler olması, digit span testinin ise sayılarla ilgili bellek ve dikkat işlevlerini ölçmesi olabilir. Bu bulgumuz bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde aritmetik ve kelimeye dayalı bir ayrımın gözetilerek ilgili bilişsel yetilerin değerlendirilmesinin literatüre zenginlik katacağını düşündürmektedir.

Bellek konusundaki bulgularımız şizofreni yüksek risk grubu ile çalışan Johnstone ve arkadaşlarının (2005) psikoz geliştiren şizofreni yüksek risk (YR) grubunun psikoz geliştirmeyen yüksek risk grubuna göre sözel öğrenme testinde ılımlı derecede daha kötü performans gösterdikleri ve yüksek risk grubunun tamamına göre, kontrol grubunun, yakın ve gecikmiş öykü hatırlamada belirgin olarak daha iyi performans gösterdiği şeklindeki bulgularıyla örtüşmektedir.[138]

Yine sözel öğrenme ve bellek işlevini değerlendiren testlerle yapılan çalışmalar bipolar yüksek risk grubunun gecikmiş hatırlama ve öğrenme

puanlarının kontrollerden daha düşük olduğunu bulmuştur.[163] Çalışmamızda da benzer bulgulara ulaşılmıştır.

5.5. Yürütücü (executive) Fonksiyonlar:

Yürütücü işlevler kişinin planlama, amaçlı etkinlikleri yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme, problem çözebilme ve bilişsel esneklik gösterebilme yetilerini kapsar. Özellikle prefrontal bölge olmak üzere frontal lobun etkilenmesi ile yürütücü işlevler bozulur. Yürütücü işlevler aynı zamanda çalışma belleği ve dikkat gibi diğer bilişsel işlevlerin koordinasyonunu da sağlar. Çalışmamızda bu işlevleri değerlendirmek amacıyla kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi *(Wisconsin Cart Sorting Test)*, Stroop Renk ve Kelime Testi ile İz sürme B testi bu amaçla literatürde de en sık kullanılan testler arasındadır.

Wisconsin Kart Eşleme Testinin değerlendirilmesinde: Ş grubu çocuklarının toplam hata yüzdesi, toplam doğru yanıt yüzdesi, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif olmayan hata yüzdesi, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları yönünden kontrol grubu çocuklarına göre daha kötü performans sergiledikleri görülmektedir.

B grubu çocukları ile kontrol grubu çocukları arasında WCST puan türlerinin hiç birisinde farklılık saptanmamıştır.

WCST; çocuklarda da yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılan bir testtir ve yüksek risk çalışmalarında olmasa da dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD), öğrenme bozuklukları vb çocuk psikiyatrisi ile ilgili konulardaki çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. New York yüksek

risk çalışmasında WCST 16-25 yaş arasında uygulanmış, şizofreni yüksek risk grubunun bipolar yüksek risk ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük performans gösterdiği bulunmuştur. Ancak test uygulamasından önce veya kısa süre sonra psikotik semptomlar geliştirenlerle hastalık geliştirmeyenler arasında belirgin fark bulunmamıştır. WCST defisitlerinin şizofreniye duyarlılığın özgül ailesel göstergesi olabileceği, fakat şizofreni YR grubu içinden, gelecekte hasta olacak ve olmayacak kişileri ayıramadığı ifade edilmiştir. Edinburg yüksek risk çalışmasında da şizofreni YR grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre WCST'te daha düşük performans gösterdiği bulunmuştur, ancak bu çalışma da WCST 16-25 yaş aralığında uygulanmıştır, ayrıca bipolar YR grubu yerine ilk epizod şizofreni grubu incelenmiştir.

Şizofrenide yürütücü işlevlerde bozukluk olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bipolar bozukluk hastalarının yürütücü işlevlerini değerlendiren çalışmaların sayısı çok daha azdır ve sadece bir kısmı şizofreni ile karşılaştırmalıdır. Bipolar bozuklukta yürütücü işlevlerde bozukluk olduğunu bulan çalışmalar olduğu gibi normal olduğunu bulanlar da vardır. Bipolar bozukluk hastalarının çocuklarını, nörokognitif işlevler açısından değerlendiren çalışmaların sayısı, şizofreni hastalarının çocuklarını değerlendiren çalışmalardan çok daha azdır. WCST performansının ailesel yatkınlıkla değil, klinik fenotiple ilişkili olduğu, yani hastalığın başlangıcından sonra bozulma olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[116]

Dikkat konusunu tartışırken değindiğimiz gibi Stroop Renk ve Kelime Testinin tüm bölümlerinde, Ş grubu çocuklarının süre puanlarının kontrol grubundaki çocuklara göre, kötü performansı yansıtacak biçimde daha yüksek olduğu görülmektedir. B grubu çocuklarının kontrol grubu çocuklarına göre daha çok dikkat hızı ile ilgili olan bölüm 2 (renkli basılmış kelime isimlerini okuma) süre puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak perseverasyon, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla

edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi frontal yürütücü işlevlerle ilgili olan 5. bölüm süre ve hata puanlarının kontrollerden farklı olmadığı görülmektedir.

Değişik Stroop testi formları (orijinal Stroop, Victoria Formu, Nehemkis ve Lewinsohn Formu, Dodrill Formu) üzerinde yapılmış olan çalışmalar, Stroop etkisinin yaşla birlikte değişen bir özellik olduğunu ortaya koymuştur.[152] Yaşa bağlı değişiklikler, Stroop Testi TBAG Formunun 395 denek üzerinde yürütülmüş olan norm geliştirme çalışmasında da elde edilmiştir. Verilere uygulanan ANOVA, 20-82 aralığında incelenmiş olan yaşın, beş alt testin tümündeki süre puanlarını anlamlı ($p<0.001$) olarak etkilediğini göstermiştir.[122,154,155] Stroop testinin Türk toplumu için hesaplanan norm değerlerinde, ilerleyen yaşla birlikte puanlarda düzenli bir artma elde edilmiştir.

Stroop Testi TBAG Formunda gelişim etkisi sadece yetişkinlerde değil, 6-11 yaş arası çocuklarda da gösterilmiştir. Kılıç ve arkadaşlarının (2002) ilkokul çocuklarını kapsayan bu standardizasyon çalışmasında, yaşın bütün süre puanları üzerinde anlamlı ve sürelerde kısalma şeklinde, olumlu yönde etkisi olduğu belirlenmiştir. 1. 2. ve 3. bölümü tamamlama süreleri açısından 1. sınıf grubu diğer sınıf düzeylerinden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu bulgular, okuma ve renk söyleme gibi bilişsel işlemlerin 1. sınıf düzeyinde anlamlı bir gelişim ve değişim geçirdiğini göstermektedir. Okuma ve renk söyleme becerisinde yaşa bağlı olarak saptanan artışlar, işlem hızı/tepki süresi gibi bilişsel yetiler üzerinde gelişimin etkisini gösteren daha önceki çalışmaların bulgularıyla aynı doğrultudadır.[122] Kılıç ve arkadaşlarının (2002) Stroop Testi TBAG Formunun 6-11 yaş arası ilkokul çocukları üzerindeki çalışmasında, bozucu etkiyle ilgili 5. bölümü tamamlama süresi puanlarının, incelenen yaş sınırı olan 11 yaşa kadar artması, devam etmekte olan frontalizasyon sürecinden beklenen bir sonuçtur.[122]

Yüz beş ilkokul öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada, puanların 10-12 yaşa kadar arttığı görülmüştür; 12 yaşındaki deneklerden elde edilen WCST puanları genç yetişkinlik döneminde elde edilen puanların düzeyine erişmektedir.[122] Stroop testi ve WCST ile ilgili bu bulgular yürütücü işlevlerin geç dönem nörogelişimsel etkilenmelere açık olduğunu göstermektedir. Yani çocukluk döneminde şizofreni YR ve bipolar bozukluk YR çocukların sağlıklı kişilerin çocuklarıyla benzer performans gösterirken, adolesan dönemde yürütücü işlevlerde performans farklılığı göstermeleri olasıdır.

İz Sürme B testi sonuçları değerlendirildiğinde; B grubu çocukları ile kontrol grubu arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ş grubu çocukları ile kontrol grubu çocukları arasında İz Sürme B testi için anlamlılık düzeyi p = 0,09 düzeyindedir.

Yürütücü işlevler ile ilgili yaptığımız testlerin sonuçları bir arada incelendiğinde bipolar affektif bozukluklu ebeveynlerin çocuklarının yürütücü işlevlerle ilgili testlerin hiçbirisinde kontrollerden farklı olmadığı görülmektedir. Bu sonuç mevcut literatürdeki yürütücü işlevlerin bipolar yüksek risk grubunun kontrollerle benzer olduğu bilgisi ile örtüşmektedir.[116,142,145]

Şizofreni hastası ebeveyn çocuklarının çalışmamızda yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin tümünde istatistikî anlamlılık düzeyinde ya da anlamlılığa yakın düzeyde kontrollere göre daha kötü performans sergiledikleri görülmektedir. Literatürde şizofreni yüksek risk grubunun yürütücü işlevleri ile ilgili çalışmaların sonuçları bir bütünlük göstermemekte, bozulmanın olduğunu ve olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bunun nedeni şizofreninin kalıtımı ile yürütücü işlevlerin kalıtımı konusunda genetik homojenitenin olmaması olabilir. Çalışmamızda yürütücü işlevlerde şizofreni yüksek risk grubu için bulunan anlamlı sonuçlar, ailesel genetik aktarımda yürütücü işlevler ile şizofreninin ortak genetik paylaşımı olabileceğini ancak bunun

bipolar affektif bozukluğu da içine alacak biçimde psikoz yelpazesine genellenemeyeceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda her üç grubun yaş ortalamaları 12 nin üzerindeydi ve yaş ortalamaları açısından gruplar birbirine benzer bulundu. Yukarıda değindiğimiz gibi, yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin sonuçları, 11 yaşa kadar süren gelişimin etkisi ile 11 yaş öncesi ölçümlerde psikopatolojinin yürütücü işlevler üzerindeki olumsuz etkisi henüz net olarak ortaya konamamaktadır. Bu etki 12 ve sonrası yaşlarda yapılan ölçümlerde belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle çalışmamızda her üç grubun yaş ortalamalarının 12 nin üzerinde olması, psikopatolojinin, yürütücü işlevler üzerinde endofenotip bağlamındaki etkisini, yaştan bağımsız olarak yorumlamamıza olanak tanımıştır. Bununla birlikte, bu çocuklarda, yürütücü işlevlerde, adölosan dönem ve sonrasında ortaya çıkabilecek değişimlerin gösterilmesi, saptadığımız yürütücü işlev bozukluğunun şizofreniyi öngördürücü değerini ortaya koyabilir.

5.6. Sözel Akıcılık

Çalışmamızda sözel akıcılığın değerlendirilmesi amacıyla kontrollü kelime çağrışım testi uygulanmıştır. Bu testin sonuçları incelendiğinde; Ş grubu çocuklarının kötü performansı yansıtacak biçimde, kontrol grubu çocuklarından daha az sayıda kelime ürettikleri görülmüştür. B grubu çocukları ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde edilen veriler, şizofreni hastası ebeveyn çocuklarında sözel akıcılığın bozuk olduğu ancak bipolar I bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında bu işlevin normal olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız, sözel akıcılık konusunda da literatür ile paraleldir.[141,143,145]

5.7.Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı nörobilişsel işlevlerden *görsel uzamsal bellek ve dikkat* ile *sosyal bilişsel işlevler* gibi bazı nörobilişsel yetilerin değerlendirilme dışı bırakılmış olmasıdır. Bunun birkaç nedeni vardır:

Çalışılan deneklere uyguladığımız nörobilişsel batarya ortalama 2 saat sürmekteydi. Bataryaya eklenecek diğer testlerin, yeterince uzun olan uygulama süresini daha da uzatarak performans azalmasına yol açması, bunun da yanıltıcı ölçüm sonuçları vermesi olasıydı. Bunun yanı sıra, hasta grubu deneklerin önemli bir kısmının çevre kentlerden davet edilmiş olması testlerin aynı gün içinde uygulanmasını zorunlu kıldı.

Literatürde şizofreni ve bipolar bozuklukta nörobilişsel endofenotip konusunu araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu da bilişsel işlevlerin bazı parametrelerini ölçen az sayıda testle yapılmıştır. Bu nedenle, çalışmamızın kullandığı testlerin türü ve sayısı bakımından kapsamlı bir çalışma olduğu söylenebilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak incelendiğinde;

- Şizofreni hastası ebeveyn çocukları ve bipolar I bozukluklu ebeveynlerin çocuklarının *zekâ* yönünden kontrol grubundan farklı olmadığı,

- Şizofreni hastası ebeveynlerin çocuklarının; *bölünmüş dikkat, dikkatin yoğunlaştırılması, dikkat hızı* açısından bozuk performans sergiledikleri; ancak, *sürekli (sustained) dikkat performansının* ve *sözel dikkatin* korunmuş olduğu,

- Bipolar I bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında ise; *dikkatin yoğunlaştırılmasının ve dikkatte seçiciliğin* bozuk olduğu; dikkat ile ilgili ölçülen diğer parametrelerin *(bölünmüş dikkat, dikkat hızı, sürekli dikkat*) korunmuş olduğu,

- Hem bipolar hem de şizofreni ebeveyn çocuklarının *çalışma belleği*, *yakın bellek, öğrenme* işlevlerinin geri çağırma (recall) etkisinden bağımsız biçimde bozuk olduğu ve bozukluğun şizofreniye özgü olmadığı, psikotik doğadaki hastalıkların endofenotip adayı bir özelliği olabileceği,

- Şizofreni hastası ebeveyn çocuklarının *yürütücü işlevler* ile ilgili tüm fonksiyonel parametrelerinde *(perseverasyona direnç, planlama, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi gibi…)* bozukluk olduğu,

- Bipolar I bozukluklu ebeveynlerin çocuklarının *yürütücü işlevlerle* ilgili testlerin hiçbirisinde kontrollerden farklı olmadığı ve ailesel genetik

aktarımda yürütücü işlevler ile şizofreninin ortak genetik paylaşımı olabileceğini ancak bunun bipolar I bozukluğu da kapsayacak biçimde psikoz yelpazesine genellenemeyeceği,

- Şizofreni hastası ebeveyn çocuklarında *sözel akıcılığın* bozuk olduğu ancak bipolar I bozukluklu ebeveynlerin çocuklarında bu işlevin normal olduğu

sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bilişsel işlevlerde saptanan bu farklılıklar, endofenotip adayları olarak değerlendirilebilir; ancak, daha önce de değindiğimiz gibi, bir biyolojik fenotipin endofenotip olabilmesi için;

1) toplumdaki dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı
2) genetik kalıtımla aktarılabiliyor olmalı
3) genetik soylar içinde hastalık ile birlikte aktarılmalı
4) saptanabilirliği hastalığın belirtilerinden ya da aktif olup olmamasından bağımsız olmalı
5) hastayla genetik soy bağı olan ve hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek sıklıkta bulunmalıdır. [(5)]

Bu nedenle saptadığımız bu endofenotip adaylarının, hastaların, psikoz ortaya çıkması için ortalama yaş olan 20 li yaşların sonuna kadar izlenmesi, hastalık ortaya çıkması durumunda ölçümlerde ortaya çıkabilecek değişimlerin monitorize edilmesi ve ayrıca mevcut bilişsel işlev bozulmalarına karşılık gelen genotipin belirlenmesi amacıyla genetik çalışmaların yapılması gereklidir. Çalışmamız bu konuda yapılacak ileri çalışmalar için ışık tutucu niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A. Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Genetiğindeki Sorunların Giderilmesinde Endofenotip Yaklaşımının Yeri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15(2):125-137

2. Leboyer M, Quintin P, Manivet P. Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. Biol Psychiatry 1999; 46: 1703-1706.

3. Thaker GK. Endophenotypic studies in Schizophrenia: Promise and challenges. Schizophr Bull 2007; 33: 1-2.

4. Braff DL, Freedman R, Schork NJ ve ark. Deconstructing Schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex Disorder. Schizophr Bull 2007; 33: 21-32.

5. Özer S, Yazıcı K,Şizofreni Genetiğinde Yöntemsel Sorunlar ve Genetik Belirleyiciler (Endofenotip) Yaklaşımı içinde Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. (yazarlar) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: TPD yayınları, 2007: 84-85

6. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M ve ark. Psychiatric genetics: search for phenotypes. Trends Neurosci 1998; 21: 102-105.

7. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A ve ark. Prefrontal neurons and the genetics of Schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50: 825-844.

8. Gottesman I I, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 2003; 160: 636-645.

9. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of Schizophrenia. Biol Psychiatry 1999; 45: 551-558.

10. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Gating and habituation deficits in the Schizophrenia Disorders. Clin Neurosci 1995; 3: 131-139.

11. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among Schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. Biol Psychiatry 1997; 41: 1035-1044.

12. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among Schizophrenia patients and their first degree biological relatives. Am J Psychiatry 1998; 155: 1691-1694.

13. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA ve ark. Sensory gating deficits assessed by the P50 eventrelated potential in subjects with schizotypal personality Disorder. Am J Psychiatry 2000; 157: 55-59.

14. Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with Schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32(4): 692-700.

15. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J ve ark. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. Biol Psychiatry 1992; 32: 607-616.

16. Freedman R, Coon H, McDowell J ve ark. Linkage of a neurophysiological deficit in Schizophrenia to a chromosome 15 locus. Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 587-592.

17. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups and pharmacological studies. Psychopharmacology 2001; 156: 234-258.

18. Levy DL, Holzman PS, Matthysse S ve ark. Eye tracking and Schizophrenia: a selective review. Schizophr Bull 1994; 20: 47-62.

19. Sweeney JA, Clementz BA, Haas GL ve ark. Eye tracking dysfunction in Schizophrenia: characterization o f component eye movement abnormalities, diagnostic specifity and the role of attention. J Abnorm Psychol 1994; 103: 222-230.

20. Freedman R, Adler LF, Cawthra E. Attention and sensory gating deficits in relatives of schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1996; 39: 500-666.

21. Üçok MD, Şizofrenide Olaya İlişkin Potansiyeller içinde Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. (yazarlar) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Ankara: TPD yayınları, 2007: 123-134

22. Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in Schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom challenge. Biol Psychiatry 1998; 43: 31-39.

23. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. BiolPsychol 1995; 41: 103-146.

24. Knight RT, Scabini D, Woods DL, Calyworth CC. Contributions of temporo-parietal junction to the human auditory P3. Brain Res 1989; 502: 109-116.

25. Klein C, Berg P, Rockstroh B ve ark. Topography of the auditory P300 in schizotypal personality. Biol Psychiatry 1999; 45: 1612-1621.

26. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in Bipolar Disorder. Am J Med Genet 2002; 114: 391-406.

27. Braff DL, Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of Schizophrenia, Neuropsychopharmacology: In The fifth generation of progress. KL Davis, DS Charney, JT Coyle, C Nemeroff (Ed) Philadelphio, Lippincott Williams and Wilkins 2002: 703-716.

28. Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB ve ark. Reduced gray matter volume in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 905-911.

29. Thompson PM, Woods RP, Mega MS, et al. Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain. Hum Brain Mapp. 2000;9: 81–92.

30. Cannon T, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of Schizophrenia in a Finnish twin cohort. Arch. Gen. Psychiatry 1998;55: 67-74.

31. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P ve ark. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. Psychiatry Res: Neuroimaging 2003; 122: 153-167.

32. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA ve ark. Hippocampal volume reduction in Schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a metaanalytic study. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 433-440.

33. Narr KL, van Erp TGM, Cannon TD ve ark. A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in Schizophrenia. Neurobiol Dis 2002;11: 83-95.

34. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM ve ark. Talamic and amygdalahippocampal volume reductions in firstdegree relatives of patients with Schizophrenia: an MRIbased morphometric analysis. Biol Psychiatry 1999; 46: 941-954.

35. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. First episode schizophrenics differ from first episode Affective psychotics and controls in left temporal lobe MRI volume reductions. Am J Psychiatry 1998; 155: 1384-1391

36. Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM ve ark. Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality Disorder. Am. J. Psychiatry 2002;159: 1521-1527.

37. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A ve ark. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 761-768.

38. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H ve ark. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with Schizophrenia. Am J Psychiatry 1998; 155: 1784–1786.

39. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P ve ark. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. Psychiatry Res: Neuroimaging 2003; 122: 153-167.

40. Özer S, Şizofrenide Silik Nörolojik Belirtiler içinde Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. (yazarlar) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Ankara :TPD yayınları, 2007: 136-158

41. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic Schizophrenia. Brain 1998; 121(Pt 2): 191-203.

42. Boks MP, Russo S, Knegtering R, van den Bosch RJ. The specificity of neurological signs in Schizophrenia: a review. Schizophr Res 2000;43(2-3):109-116.

43. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophre nia. Am J Psychiatry 1988; 145(1):11-18.

44. Sander RD, Keshavan MS, Schooler NR. Neurological examination abnormalities in neurolepticnaive patients with first break Schizophrenia: preliminary results. Am J Psychiatry 1994; 151: 1213-1233.

45. ErlenmeyerKimling L, Golden R, Cornblatt A taxometric analysis of cognitive and neuromotor variables in children at risk for Schizophrenia. J Abnorm Psychol 1989; 98: 203-208.

46. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. Am J Psychiatry 1998; 155: 84-89.

47. CantorGrae E, McNeil T, Rickler KC ve ark. Are neurological abnormalities in well discordant monozygotic cotwins of schizophrenic subjects the result of perinatal trauma? Am J Psychiatry 1994; 151: 1194-1199.

48. Yazıcı AH, Demir B, Yazıcı KM ve ark. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. Schizophr Res 2002; 58: 241-246.

49. Özer S, Gönül A S, Ulusoy S ve ark. Endophenotype assesments in a large Schizophrenia family. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12 (suppl 3):261.

50. Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D. Neurologic abnormalities in schizophrenic pa tients and their families. I. Comparison of schizophrenic, Bipolar, and substance abuse pa tients and normal controls. Arch Gen Psychiatry 1986; 43(7): 657-663.

51. Sack DA, Nurnberger J, Rosenthal NE ve ark. Potentiation of antidepressant medications by phase advance of the sleepwake cycle. Am J Psychiatry 1985; 142: 606-608.

52. Janowsky DS, elYousef MK, Davis JM ve ark. A Cholinergic adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet 1972; 2: 632-635.

53. Nurnberger J Jr, Berrettini W, Mendelson W ve ark. Measuring cholinergic sensitivity. I. Arecolin effects in Bipolar patients. Biol Psychiatry 1989; 25: 610-617.

54. Berger M, Riemann D, Hochli D ve ark. The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. State or trait marker of depression? Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 421- 428

55. Souza VBN, Muir WJ, Wlaker MT ve ark. Auditory P300 eventrelated potentials and neuropsychological performance in Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder. Biol Psychiatry 1995; 37: 300-310.

56. Muir WJ, St Cliar DM, Blackwood DHR ve ark. Long latency auditory eventrelated potentials in Schizophrenia and in Bipolar and unipolar Affective Disorder. Psychol Med 1991; 21: 867-879.

57. Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. P300 topography differs in Schizophrenia and manic psychosis. Biol Psychiatry 1999; 45: 98-106.

58. Pierson A, Jouvent R, Quintin P ve ark. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. Psychol Med 2000; 30: 545-555.

59. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P ve ark. T2 hyperintensities in Bipolar Disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature metaanalysis. Am J Psychiatry 1995; 152:1139-1144.

60. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood Disorders: recent findings, implications for classification and future directions. Biol Psychiatry 1998; 43: 705-712.

61. Stoll AL, Renshaw PF, YurgelunTodd DA ve ark. Neuroimaging in Bipolar Disorder: what have we learned? Biol Psychiatry 2000; 48: 505-517.

62. McDonald WM, Tupler LA, Marsteller FA ve ark. Hyperintense lesions on magnetic resonance images in Bipolar Disorder. Biol Psychiatry 1999; 45: 965-971.

63. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA ve ark. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with Bipolar Disorder. Psychiatry Res: Neuroimaging 2002; 114: 51-56.

64. Ahearn EP, Steffens DC, Cassidy F ve ark. Familial leukoencephalopathy in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 1998; 155: 1605-1607

65. Delgado PL, Charney DS, Price LH ve ark. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 411-418.

66. Van der Does AJW. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. J Affect Disord 2001; 64: 107-119

67. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P ve ark. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major Affective Disorder. Psychol Med 1999; 29: 35-46.

68. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ve ark. Cognitive impairment in remission in Bipolar Affective Disorder. Psychol Med 2000; 30: 1025-1036.

69. Rubinsztein JS, Rogers RD, Riedel WJ ve ark. Acute dietary tryptophan depletion impairs Affective shifting and delayed visual recognition in healthy volunteers. Psychopharmacology 2001; 154:319-326.

70. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I ve ark. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first degree relatives of Bipolar Disorder patients and matched healthy control volunteers. Psychol Med 2002; 32: 503-515.

71. Ewald H, Flint T, Degn B ve ark. A functional variant of the serotonin transporter gene in families with Bipolar Affective Disorder. J Affect Disord 1998 ; 48: 135-144.

72. Amador XF, Sackeim, HA, Mukherjee S ve ark. Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities Schizophrenia: comparison to mania and normal controls. Schizophr Res 1991; 5: 135-144.

73. Malaspina D, Amador XF, Coleman EA ve ark. Smooth pursuit eye movement abnormality in severe major depression: effects of ECT and clinical recovery. J Neuropsychiatr 1994; 6: 36-42.

74. Kathman N, Hochrein A, Uwer R ve ark. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in Schizophrenia and Affective Disorder patients and their unaffected relatives. Am J Psychiatry 2003; 160: 696-702.

75. Akdede BB, Atbaşoğlu EC. Şizofreni ve Bilişsel İşlevler içinde Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. (yazarlar) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: TPD yayınları, 2007: 236-248

76. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates J, et al. Neuropsychology of first-episode Schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry 2000; 157 (4): 549-559.

77. Andreasen NC, Nopoulos PN, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of Schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. Biol Psychiatry 1999; 46: 908-920.

78. Green M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in Schizophrenia? Am. J. Psychiatry 1996; 153: 321-330.

79. Liu SK, ChiuC-H, Chang C-J, Hwang T-J, Hwu H-G, Chen WJ. Deficits in sustained at- tention in Schizophrenia and Affective Disorders: stable versus state-department markers. Am J Psychiatry 2002; 159: 975-982.

80. Aleman A, Hijman R, De Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in Schizophrenia: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1358-1366.

81. Addington J, Addington D, Gasbarre L. Neurocognitive and social functioning in Schizophrenia and other diagnoses. Schizophrenia Res 2001; 48: 361-370.

82. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show working memory deficits. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 975-982.

83. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational functioning in Schizophrenia. Schizophr Res 2000; 45(3): 175-184.

84. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in Schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. Psychiatr Clin N Am 2005; 28: 613-633.

85. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. Biol Psychiatry 2000; 48(2): 127-136.

86. Stip E, Chouinard S, Boulay LJ. On the trail of a cognitive enhancer for the treatment of schizophenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 219-232.

87. Taminga CA. The neurobiology of cognition in Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2006; 67 (suppl): 9-13.

88. S Çakır. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar Klinik Psikiyatri Dergisi 2008; 11(Ek 1):9-16

89. Antonova E, Sharma T, Morris R ve ark. The relation- ship between brain structure and neurocognition in Schizophrenia: a selective review. Schizophr Res 2004; 70(2-3):117-45.

90. Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Terán JM ve ark. Neuropsychological functioning and brain structure in Schizophrenia. Int Rev Psychiatry 2007; 19(4):325-336.

91. Szendi I, Kiss M, Racsmany M ve ark. Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with Schizophrenia. Psychiatry Research 2006; 147: 47-55.

92. Jones-Gootman M, Zatorre RJ, Oliver A. Learning and retention of words and desingns following excision fron medial or lateral temporal-lobe structures. Neuropsychologia 1997; 35: 963-973.

93. Exner C, Boucsein K, Degner D ve ark. Impaired emo- tional learning and reduced amygdala size in Schizophrenia: A 3- month follow-up. Schizophrenia Research 2004; 71: 493-503.

94. Stratta P, Mancini F, Mattei P ve ark. Association between striatal reduction and poor Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with Schizophrenia. Biological Psychiatry 1997; 42: 816-820.

95. Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B ve ark. Catechol-O- methyltransferase Val158Met polymorphism in Schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. Neuropsychobiology 2005; 52(2):83-89.

96. Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of Schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. Schizophr Bull 2006; 32(1):179-194.

97. Bertolino A, Caforio G, Blasi G ve ark. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with Schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161(10): 1798-1805.

98. Üçok ve ark. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with Schizophrenia, Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2007; 144B: 704–707.

99. Hennah W, Thomson P, Peltonen L ve ark. Genes and Schizophrenia: beyond Schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. Schizophr Bull 2006; 32(3):409-416.

100. King DJ. The effect of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. Br J Psychiatry 1990; 157: 799-811.

101. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in Schizophrenia. Schizophr Bulletin 1999; 25: 233-255.

102. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neurospychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in Schizophrenia. Int J Neuropsy- chopharmacol 2005; 8(3): 457-472.

103. Bymaster FP, Shannon HE, Rasmussen K ve ark. Unexpected antipsychotic-like activity with the muscarinic receptor ligand (5R, 6R)6-(3-propylthio-1, 2,5-thiadiazol-4-yl)-1-azabicyclo [3.2.1]octane. Eur J Pharmacol 1998; 356(2-3):109-119.

104. Shannon HE, Hart JC, Bymaster FP ve ark. Muscarinic receptor agonists, like dopamine receptor antagonist antipsy- chotics, inhibit conditioned avoidance response in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 290(2):901-907.

105. Hagan JJ, Jones DN. Predicting drug efficacy for cogni- tive deficits in chizophrenia. Schizophr Bull 2005; 31(4):830-853.

106. Béracochéa D, Cagnard B, Célérier A ve ark. First evidence of a delay-dependent working memory-enhancing effect of modafinil in mice. Neuroreport 2001; 12(2):375-378.

107. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 19(1):81-93

108. Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J ve ark. Characteristics of nonverbal memory impairment in Bipolar Disorder: the role of encoding strategies. Psychol Med. 2004; 34: 823-832.

109. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC ve ark. Neuropsychological impairment in Bipolar Disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. Bipolar Disord 2006; 8: 85-90.

110. Bora E, Vahip S, Gonul AS ve ark. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with Bipolar Disorder. Acta Psychiatr Scand 2005; 112: 110-116.

111. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD The neuropsychology and neuroanatomy of Bipolar Affective Disorder: a critical review. Bipolar Disord 2001; 3: 106-150.

112. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P ve ark. A metaanalysis of cognitive deficits in euthymic patients with Bipolar Disorder. J Affect Disord 2006; 93: 105-115.

113. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in Bipolar Affective Disorder: a critical opinion. Bipolar Disord 2005; 7: 216-235.

114. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in Bipolar Disorder. Br J Psychiatry 2002; 180: 313-319.

115. Altshuler LL, Ventura J, Van Gorp WG ve ark. Neurocognitive function in clinically stable men with Bipolar Disorder or Schizophrenia and normal control subjects. Biol Psychiatry 2004; 56: 560-569.

116. Frangou S, Donaldson S, Hadjulis M ve ark. The Maudsley Bipolar Disorder project: executive dysfunction in Bipolar Disorder I and its clinical correlates. Biol Psychiatry 2005; 58: 859-864.

117. Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in Bipolar Affective Disorder: a critical opinion. Bipolar Disord 2005; 7: 216-235.

118. Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A ve ark. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. J Clin Psychiatry 1996; 57: 356-359.

119. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. Med Gen Med 2006; 8: 46.

120. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S ve ark. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric Bipolar patients. Am J Psychiatry 2006; 163: 286-293

121. Reinares, M, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A, Salamero M. and Vieta E. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic Bipolar patients. Actas Esp Psiquiatr 2000;28: 231-238.

122. Kenar JG, Şizofreni Ve Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Çocuklarının Kontrol Grubu Ailelerin Çocukları ile Nörokognitif İşlevler Açısından Karşılaştırılması. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006

123. Goldstein J, Seidman L, Buka S, Horton N, Donatelli J, Rieder R, Tsuang M, Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for Schizophrenia compared with Affective psychosis. Schizophr. Bull. 2000; 26: 323-334.

124. Asarnow RF, Steffy R, Cleghorn JM, MacCrimmon DJ, Attentional assessment of foster children vulnerable to Schizophrenia. J. Abnorm. Psychol. 1977; 86: 267-275.

125. Harvey P, Winters KC, Weintraub S, Neale JM. Distractibility in children vulnerable to psychopathology. J. Abnorm. Psychology 1981; 90: 298-304.

126. Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Global attentional deviance as a marker of risk for Schizophrenia: specifity and predictive validity. J Abnorm Psychol 1985; 94 (4): 470-86.

127. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of Schizophrenia. Dev. Psychopathol. 1999; 11: 487-508.

128. Keefe RSE, Silverman JM, Mohs RC ve ark. Eye-tracking, attention, and schizotypal personality symptoms in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 169-177

129. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B, A summary of attentional findings in the New York High-Risk Project. J. Psychiatr. Res. 1992; 26: 405-426.

130. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts S, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, Adamo U, Gottesmann I. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of Schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. Am. J. Psychiatry 2000; 157:1416-1422.

131. Erlenmeyer-Kimling L. Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. Am. J. Med. Genet. 2000; 97:65-71.

132. Marcus J, Hans S. L, Nagler S, Auerbach J. G, Mirsky AF, Aubrey A. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-City Study and the Jerusalem Infant Development Study. Schizophr. Bull. 1987; 13:425-438.

133. Dworkin R, Cornblatt B, Friedmann R, Kaplansky L, Lewis J. , Rinaldi A, Shilliday C, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood precursors of Affective vs. social deficits in adolescents at risk for Schizophrenia. Schizophr. Bull. 1993; 19:563-577.

134. Nuechterlein K. Sustained attention among children vulnerable to adult Schizophrenia and among hyperactive children. A longitudinal perspective. In: Watt N. F. , Anthony E. J. , Wynne L. C. , Rolf J. E. (Eds.), Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective. Cambridge Univ. Press, New York 1984; 304-312.

135. Driscoll R. Intentional and incidental learning in children vulnerable to psychopathology. In: Watt N. F, Anthony E J, Wynne LC, Rolf J E (Eds.), Children at Risk for Schizophrenia. A Longitudinal Perspective. Cambridge Univ. Press, New York, 1984; 320-326.

136. Mirsky A, Kugelmass S, Ingraham L, Frenkel E, Nathan M. Overview and summary: twenty-five-year followup of High-Risk Children. Schizopr. Bull. 1995; 21:227-239.

137. Mirsky A, Silberman E, Latz A, Nagler S. Adult outcomes of high-risk children: differential effects of town and kibbutz rearing. Schizophr. Bull. 1995; 21: 150-154.

138. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DGC, Lawrie SM, Predicting Schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study The British Journal of Psychiatry 2005; 186: 18-25

139. Lencz T, Smith CW, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. The assessment of "prodromal Schizophrenia": unresolved issues and future directions. Schizophr. Bull. 2003; 29:717–728.

140. Smith CW, Park S, Cornblatt B. Spatial working memory deficits in adolescents at clinical high risk for Schizophrenia Schizophrenia Research 2006; 81: 211- 215

141. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K ve ark. Neuropsychological impairments in people with Schizophrenia or Bipolar Disorder and their unaffected relatives. Br J Psychiatry 2005; 186:378-385.

142. Kremen W, Buka S, Seidman L, Goldstein J, Koren D, Tsuang M. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. Am. J. Psychiatry 1998; 155:672-677.

143. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of Bipolar Disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives Journal of Affective Disorders 2003; 113:1-20

144. Harvey P, Winters KC, Weintraub S, Neale JM. Distractibility in children vulnerable to psychopathology. J. Abnorm. Psychology 1981; 90: 298-304.

145. Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM ve ark. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for Bipolar Disorder. Biol Psychiatry 1999; 45: 639-646.

146. Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatiksel yollardan değerlendirilmesi.

Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1995

147. Anil EA, Kıvırcık BB, Batur S ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol 2003; 17: 159-169.

148. Boonea KB, Pontóna MO, Gorsuchb RL, Gonzálezc JJ Millerd BL. Factor Analysis of Four Measures of Prefrontal Lobe Functioning: Arch Clın Neuropsych. 1998; 13 (7): 585-595

149. Fleming K, Goldberg TE, Gold JM, Weinberger DR. Verbal working memory dysfunction in Schizophrenia: Use of a Brown–Peterson paradigm. Psychiatry Research 1995; 56:155-161.

150. Stuss DT, Kaplan EF, Benson DF, Weir WS, Chiulli S, Sarazin FF. Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: An interference effect. Journal of Comparative and Physiological Psychology 1982; 96: 913–925.

151. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1997.

152. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. New York: Oxford Univ. Pr,1991.

153. Libon DJ, Glosser G, Malamut BL ve ark. Age, executive functions, and visiospatial functioning in healthy older adults. Neuropsychology 1994; 8: 38-43.

154. Karakaş S. ve Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik Psikiyatri 2000; 3(4): 215-227.

155. Karakaş S, Yalın A, Irak M, Erzengin ÖU. Digit span changes from puberty to old age for different levels of education. Developmental Neuropsychology 2002; 22 (2): 423-453.

156. Bekçi B, Baran Z, Özkan A, Karakaş S. Does the computerized and conventional presentation of neuropsychological tests represent similar

cognitive processes? 13th World Congress of Psychophysiology (IOP). International Journal of Psychophysiology 2006; 61: 344.

157. Rieder R, Broman S, Rosenthal D. The offspring of schizophrenics: II. Perinatal factors and IQ. Arch. Gen. Psychiatry 1977; 34: 789-799.

158. Goodman SH. Emory University project on children of disturbed parents. Schizophr. Bull. 1987; 13: 411-423.

159. Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens D, Johnstone E. Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing Schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). Psychol. Med. 1999; 29: 1161-1173.

160. van Os J, Takei N, Castle D, Wessley S, Der G, Murray RM, Premorbid abnormalities in mania, Schizophrenia, acute Schizophrenia and chronic Schizophrenia. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1995; 30: 274-278

161. Jones P, Tarrant C. Specificity of developmental precursors to Schizophrenia and Affective Disorders. Schizophr. Res. 1999; 39: 121-125.

162. Michie P, Kent A, Stienstra R, Castine R, Johnson J, Dedman K, Wichmann H, Box J, Rock D, Rutherford E, Jablensky A. Phenotypic markers as risk factors in Schizophrenia: neuroconitive functions. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2000; 34 (Suppl.):74-85.

163. Sobczak S, Honig A, Schmitt JA, Riedel WJ. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of Bipolar patients compared to healthy controls. Neuropsychopharmacol 2003;28: 711-719.