TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ŞİZOFRENİDE TEDAVİ DİRENCİNİN OTİSTİK ÖZELLİKLER VE OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLERLE İLİŞKİSİNİN İLGİLİ GENETİK VARYASYONLAR ARACILIĞIYLA ARAŞTIRILMASI

Dr. Koray YARIZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Erguvan Tuğba ÖZEL KIZIL

ANKARA
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ŞİZOFRENİDE TEDAVİ DİRENCİNİN OTİSTİK ÖZELLİKLER VE OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLERLE İLİŞKİSİNİN İLGİLİ GENETİK VARYASYONLAR ARACILIĞIYLA ARAŞTIRILMASI

Dr. Koray YARIZ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Erguvan Tuğba ÖZEL KIZIL

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından TTU-2023-2871 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Şizofrenide Tedavi Direncinin Otistik Özellikler ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisinin İlgili Genetik Varyasyonlar Aracılığıyla Araştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 09.02.2023 tarihinde, İ02-69-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Koray YARIZ
Tarih: 29.11.2023
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Şizofrenide Tedavi Direncinin Otistik Özellikler ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisinin İlgili Genetik Varyasyonlar Aracılığıyla Araştırılması

Yazar Koray Yarız

Gönderim Tarihi: 31-Eki-2023 02:41AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2212506800
Dosya adı: tez.docx (214.66K)
Kelime sayısı: 13260
Karakter sayısı: 90065

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%13	%7	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Koray YARIZ	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Erguvan Tuğba ÖZEL KIZIL	21/11 / 2023...

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Şizofrenide Tedavi Direncinin Otistik Özellikler ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisinin İlgili Genetik Varyasyonlar Aracılığıyla Araştırılması

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Erguvan Tuğba ÖZEL KIZIL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Makbule Çiğdem AYDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Dr.Öğr.Üyesi Rıfat Serav İLHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Öncelikle uzmanlık eğitimimin başından bugüne dek bilgisini, desteğini ve yol göstericiliğini cömertçe paylaşan, bilimsel merakımın sürmesinde büyük katkısı olan, daima teşvik eden, yüreklendiren, hem klinikte hem de birçok bilimsel faaliyette birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, öğrencisi olduğum için ise gurur duyduğum ve çok şanslı hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl'a;

Başta Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Meram Can Saka olmak üzere asistanlığım süresince öğrendiğim her şey için tüm değerli hocalarıma;

Tez sürecinin her aşamasını benim için kolaylaştıran, çalışma motivasyonumuz ile imkânların kısıtlılığı arasındaki uçurumu bilgi ve tecrübesi ile ortadan kaldıran Prof. Dr. Halit Sinan Süzen'e; geç de olsa tanışarak ekip arkadaşı olmaktan mutluluk duyduğum, çalışmaya yoğun emek harcayıp sürece bolca keyif katan Dr. Kenan Can Tok'a;

Tez çalışmamı destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Destek ve yardımlarıyla yükümü hafifleten hemşire Dilek Baysal ve Psikolog Meltem Kamacı başta olmak üzere tüm ekip arkadaşlarımıza;

Hiçbir mecburiyeti olmasa da bitmek bilmeyen çalışma isteği ve özverisi ile bu tezin ortaya çıkmasında büyük katkısı olan arkadaşım Dr. Osman Aktay'a;

Tez sürecinde tüm sorularıma sabırla yanıt veren Dr. Deha Onar'a; asistanlığımın hem ilk hem de son günlerinde ihtiyaç duyduğum bilgi ve deneyimini keyifle paylaşan Dr. Umut Türk'e; birlikte çalışmanın keyfini giderayak yeniden hatırlatan Dr. Kazım Cihan Can'a ve ilk günlerimden bu yana kendimi evimde hissetmemde payı olan tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu zorlu süreçte sonsuz destek ve sevgisini bir an bile eksik etmeden her şeyi kolaylaştıran, güzelleştiren ve birlikte yürümenin mutluluğunu hep hissettiren Dr. Aslı Aktakke'ye;

Onlar için hep daha geniş zamanlar umarak geçirmek zorunda kaldığım eğitim hayatım boyunca, varlıkları ile her yorulduğumda devam edecek gücü yeniden bulmamı sağlayan, bitmeyen sevgi, sabır ve anlayışları ile hep yanımda hissettiğim sevgili aileme

Çok teşekkür ederim.

Dr. Koray YARIZ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ...……...……..ii
Özgünlük Raporu ……..……...…… iii
Kabul Onay Sayfası …….……...…….iv
Önsöz …….....…….v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar …….....vii
Tablolar Dizini ……..viii

1. ÖZET……...……1
2. ABSTRACT……3
3. GİRİŞ VE AMAÇ……...…5
4. GENEL BİLGİLER.....8
4.1. Şizofreni……...8
4.1.1. Tarihçesi……...…8
4.1.2. Epidemiyoloji……...…9
4.1.3. Etiyoloji…….……10
4.1.3.1. Genetik Faktörler……...…10
4.1.3.2. Çevresel Faktörler…….11
4.1.4. Tanısal Özellikler ve Sınıflandırma……...13
4.1.5. Klinik Görünüm…….……14
4.1.6. Gidiş ve Sonlanım……..……15
4.1.7. Tedavi……16
4.2. Tedaviye Dirençli Şizofreni……16
4.2.1. Tedaviye Dirençli Şizofreninin Genetik Temelleri……18
4.2.2. Klozapin ……20
4.3. Obsesif-Kompulsif Bozukluk…….……22
4.3.1. Şizofreni – Obsesif-Kompulsif Bozukluk İlişkisi …….…….23
4.4. Otizm Spektrum Bozukluğu……...……27
4.4.1. Şizofreni – Otizm Spektrum Bozukluğu İlişkisi…….....28
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....31
5.1. Katılımcılar…….……31
5.2. Veri Toplama Prosedürü…….……31

5.3. Veri Toplama Araçları ……...…32
5.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu …….....32
5.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ……32
5.3.3. PANSS Otizm Şiddeti Değerlendirme Ölçeği (PAUSS) ……....33
5.3.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) ……....33
5.3.5. Klinik Global İzlenim - Şizofreni Ölçeği (KGİ-ŞÖ) ……...……33
5.3.6. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YB-OKÖ) ……...…34
5.3.7. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği – Revize – Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV) 34
5.3.8. Erişkin Otizm Spektrum Anketi (OSA) ……..34
5.3.9. Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPMT) ……35
5.3.10. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) ……35
5.3.11. İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ) ……36
5.3.12. Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi (DASI) ……...……..…36
5.4. Genetik Polimorfizmlerin Değerlendirilmesi ……36
5.5. İstatistiksel Analiz ……...…42
6. BULGULAR 43
6.1. Sosyodemografik Özeliklerin Değerlendirilmesi ……...43
6.2. Şizofreni ve İlişkili Klinik Özelliklere Ait Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi…….....44
6.3. Obsesif-Kompulsif Semptomlar ve Otistik Özelliklerle İlgili Klinik Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi…….....45
6.4. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Obsesif-Kompulsif Semptomlarla Otistik Özelliklerin İlişkisi……46
6.5. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda İlgili Genetik Polimorfizmlerin OKS ile İlişkisi……48
7. TARTIŞMA ……...…51
8. SONUÇ VE ÖNERİLER ……...…58
9. KAYNAKLAR……...…59
10. EKLER…….....70
Ek-1 : Aydınlatılmış Onam Formu (TDŞ grubu için)..……...……70
Ek-2 : Aydınlatılmış Onam Formu (TDGŞ grubu için) ……....72
Ek-3 : Sosyodemografik Bilgi Formu ……...……74
Ek-4 : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği ……75
Ek-5 : PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği…….……...…86

Ek-6 : Klinik Global İzlenim - Şizofreni Ölçeği ……...87
Ek-7 : İçgörü Değerlendirme Ölçeği ……88
Ek-8 : Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ……89
Ek-9 : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği ……91
Ek-10 : Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği – Revize – Türkçe Versiyon ……...……102
Ek-11 : Erişkin Otizm Spektrum Anketi ……...….103
Ek-12 : Raven Standart Progresif Matrisler Testi (Örnek Soru)…...……105
Ek-13 : Gözlerden Zihin Okuma Testi (Örnek Soru)..……..……...105

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT **:** Serotonin

5-HTTLPR : Serotonin taşıyıcısı bağlı promoter bölge

APA : Amerikan Psikiyatri Birliği

ASK : Anterior singulat korteks

BDNF : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BKA : Birinci kuşak antipsikotik

CŞDÖ : Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

DA : Dopamin

DASI : Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi

DAT : Dopamin taşıyıcısı

DLPFK : Dorsolateral prefrontal korteks

dNTP : Deoksiribonükleotid trifosfat

DSM : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GÇİÇ : Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

GZOT : Gözlerden Zihin Okuma Testi

ICD : Uluslararası Hastalık Sınıflandırması

İDÖ : İçgörü Değerlendirme Ölçeği

İKA : İkinci kuşak antipsikotik

KGİ-ŞÖ : Klinik Global İzlenim – Şizofreni Ölçeği

KPDÖ : Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

KSV : Kopya sayısı varyantı

OFK : Orbitofrontal korteks

OKB : Obsesif-kompulsif bozukluk

OKS : Obsesif-kompulsif semptom

OSB : Otizm spektrum bozukluğu

PANSS : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PAUSS : PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği

PRS : Poligenik risk skoru

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

RSPMT : Raven Standart Progresif Matrisler Testi

RPUP : Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi

SNP : Tek nükleotid polimorfizmi

SSGİ : Santral serotonin geri alım inhibitörleri

TDGŞ : Tedaviye direnç göstermeyen şizofreni

TDŞ : Tedaviye dirençli şizofreni

TEDÖ-R-TV : Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon

YB-OKÖ : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Şizofreni ile ilişkili olduğu bildirilen bazı genler ve işlevleri……...12

Tablo 4.2: DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterleri……..14

Tablo 4.3: Kane ve ark. tarafından geliştirilen şizofrenide tedaviye direnç kriterleri……17

Tablo 4.4: Farklı araştırmacılar tarafından önerilen şizofrenide tedaviye direnç kriterleri...…18

Tablo 4.5: Şizofrenide tedavi direnci ile ilişkili olduğu bildirilen bazı genlere ait bilgiler……20

Tablo 4.6: DSM-5'e göre OKB tanı ölçütleri……23

Tablo 5.1: Araştırmada Ele Alınan Gen Polimorfizmleri…….32

Tablo 6.1: Hasta gruplarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması……..43

Tablo 6.2: Hasta gruplarının şizofreni belirtilerine ilişkin klinik özelliklerinin ve ölçek puanlarının karşılaştırılması……..……44

Tablo 6.3: Hasta gruplarının OKS ve OSB özelliklerine ilişkin ölçek puanlarının karşılaştırılması…….……45

Tablo 6.4: TDŞ grubunda OSB ölçek puanları ve YB-OKÖ puanları arasındaki ilişki……..…47

Tablo 6.5: TDŞ grubunda YB-OKÖ ve seçilmiş OSB ölçek puanlarına ilişkin çoklu doğrusal regresyon analizinin sonuçları……...……48

Tablo 6.6: BDNF geni rs6265 polimorfizminde A alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması....……..…48

Tablo 6.7: COMT geni rs4680 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması …….……...49

Tablo 6.8: COMT geni rs4680 polimorfizminde G alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması…...……..……49

Tablo 6.9: SLC6A4 geni rs25531 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması…….……49

Tablo 6.10: SLC6A4 geni rs25531 polimorfizminde L alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması……50

Tablo 6.11: HTR2A geni rs6313 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması……..……50

Tablo 6.12: HTR2A geni rs6313 polimorfizminde T alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması……..……50

1. ÖZET

Şizofrenide Tedavi Direncinin Otistik Özellikler ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisinin İlgili Genetik Varyasyonlar Aracılığıyla Araştırılması

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı şizofreni hastalarında tedavi direnci ile ilişkili olabilecek obsesif-kompulsif semptomların (OKS), otizm spektrum bozukluğu (OSB) özellikleri ile ilişkisini ve daha önce şizofreni hastalarında OKS'ye duyarlılık yarattığına ilişkin bulgular elde edilmiş olan BDNF, COMT, HTR2A ve SLC6A4 genlerine ait bazı polimorfizmlerin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 70 tedaviye dirençli şizofreni hastası ile 66 tedavi direnci geliştirmeyen şizofreni hastası olmak üzere toplam 136 katılımcı alınmıştır. İlk aşamada tüm katılımcılara şizofreni belirtilerini değerendirmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği (KGİ-ŞÖ), belirtilerine ilişkin farkındalıklarını değerlendirmek için İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ), depresyon şiddetini değerlendirmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulanmıştır. Ardından hastalarda OKS şiddetinin değerlendirilmesi için Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YB-OKÖ); otistik özelliklerin değerlendirilmesi için ise PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği (PAUSS), Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV), Erişkin Otizm Spektrum Anketi (OSA), Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) ve Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi (DASI) uygulanmıştır. Premorbid bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla da tüm hastalara Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPMT) uygulanmıştır.

İkinci aşamada tedaviye dirençli şizofreni grubundaki hastalardan kan numuneleri alınarak BDNF, COMT, SLC6A4 ve HTR2A genlerine ait polimorfizmler araştırılmıştır ve bunların OKS ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her iki grup arasında sosyodemografik özellikler ve şizofreni belirti şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında, tedaviye direnç göstermeyen hastalara göre OKS şiddeti ve otistik özellikler anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Tedaviye dirençli şizofreni grubunda OKS şiddeti yüksek olan hastaların OSA, TEDÖ toplam ve PAUSS puanları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda bu grupta yalnızca OSA puanlarının OKS'yi yordadığı görülmüştür. Ek olarak, tedaviye dirençli şizofreni grubunda BDNF, COMT, HTR2A ve SLC6A4 genlerine ait polimorfizmlerin frekansları, sağlıklı popülasyona göre farklılık gösterse de OKS ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Şizofrenide OKS ve otistik özellikler tedavi direnci ile ilişkili görünmektedir. Dolayısıyla tedaviye dirençli şizofreni hastalarında OSB ve OKB tanı ve ayırıcı tanısının sağaltımda ele alınması önemlidir. Bu hasta grubunda OKS ve OSB ile ilgili genlere ait polimorfizmlerin rollerini kesin olarak ortaya koyabilmek amacıyla daha geniş örneklemlerde, glutamaterjik genleri de içeren polimorfizmlerin araştırılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, tedaviye dirençli şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, genetik polimorfizm

2. ABSTRACT

Investigation of the Relationship of Treatment Resistance with Autistic Traits and Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia through Related Genetic Polymorphisms

Objective: The aim of this thesis is to investigate the relationship between obsessive-compulsive symptoms (OCS), which may be associated with treatment resistance in schizophrenia patients, and autism spectrum disorder (ASD) characteristics and the role of some polymorphisms of BDNF, COMT, HTR2A and SLC6A4 genes, which have previously been found to create susceptibility to OCS in schizophrenia patients.

Materials and Methods: A total of 136 participants, including 70 patients with treatment-resistant schizophrenia and 66 patients with schizophrenia without treatment resistance, were included in the study. In the first stage, all participants were administered the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SS) to assess schizophrenia symptoms, the Insight Rating Scale (IRS) to assess their awareness of their symptoms, and the Calgary Depression Scale in Schizophrenia (CDSS) to assess depression severity. The Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale (YB-OCS) was then administered to assess the severity of OCD; the PANSS Autism Severity Scale (PAUSS), Repetitive Behaviors Scale-Revised-Turkish Version (TEDÖ-R-TV), Adult Autism Spectrum Questionnaire (OSA), Mind Reading Through Eyes Test (GZOT) and Diagnostic Autism Spectrum Interview (DASI) were administered to assess autistic features. Raven Standard Progressive Matrices Test (RSPMT) was administered to all patients to assess premorbid cognitive functions.

In the second stage, blood samples were taken from the patients in the treatment-resistant schizophrenia group and polymorphisms of BDNF, COMT, SLC6A4 and HTR2A genes were investigated and their association with OCD was evaluated.

Results: No significant difference was found between the two groups in terms of sociodemographic characteristics and schizophrenia symptom severity. In treatment-resistant schizophrenia patients, OCS severity and autistic characteristics were found to be significantly higher compared to patients who were not resistant to treatment. In the treatment-resistant schizophrenia group, OSA, TEDO total and PAUSS scores of patients with high OCD severity were found to be significantly higher. As a result of multiple linear regression analysis, only OSA scores predicted OCS in this group. In addition, although the frequencies of polymorphisms belonging to BDNF, COMT, HTR2A and SLC6A4 genes differed in the

treatment-resistant schizophrenia group compared to the healthy population, no significant association was found with OSA.

Conclusion: OCD and autistic features seem to be associated with treatment resistance in schizophrenia. Therefore, it is important to address the diagnosis and differential diagnosis of autism spectrum disorder and OCD in treatment-resistant schizophrenia patients. It is recommended to investigate polymorphisms including glutamatergic genes in larger samples in order to determine the role of polymorphisms of OCD and ASD related genes in this patient group.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia, autism spectrum disorder, genetic polymorphism

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni sanrılar, varsanılar, dezorganize düşünce veya konuşma, dezorganize motor davranış ve negatif semptomlarla karakterize bir psikiyatrik bozukluktur. Temel belirtileri sanrı ve varsanılar gibi pozitif belirtiler, zayıf sosyal işlev gibi negatif belirtiler ve yetersiz çalışma belleği ve dikkat gibi bilişsel belirtilerden oluşmaktadır (1).

Tedaviye rağmen semptomları ve kötü prognostik seyri devam eden hastaları tanımlamak için "tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ)" kavramı kullanılır (2). Başka bir deyişle en az iki farklı antipsikotik ilaca yanıtsız şizofreni, TDŞ olarak tanımlanmaktadır. Genel tahminler, hastaların beşte biri ila yarısında tedaviye direnç olduğunu göstermektedir (3). Birtakım çalışmalar daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha şiddetli semptomlar, aile yükü, kırsal yerleşim, spesifik bilişsel eksiklikler ve daha kötü yaşam kalitesinin tedavi direnci ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (4). Bazı araştırmacılar bu özelliklerinden yola çıkarak TDŞ'nin, şizofreninin ayrı bir alt tipi olduğunu öne sürmektedir.

Klozapin, TDŞ'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tek ilaç olduğundan ve tipik olarak klozapin kullanan hastalar en az iki tedaviye yanıt vermediğinden, klozapin kullanımı TDŞ için bir belirteç olarak kabul edilmektedir (2). Bu nedenle farmakogenetik, farmakogenomik ve gen ekspresyon profili yoluyla değerlendirilen klozapine ilişkin özelliklerin ve tedavi yanıtıyla ilişkili genetik farklılıkların, TDŞ'nin altında yatan genetik farklılıklarına içkin değerli bilgiler verebileceği düşünülebilir.

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) önemli işlevsel bozukluklara yol açan tekrarlayan zihinsel eylemler de dâhil olmak üzere intruziv düşünceler, imgeler veya dürtüler ile zaman alıcı tekrarlayan davranışlarla karakterize psikiyatrik bir hastalıktır (5). Şizofrenide obsesif-kompulsif semptomların (OKS) birlikteliği yüz yıldan fazla süredir bilinmektedir. Genel popülasyonda OKB prevalansı %1.9-2.5 iken, güncel çalışmalar şizofrenide OKB prevalansını %12.1 olarak bildirmektedir (6). Özellikle atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında OKB'nin kötüleşmesi ile OKB ve şizofreni eştanısının varlığı bu kavrama olan ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Güncel araştırmalar, semptomların birlikte ortaya çıkmasını ifade eden bu hasta alt grubunda spesifik bir nörobiyolojik disfonksiyon paterni olabileceğini öne sürmektedir (7).

Obsesif-kompulsif bozukluk yaygın olarak belirgin anti-serotonerjik aktiviteye sahip antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında teşhis edildiğinden, bazen OKB-şizofreni eştanısı ilk olarak bazı ikinci kuşak antipsikotiklerin (İKA) kullanımından sonra tanınmaktadır.

Klozapin, literatürde OKB ile ilişkili olduğu en fazla bildirilen antipsikotiktir (8, 9). Her ne kadar klozapin ile tedavi edilen hastalarda OKB oranı, çalışmalar arasındaki metodolojik heterojenite nedeniyle büyük ölçüde değişiklik gösterse de, yakın zamanda yapılan bir çalışmada prevalansı %47 olarak bildirilmiştir (10). Klozapin ile ilişkili OKB'nin altında yatan mekanizmalar tam olarak tanımlanabilmiş değilse de serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) başta olmak üzere çeşitli nörotransmitter sistemlerini kapsayan teoriler ortaya atılmıştır (9, 11).

Klozapin ve tedavi direnci ile ilişkili OKB'ye ilişkin genetik araştırmalardan edinilen bulgular BDNF (12), COMT (13), 5HT2A (14), SLC6A4 (15), SLC1A1, GRIN2B (16) başta olmak üzere birtakım protein ve reseptör genlerine ait polimorfizmlerin klozapin kaynaklı OKB'ye duyarlılık yaratabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, görünüşte rastgele olmayan bu ilişkinin altında yatan genetik nedenler hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişimde belirgin zorluklar ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize nörogelişimsel bozuklukları ifade etmektedir (17). OSB yaşam boyu süren bir durumdur. Başlangıcı 3 yaşından öncedir. Çoğu durumda ebeveynler OSB'den yaşamın ilk yılında endişe duyabilmektedir. OSB'nin nörogelişimsel bozukluklar olduğu ve farklılıkların erken dönemde ortaya çıktığı kabul edilmektedir (18). Ancak evrensel kabul görmüş bir nörofonksiyonel veya nöroanatomik anormallik keşfedilmemiştir.

Tekrarlayan davranış, hem OKB'nin hem de OSB'nin tanımlayıcı bir özelliğidir ve her iki durumda da, tekrarlayan şekilde gerçekleştirilen ve uygunsuz veya tuhaf olduğu düşünülen bir dizi davranışı ifade eder. OSB'de tekrarlayıcı davranışlar, tür ve şiddet açısından farklılık gösterir ve el çırpma, sallanma, gözlerinin önünde parmak sallama gibi basmakalıp motor davranışları veya günlük yaşamda aynı rutini takip etmekte ısrar etme, aynı videoyu tekrar tekrar izleme gibi daha karmaşık davranışları içerir (19). Her iki durumun da tekrarlayan davranışlarla karakterize olduğu göz önüne alındığında, hangi davranışların OSB'nin bir parçası olduğunu ve hangilerinin OKB eştanısını yansıttığını ayırt etmek zor olabilir.

Mevcut çalışmalardan elde edilen bulgular ve klinik gözlemlerimiz, özellikle TDŞ hastalarında gözlenen OKS'nin hem altta yatan OSB ile ilişkili olabileceğini hem de psikotik belirtilerin eşlik ettiği OSB'ye sahip bireylerin yanlış şizofreni tanısı alabildiğini düşündürmektedir. Her iki bozukluğun ortak klinik özellikleri, şizofreni hastalarının önemli bir kısmının tedaviye dirençli olması, bazı TDŞ hastalarında klozapin tedavisine başlanması ile OKS'nin ortaya çıkması/şiddetlenmesi ve şizofrenideki OKS'nin OSB'de gözlenen ritüelistik

davranışlarla olan benzerliği göz önüne alındığında özellikle TDŞ hastalarında OKB belirtilerinin OSB gibi nörogelişimsel bir bozukluğun tezahürü olabileceği düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı şizofreni hastalarında tedavi direnci ya da klozapin kullanımı ile ilişkili olabilecek OKS'nin OSB özellikleri ile ilişkisini ve daha önce şizofreni hastalarında OKS'ye duyarlılık yarattığına ilişkin bulgular elde edilmiş olan BDNF, COMT, HTR2A ve SLC6A4 genlerine ait polimorfizmlerin rolünü araştırmaktır.

Çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

1. TDŞ hastalarında OKS, tedavi direnci göstermeyen şizofreni (TDGŞ) hastalarına göre daha fazla görülmektedir,

2. TDŞ hastalarında otistik özelikler, TDGŞ hastalarına göre daha fazla görülmektedir.

3. TDŞ grubunda COMT rs4680, BDNF rs6265, HTR2A rs6313, SLC6A4 rs25531 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ve SLC6A4 promoter bölge (5-HTTLPR) polimorfizmi OKS varlığı/şiddeti ile ilişkilidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Şizofreni

Şizofreni sanrılar, varsanılar, dezorganize düşünce veya konuşma, dezorganize motor davranış ve negatif semptomlarla karakterize bir psikiyatrik bozukluktur (1). Temel belirtileri üç alana ayrılır. Bunlar sanrı ve varsanılar gibi pozitif belirtiler, zayıf sosyal işlev gibi negatif belirtiler ve yetersiz çalışma belleği, azalmış dikkat, sözel dil becerilerinde bozulma gibi bilişsel belirtilerdir (20).

4.1.1 Tarihçesi

Daha önceleri ayrı bir tanı kategorisi olarak tanımlanmamış olan şizofreni, eski çağlardan itibaren delilik kavramı ile özdeşleşmiştir. 19. yüzyılda hastalığın tipik başlangıç yaşı ve kronik seyri tanınmaya başlanmış, Avrupa'da katatoni, hebefreni, ergen deliliği gibi farklı tanımlar kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kullanılan şizofreni kavramından çok da uzak olmayan bir sınıflandırma ile Emil Kraepelin, bu bozukluğu daha sistematik bir şekilde ele almış ve *dementia praecox* olarak adlandırmıştır (21). Bu yaklaşımı ile bu bozukluğun farklı alt türleri olabileceğini öne sürmüş; ancak tüm alt türlerde ortak bazı semptomların varlığına dikkat çekmiştir.

Eugen Bleuler, Kraepelin'in yaklaşımını genişletmiş ve şizofreninin tipik "delilik" kavramından daha geniş klinik görünüme sahip bir hastalık grubu olduğunu belirtmiştir. Bu varsayımla aynı doğrultuda Bleuler, şizofreninin belirtilerini temel belirtiler ve yardımcı belirtiler olarak ayırmış; temel belirtiler günümüzdeki pozitif belirtileri, yardımcı belirtiler ise düşünce ve konuşma bozukluklarını içermiştir (22). Bununla birlikte şizofreninin çekirdek belirtilerini 4 ana başlıkta toplayarak bunlara "4A Belirtisi" adını vermiştir. Bunlar "Assosiyasyon bozukluğu, Autism (otizm), Ambivalans ve Affektif bozukluk" şeklindedir (23). Bleuler'in otizm kavramı, kendi dünyasına çekilmiş bir şizofreni hastasını tanımlar. Yunancada "autos" kelimesi benlik anlamına gelirken, "otizm" kelimesi Bleuler tarafından şiddetli bir içe kapanma halini ifade etmektedir (24).

Sonraki yıllarda Avrupalı ve Amerikalı psikiyatristler şizofreni fenotipini genişleterek şizoaffektif bozukluk, şizofreniform psikoz, paranoid-paranoid olmayan şizofreni gibi farklı subnozolojik ayrımlar önermiştir. Schneider emir veren sesler, hasta hakkında konuşan ve eylemleri ile ilgili yorumlar yapan sesler, düşünce sokulması, düşüncelerin yayılması gibi dokuz psikotik belirti grubunu *birinci sıra semptomlar* olarak adlandırmış ve bunların şizofreni

tanısında belirleyici öneme sahip olduğunu öne sürmüştür (25). Bu tanımlama, öncekilere göre nispeten daha belirgin özelliklere sahip olması nedeniyle DSM-III ve ICD-10'a da dahil edilmiştir.

Leonhard psikotik bozuklukların nörobiyolojik ve kalıtsal doğasını göz önünde bulundurmuş, klinik bir gelenek doğrultusunda psikozu serebral bir disfonksiyonla ilişkilendirerek *endojen psikoz* kavramını önermiş, böylece daha sistematik bir şizofreni tanımı ortaya koymuştur (26). Sonraki yıllarda Rado ve Meehl öncülüğünde şizotipi kavramı öne çıkmış, şizofreniye genetik yatkınlığın farklı sendromlarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (27, 28). Şizotipi kavramının ortaya çıkışı, şizofreni ve ilişkili bozuklukları bir spektrum olarak ele alma fikrini ortaya çıkarmış ve bu yaklaşım Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) gibi uluslararası sınıflandırma sistemlerinde de kendine yer bulmuştur.

Güncel birtakım araştırmalara dayanarak bazı yazarlar şizofreniyi pozitif ve negatif belirtilerin baskınlığına göre Tip I ve Tip II olarak ayırmayı tercih etmiştir. 1970'lerden itibaren öne çıkan bu yaklaşım Kraepelin'in dementia praecox'unun temelini oluşturmaktadır. Tip I şizofreni halüsinasyonlar, sanrılar ve formel düşünce bozukluğu ile karakterize edilip dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkilendirilirken, Tip II şizofreni sosyal geri çekilme, affektif küntleşme ve motivasyon kaybı gibi belirtilerle karakterize edilmiş ve yapısal beyin anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir (29). Bu birbirini dışlayan iki farlı alt türün varlığına dayanan kavramsallaştırma biçimi, zamanla yerini aynı hastada her iki semptom boyutunu içerebilen daha geniş bir şizofreni tanımına bırakmıştır.

Bu alanda çalışanlar şizofreniyi sınıflandırma girişimlerini sonraki yıllarda da sürdürmüşlerdir. 1950'lerde şizofreni DSM-I'de zorlanmalar karşısında bir tepki olarak tanımlanırken, 1968'de DSM-II'de reaksiyon tanımı kaldırılmıştır (30). Şizofreni terimi 1911 yılında kullanılmaya başlansa da, DSM-III uyarınca hastalık kategorisi altında ele alınması 70 yıl sürmüştür (31). DSM-IV'te (1994) ve DMS-IV-TR'de (2000) ise "Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmıştır (32). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1975'te geliştirdiği ICD-9 ve 1992 yılında geliştirdiği ICD-10'da "Şizofreni, şizotipal ve sanrılı bozukluklar" başlığı altında ele alınmıştır (33). Günümüzde DSM-5 ve ICD-10 tarafından yapılan tanımlamalar kullanılmaktadır.

4.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni insidansı yılda 1000 kişide 0.2-0.4 olup, yaşam boyu prevalansı yaklaşık yüzde 1'dir (34). Şizofreni insidansı açısından cinsiyetler arasında farklılık yoktur; ancak kadınlarda

başlangıç yaşı daha geç olma eğilimindedir (35). Kadınlarda hastaneye yatışlar daha az, sosyal işlev genel olarak daha iyidir (36). Farklı ülkeler ve kültürel gruplar arasında şizofreni prevalansı ve insidansında öncemli farklılıklar olduğu bildirilmiştir (37). Şizofreni için daha kesin tanı kriterleri kullanıldıkça bu farklılık azalmaktadır.

4.1.3. Etiyoloji

Şizofreni etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu ve bunların birbiriyle etkileştiği bilinmektedir (38).

4.1.3.1. Genetik Faktörler

Şizofreni önemli oranda kalıtsal bir bozukluktur. Şizofreni hastalarının birince derece yakınlarında hastalığın ortaya çıkma olasılığı %9-13, ikinci derece yakınlarında ise %4-6 arasındadır. Tek yumurta ikizlerinden birinde şizofreni tanısı mevcut ise diğer ikizde hastalığın gelişme riski yaklaşık %50 iken, çift yumurta ikizlerinde bu risk %15 civarındadır. Ebeveynlerinin her ikisinde şizofreni tanısı bulunan bireylerde şizofreni gelişme riski yaklaşık %40'tır (39). Şizofreninin, kalıtsal özellikleri oldukça yüksek bir bozukluk olduğu iyi bilinse de, genetik mekanizmaların hastalığın oluşumundaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

İkiz çalışmalarının meta-analizinden elde edilen bulgular şizofreninin %79-81 oranında kalıtsal bir bozukluk olduğunu öne sürmektedir (40). Genetik ilişkilendirme çalışmaları, birçok farklı kromozomal bölgenin şizofreniye duyarlılık yaratabileceğini göstermiştir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GÇİÇ) önce şizofreni etiyolojisinde rol oynayan yalnızca birkaç aday gen bildirilmiştir. Bu genler özellikle nörogelişimsel yolaklarla ilişkisi olduğu düşünülen ERBB4, DTNBP1, NGR-1, DISC1, AKT1, RGS-4, COMT, VMAT2 ve CMYA5 gibi genlerdir (41). Sonraki çalışmalardan bu genlerle ilgili tutarsız bulgular sağlamış, bunların araştırılan aday gen gruplarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi nedeniyle genler arası etkileşimlerin saptanmasında güçlük yaratabileceği ve epigenetik mekanizmaların etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (42).

Şizofreni hastalarında kromozomal yeniden düzenlenmelerin saptanması, şizofreninin genetik etiyolojisinde yapısal varyasyonların ve kopya sayısı varyantlarının (KSV) da rol oynadığını göstermiştir. Bu KSV'nın çoğunun sağlıklı popülasyonda nadir olarak görüldüğü; ancak şizofreni riskini artırdığı bilinmektedir (43). Nadir yapısal varyantlar, sinaptik gelişim ve fonksiyonlarla ilişkili nörogelişimsel yolaklarda yer alan NRXN1, APBA2, NRG1 ve CNTNAP2 gibi farklı genlerin işleyişini bozarak şizofrenide rol oynamaktadır (44). Bunların yanında şizofrenide genom çapında anlamlılığa ulaşan çok az belirteç bulunur. Birkaç kapsamlı

çalışmanın bulguları, 6. Kromozomun MHC bölgesinde ve NRGN ile TCF4 genlerinde saptanan bazı SNP'lerin şizofreni ile ilişkisini doğrulamıştır (45). 51.695 kişinin genom çapında analizlerinin yapıldığı bir şizofreni çalışmasında ise nöronal olgunlaşma ile ilişkili MIR137'deki bir işlev bozukluğunun şizofreni için risk oluşturabileceği bildirilmiştir (46). Çalışmanın sonraki aşamalarında genom çapında öneme sahip birçok şizofreni risk lokusu saptanmıştır.

İlişkili lokuslar, DRD2 ve gutamaterjik transmisyonda görevli birtakım sinaptik genlerin yanında, immün sistemle ilişkili dokularda eksprese edilen genleri de içermektedir (47). Ayrıca MHC lokusu içindeki varyantlarla, CD19, CD20 gibi immün sistem proteinlerini kodlayan genlerin şizofreni ile ilişkisi sonraki çalışmalarda da tekrarlanmıştır (48).

Poligenik risk skoru (PRS), bir hastalık için risk oluşturduğu bildirilen farklı genetik varyasyonların kümülatif etkisinin bir göstergesi olarak kullanılır. Şizofreni için daha yüksek PRS'na sahip olmak da şizofreni riskini artırmaktadır (49). Ayrıca daha yüksek PRS olan şizofreni hastalarının da tedavi yanıtının daha düşük olduğuna dair bulgular mevcuttur (50).

Chang ve ark., şizofreni için risk oluşturabilecek aday genlerin özellikle ERBB, MAPK, sinaptik plastisite, T hücre reseptörleri ve NMDAR sinyal yolakları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (51). Birçok güncel çalışma ile aynı doğrultuda olan bu bulgular glutamaterjik NMDAR yolağının şizofreni patofizyolojisinde öncü bir rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıda sözü edilen ve son yıllarda şizofreni ile ilişkili olduğu en sık bildirilen bazı genlere ilişkin özellikler Tablo 4.1'de sunulmuştur:

4.1.3.2. Çevresel Faktörler

- Gebelik ve Doğum Komplikasyonları

Obstetrik komplikasyonların şizofreni için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Şizofreni riski özellikle acil sezaryen, obstetrik kanama, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (52). Bazı epidemiyolojik çalışmalar gebelik sırasında bulaşan virüslere ve influenza, toksoplazma ve herpes simpleks virüs tip 2 gibi diğer enfeksiyöz ajanlara maruz kalmanın da şizofreni ve psikoz riskini artırdığını bildirmiştir (53). Bu sonuçlar çalışmalar arasında farklılık gösterse de özellikle fetal malnutrisyon, prematürite, hipoksi-iskemi ve maternal enfeksiyonların psikoz riskini artırdığına ilişkin bulgular daha tutarlı olmuştur (54).

Tablo 4.1: Şizofreni ile ilişkili olduğu bildirilen bazı genler ve işlevleri (41)

GEN	TANIM	LOKUS	İŞLEV
DISC1	DISC1 scaffold protein	Kromozom 1, NC_000001.11	Nöronal gelişim, proliferasyon ve beyin maturasyonu
NRG1	Neuregulin-1	Kromozom 8, NC_000008.11	Nöron olgunlaşmsı ve farklılaşması
AKT1	AKT serine/threonine kinase 1	Kromozom 14, NC_000014.9	Nöronal bağlantısallığın düzenlenmesi
ERBB4	Erb-b2 receptor tyrosine kinase 4	Kromozom 2, NC_000002.12	NMDAR yolağında görevli
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein 1	Kromozom 6, NC_000006.12	cAMP sinyalizasyonunun düzenlenmesi
CMYA5	Cardiomyopathy associated 5	Kromozom 5, NC_000005.10	cAMP sinyalizasyonunun düzenlenmesi
GABRB2	GABA type A receptor subunit beta2	Kromozom 5, NC_000005.10	GABA sinyalizasyonu
NOTCH4	Notch receptor 4	Kromozom 6, NC_000006.12	Nöron gelişimi
NRXN1	Neurexin 1	Kromozom 2, NC_000002.12	Sinaptik plastisite
RELN	Reelin	Kromozom 7, NC_000007.14	Sinaptik plastisite
VMAT2	Solute carrier family 18 member A2	Kromozom 10, NC_000010.11	Veziküler monoamin taşıyıcısı

- İleri Baba Yaşı

Birçok araştırma, 34 ve sonraki yaşlarda çocuk sahibi olmanın çocuklarda artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (55). Bunun erkek germ hücrelerinde sporadik de novo mutasyonların artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (56).

- Travma ve Psikososyal Stresörlere Maruziyet

Çocukluk ya da yetişkinlikte travma ve psikososyal stresörlere maruziyet, şizofreni için potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir. İhmal, psikolojik, cinsel ve fiziksel istismar, ebeveyn ölümü ve zorbalığa maruz kalanlarda şizofreni sıklığının bu stresörlere maruz kalmayanlara göre daha fazla olduğunu bildiren çok sayıda araştırma mevcuttur (57). Zorlayıcı yaşam olayları ile psikoz arasındaki ilişkiye ilişkin en son meta-analiz, psikoz başlangıcından önceki dönemde zorlayıcı yaşam olaylarının saptanma olasılığının yaklaşık üç kat arttığını ve söz konusu sürenin 3 ay ile 3,6 yıl arasında değiştiğini ileri sürmüştür (58).

- Sosyoekonomik Koşullar ve Sosyal İzolasyon

Bazı araştırmalar sosyoekonomik durum ile psikoz riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir (59). Ek olarak sosyal izolasyon, şizofreni riskini artırmaktadır (60). İlk atak psikoz hastalarının yalnız yaşıyor olma olasılıkları daha yüksektir. Ayrıca şizofreni hastalarında bekar ve işsiz olmak, yoksulluk sınırının altında bir gelire sahip olmak gibi özelliklere daha fazla rastlanmaktadır (61).

- Göç

Meta-analitik araştırmalar, göçmen gruplarda şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (62). Bu bulgular, farklı yüksek gelirli ülkelerde tutarlı bir şekilde tekrarlanmıştır (63). Bu artmış risk ikinci ve üçüncü nesillerde de devam ediyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar artmış riskin göçmen gruplarda göç öncesi dönemde de daha yüksek oranda gözlenen sosyal olumsuzluklara maruziyet, azınlık olmak, sosyal izolasyon, ayrımcılık ve ekonomik imkanlara kısıtlı erişim gibi faktörlerle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (64).

- Kentsel Yaşam

Kentsel bir ortamda büyümek ya da yaşamak şizofreni ve psikoz riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Çocuklukta ikamet edilen yerin kırsaldan kentsele doğru değişimi şizofreni gelişim riskini iki katına çıkarmaktadır (65). Bu durumun nedenine ilişkin araştırmalardan tutarlı bulgular elde edilemese de özellikle Londra, Amsterdam, Paris gibi büyük Avrupa şehirlerini içeren ilk atak psikoz hastalarına ilişkin çalışmalar artmış şizofreni riskini doğrulamaktadır (66).

- Madde Kullanım Bozuklukları

Psikotik hastalarda madde kullanımı oldukça yaygındır (67). Kokain ve amfetamin gibi psikostimülanların psikozu tetikleyebileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (68). Esrar kullanımı ise günümüze dek şizofreni riski ile en güçlü düzeyde ilişkilendirilen madde kullanım bozukluğu olmuştur (69). Prospektif epidemiyolojik çalışmalar esrar kullanımının şizofreni riskini iki ila üç kat artırdığına dair bulgular sunmaktadır (70).

4.1.4. Tanısal Özellikler ve Sınıflandırma

Günümüzde şizofreni tanısını koymada DSM-5 tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterleri (1)

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir. 1. Sanrılar 2. Varsanılar 3. Dezorganize (darmadağın) konuşma 4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış 5. Negatif belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)
B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında iş, kişilerarası ilişkiler ve öz bakım gibi bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır. Çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamışsa kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.
C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürmeli ve bu altı aylık sürede A tanı kriterlerini karşılayan en az bir ay süre (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) olmalıdır. Kalan sürede eşik altı belirtiler ya da negatif belirtiler devam edebilir. Prodromal dönem süreye eklenebilir.
D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren depresyon ve bipolar bozukluk tanıları dışlanmıştır. Çünkü A tanı ölçütünde yer alan aktif evre belirtileri ile birlikte eş zamanlı majör depresif, manik ya da mikst epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da çıkmışsa bile bunlar bozukluğun toplam süresinin az bir kısmında yer almaktadır.
E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen ve tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da başka bir sağlık durumuna bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.
F. Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluğu olanlarda mevcut tanıya ek olarak, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilmektedir.

4.1.5. Klinik Görünüm

Şizofreni pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olmak üzere üç geniş semptom grubu ile karakterize bir bozukluktur (71). Pozitif psikotik semptomlar gerçek dışı inançlar (sanrılar) ve başkalarının deneyimlemediği gerçek dışı algısal deneyimler (halüsinasyonlar) ile tuhaf davranış ve düşünce biçimini kapsar. Şizofrenide işitsel, görsel, koku, tat ya da dokunma duyuları ile ilgili farklı varsanılar görülebilir. İşitsel varsanılar en sık rastlanan varsanılardır. Sık görülen sanrılar ise kötülük görme, kontrol edilme, düşünce okunması ya da yayılması, büyüklenme sanrıları ve somatik sanrılardır. Psikotik belirtilerin varlığı ve şiddeti epizodik bir seyir izlemektedir.

Negatif semptomlar, temel emosyonel ve davranışsal süreçlerin azaldığı defisit (kayıp) durumlarını ifade eder. Duygulanımda küntleşme, anhedoni, avolüsyon, aloji, ilgi ve motivasyon kaybı bunlardan bazılarıdır. Negatif semptomlar, pozitif semptomlara göre daha stabil bir seyir gösterir ve atak dönemleri dışında da gözlenebilmektedir (72). Şizofrenideki azalmış psikososyal işlevsellik, negatif semptomlarla yakından ilişkilidir.

Şizofrenideki bilişsel bozulma dikkat ve konsantrasyon, psikomotor hız, sözel bellek ve öğrenme ile yürütücü işlevlerle ilgili problemleri içermektedir (73). Şizofreni hastalarının birçoğunda premorbid işlevsellik ile karşılaştırıldığında bilişsel becerilerde farklı düzeylerde azalmalar olduğu bilinmektedir (74). Negatif semptomlar gibi bilişsel semptomlar da mesleki ve sosyal işlevselliği önemli ölçüde etkilemektedir.

Şizofreni, psikotik semptomlar ve işlevsellikte azalma dışında birçok başka sorunla da ilişkilidir. Şizofreni hastalarında alkol ve diğer madde kullanım bozuklukları, bulaşıcı hastalıklar, şiddete maruziyet, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal izolasyon ve anksiyete, depresyon, suisidalite gibi diğer fiziksel ve psikiyatrik sorunlar sık görülmektedir (75, 76).

4.1.6. Gidiş ve Sonlanım

Şizofreni, tipik olarak 16 ila 30 yaşları arasında ortaya çıkar. Genellikle negatif belirtilerin ortaya çıkması ile başlayıp ortalama beş yıl süren, depresif semptomlar ile sosyal ve bilişsel kayıpların ön planda olduğu bir prodrom dönemi ile devam eder. Birkaç yıl içinde sıklıkla sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtilerin ortaya çıktığı görülür (77). Hastalar, genellikle bu evrede tedavi amacı ile başvuruda bulunmaktadırlar.

Hastalığın seyri, psikozun başlangıç yaşı ve prodromal evre ile sonrasındaki sosyal gelişim düzeyi ile yakından ilişkilidir (78). Şizofreni ortaya çıktıktan sonra birçok hastada semptomlarda belirgin iyileşme görülse de, genellikle yaşamın büyük bölümünde silik bile olsa semptomların süreğen olduğu görülmektedir. İleri yaşlarda semptom şiddetinin azalma ve zaman içinde epizodik bir seyir izleme eğiliminde olduğu görülür (79). Hastaların kendileri ya da başkaları için potansiyel bir risk teşkil eden durumlarda geçici hastane yatışları gerekebilmektedir.

Her psikotik atağın hastalar üzerinde yıkıcı etkileri olmaktadır. Bu nedenle atak ve nükslerin önlenmesi, şizofreni tedavisindeki temel hedeftir. Negatif belirtiler ve bilişsel kayıplar ise zamanla daha stabil bir seyir gösterme eğiliminde olup işlevsellikle yakından ilişkili semptom alanlarını oluşturmaktadır (74).

4.1.7. Tedavi

Şizofreni tedavisinin temel amacı hastanın yakınmalarının azaltılması ile bilişsel ve sosyal alandaki işlevselliğini iyileştirmektir. Farmakoterapi tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar olan antipsikotiklerin, psikotik semptomların azaltılmasında ve nükslerin önlenmesinde önemli etkileri bulunmaktadır (80). Psikotik belirtiler üzerindeki dramatik etkilerinin aksine, negatif ve bilişsel belirtiler üzerinde daha ılımlı etkileri vardır (81).

Tüm antipsikotik ilaçlar DA D2 reseptörü (D2R) antagonistidir; ancak birçoğu ek olarak 5-HT ya da diğer nörotransmitter reseptörlerine de afinite göstermektedir (82). Antipsikotik ilaçların farklı reseptör profilleri etkinlik ve yan etkiler açısından da farklılıklara neden olmaktadır. Birinci kuşak antipsikotiklerin (BKA) etki mekanizması D2R blokajı olup, bu blokajın tüm dopaminerjik yolaklardaki D2R'lerini içermesi nedeniyle sıklıkla ekstrapiramidal yan etkiler, tardif diskinezi ve hiperprolaktinemi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (83).

1990'lardan bu yana, daha güvenli yan etki profiline sahip yeni antipsikotik ajanlar geliştirilmiştir. Kanıtlar, atipik antipsikotik ilaçların tipik antipsikotik ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermektedir (84). İKA'lar D2R blokajının yanında farklı reseptörler üzerindeki etkileriyle de antipsikotik etki göstermektedirler. İkinci kuşak antipsikotiklerin 5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT2B, 5-HT7, D2/D3 gibi reseptörler üzerindeki farklı düzeylerdeki etkileri antipsikotik etkiye katkı sağlamaktadır (83). Bir atipik antipsikotik olan klozapinin ise psikotik belirtilerin tedavisinde benzersiz bir etkinliği bulunmaktadır. Bunun özellikle 5-HT2A reseptörlerine, D2R'lerinden çok daha güçlü bağlanması ile ilişkili olduğu düşünülse de (85) etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir. Klozapinin şizofreninin negatif belirtilerini ve suisidalite riskini azalttığına dair araştırmalar da mevcuttur (86). Agranülositoz gibi ölümcül de olabilen yan etkileri ise önemli bir dezavantajdır (87).

4.2. Tedaviye Dirençli Şizofreni

Tedaviye rağmen semptomları ve kötü prognostik seyri devam eden hastaları tanımlamak için TDŞ kavramı kullanılır (2). Başka bir deyişle en az iki farklı antipsikotik ilaca yanıtsız şizofreni, tedaviye dirençli şizofreni olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte sıklıkla bu tanım kullanılsa da TDŞ kriterleri en kapsamlı biçimde Kane ve ark. tarafından 1988 yılında oluşturulmuştur (88) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Kane ve ark. tarafından geliştirilen şizofrenide tedaviye direnç kriterleri

Kane Kriterleri	
Geçmişte uygulanan tedaviye direnç kriteri	• Önceki beş yıl içinde, altı hafta süre ile 1000 mg/gün klorpromazin veya eşdeğer dozda en az üç antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması • Son beş yılda işlevselliğin iyi olduğu bir dönem olmaması
Psikopatolojinin ağırlığı kriteri	• Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanının 45 ve üzerinde olması • KPDÖ'nin 4 pozitif belirtisinden (düşünce çözülmesi, kuşkuculuk, halüsinatuar davranış, olağandışı düşünceler) en az ikisinin 4 ve üzerinde olması • Klinik Genel İzlenim (KGİ) puanının 4 ve üzerinde olması
Prospektif tedaviye yanıtsızlık kriteri	• 60 mg/gün e kadar haloperidol tedavisine yanıtsızlık. (Tedaviye yanıt KPDÖ puanının %20'den fazla düşmesi ve KGİ puanının 3 ve altına düşmesi veya KPDÖ puanının 35 ve altına düşmesi olarak tanımlanmıştır)

Zaman içinde farklı yazarlar tarafından farklı tedaviye direnç kriterleri geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan bazıları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Genel tahminler, hastaların beşte biri ila yarısında tedaviye direnç olduğunu göstermektedir (2). Birtakım çalışmalar daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha şiddetli semptomlar, aile yükü, kırsal yerleşim, spesifik bilişsel eksiklikler ve daha kötü yaşam kalitesinin tedavi direnci ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu hastalarda tedaviye dirençli olmayan şizofreni hastalarına göre gri madde hacminde daha fazla azalma, daha az striatal DA sentezi ve anterior singulat kortekste (ASK) daha yüksek glutamat konsantrasyonu saptanmıştır (89). Bazı araştırmacılar bu özelliklerinden yola çıkarak tedaviye dirençli şizofreninin, şizofreninin ayrı bir alt tipi olduğunu öne sürmektedir (90).

Klinik ve görüntüleme profillerine ek olarak, araştırmacılar tedaviye dirençli olan ve olmayan şizofreni hastaları arasındaki olası nörobiyolojik farklılıkları araştırmışlardır. Bu alandaki en önemli sorun, TDŞ hastalarını tanımlamaya yönelik dahil etme kriterlerindeki büyük değişkenliktir. Klozapin tedavisi, TDŞ'de FDA tarafından onaylanmış tek ilaç olduğundan ve tipik olarak klozapin kullanan hastalar en az iki tedaviye yanıt vermediğinden, TDŞ için bir belirteç olarak daha yaygın kullanılabilen bir kriterdir (2). Bu nedenle farmakogenetik, farmakogenomik ve gen ekspresyon profili yoluyla değerlendirilen klozapin

tedavisi ve yanıtıyla ilişkili genetik farklılıklar, tedaviye dirençli şizofreninin altında yatan genetik farklılıklara ilişkin değerli bilgiler verebilir.

Tablo 4.4: Farklı araştırmacılar tarafından önerilen şizofrenide tedaviye direnç kriterleri

Brenner ve ark. (91)	1990	• Tedaviye yanıt yedi aşamalı olarak tanımlanmış. 1. Klinik Remisyon 2. Kısmi Remisyon 3. Hafif Direnç 4. Ilımlı Direnç 5. Ciddi Direnç 6. Tedavide güçlük 7. Tedavide ciddi güçlük
Meltzer (92)	1990	• Eski işlevselliğine dönmeme durumu tedaviye direnç olarak tanımlanmaktadır.
Barnes ve McEvedy (93)	1996	• İki antipsikotiğe yanıtsızlık • Beş yıldan fazla sosyal ve mesleki alanda iyilik olmaması • Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanının 45 ve üzerinde olması • KPDÖ'nin 4 pozitif belirtisinden(düşünce çözülmesi, kuşkuculuk, halusinatuar davranış, olağan dışı düşünceler) en az ikisinin 4 ve üzerinde olması
National Institute for Clinical Excellence (94)	2003	• Biri atipik olmak üzere 6-8 hafta iki ardışık antipsikotik tedaviye yeterli yanıt alınamaması
American Psychiatric Association (95)	2004	• Altı hafta iki antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması

Klozapin ile tedavi edilen hastaların %60'a yakını ise klozapin tedavisine de yetersiz yanıt vermektedir. Bu hasta grubunu tanımlamak için de ultra-dirençli şizofreni tanımı kullanılır (96).

4.2.1. Tedaviye Dirençli Şizofreninin Genetik Temelleri

TDŞ'de genetik faktörlerin etkisi özellikle De Luca ve ark. tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu araştırmada yazarlar, TDŞ'ye ilişkin farmakokinetik ve farmakodinamik faktörleri, başlıca 5-HT ve DA sistemleri olmak üzere klozapin yanıtı çerçevesinde değerlendirmişlerdir (97).

5-HT sisteminin etkisini araştıran birçok çalışma, Kane kriterlerini kullanarak TDŞ hastalarını, dirençli olmayan hastalarla karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar, 5-HT sisteminin bazı genleri arasında ilişkiler saptarken (HTR2A: His452Tyr, T102c), bazılarına ilişkin farklılıklar bulunmamıştır (5-HT2C: Cys23Ser) (98, 99).

COMT, şizofrenide disfonksiyonel olduğu bilinen, DA metabolizmasında anahtar bir enzimdir. 22. Kromozom üzerinde 22q11.2 sitogenetik bandında yer alır. Polimorfizmleri açısından COMT geninin 158. Kodonunda G-A geçişi, valinin metiyonin yerine geçmesi ile sonuçlanır (100).

Val158Met (rs4680) polimorfizmi, şizofreni hastalarında agresif davranışlar, şiddete eğilim, suisidalite ve esrar kullanımı ile ilişkili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (97). TDŞ'in daha kısıtlayıcı tanı kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada Inada ve ark. 100 şizofreni hastasını 201 sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlar ve şizofreni ile COMT polimorfizmi veya aleller arasında hiçbir ilişki gözlemlememişlerdir. Bunun yanında TDŞ hastalarında COMT L/L genotipinin TDŞ olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (100).

TDŞ ile ilişkili olduğu bildirilen genler arasında Neuregulin-1-ErbB4 ile birlikte nörogelişimde önemli rol oynayan ve şizofreni için aday gen olarak kabul edilen DISC-1 geni yer almaktadır (101). Bu gene ait 4 farklı SNP araştırılmış; ancak tedavi direnci ile ilişkisine dair tutarsız bulgular elde edilmiştir (102).

Bir başka araştırmada Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tedavi direnci kriterlerine göre TDŞ tanısı alan 85 hasta ve 115 TDGŞ hastasında 384 SNP araştırılmış, NALCN geninde rs2152324 polimorfizminin TDŞ'de daha yüksek görülme eğiliminde olduğu bulunmuştur (103). Bununla birlikte farklı araştırmalardan edinilen aksi yönde kanıtlar da mevcuttur (3).

TDŞ'de inflamasyonun rolü uzun zamandır araştırılmaktadır ve son zamanlarda bu ilişkide anahtar rol oynayan FAS geni 96 hastada araştırılmıştır. Araştırmacılar 96 TDŞ ve 77 TDGŞ hastasında değerlendirdikleri rs7085850 SNP ve 2 haplotip ile TDŞ arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (103).

Daha yakın zamanlarda farklı araştırmalar DRD1 (104) ve DAT (105) gibi dopaminerjik genler ile 7p12.2 üzerinde yer alan BDNF (106) gibi farklı gen ve varyasyonları incelemiştir. Özellikle dopaminerjik sisteme dair kanıtlar TDŞ ile ilişkili gibi görünse de sıklıkla araştırılan sitokrom P450 (CYP2D6) sisteminin TDŞ ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Alanyazında şizofrenide tedavi direnci ile ilişkili olduğu en sık bildirilen genlere ait bilgilerin özeti Tablo 4.5'te verilmiştir:

Tablo 4.5: Şizofrenide tedavi direnci ile ilişkili olduğu bildirilen bazı genlere ait bilgiler (107)

GEN	TANIM	LOKUS	İŞLEV
DRD1	Dopamine receptor D1	Kromozom 5, NC_000005.10	Dopamin reseptörünün D1 alt tipini kodlar (104).
DAT	Dopamine transporter	Kromozom 5, NC_000005.10	Dopamin taşıyıcı proteinini kodlar (108).
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	Kromozom 13, NC_000013.11	5HT-2A reseptörünü kodlar (109).
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C	Kromozom X, NC_000023.11	5HT-2C reseptörünü kodlar (110).
SLC6A4	Solute carrier family 6 member 4	Kromozom 17, NC_000017.11	5-HT'yi sinaptik boşluklardan presinaptik nöronlara taşıyan proteini kodlar (111).
COMT	Catechol-O-methyltransferase	Kromozom 22, NC_000022.11	Bir metil grubunun S-adenosilmetioninden katekolaminlere transferini katalize eder (112).
BDNF	Brain derived neurotrophic factor	Kromozom 11, NC_000011.10	Bir nöral büyüme faktörü olan BDNF proteini kodlar (106).
SLC1A1	Solute carrier family 1 member 1	Chromosome 9, NC_000009.12	Yüksek afiniteli glutamat taşıyıcılarının bir üyesini kodlar (16).
GRIN2B	Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B	Chromosome 12, NC_000012.12	N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ailesinin bir üyesini kodlar (16).

4.2.2. Klozapin

Klozapin 1959 yılında Wander Laboratuvarları'ndaki araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir (113). O yıllarda antipsikotik etki için ekstrapiramidal yan etkilerin gerekli olduğunda dair bir düşünce hakim olduğundan, klozapin yeterli ilgi görememiş; ancak 1970'lerde Stille ve Hippius klozapin kullanan hastalarda terapötik etkinin esktrapiramidal yan etkilerden bağımsız olduğunu ortaya koymuş (114) ve klozapinin üstün klinik etkinliği kabul edilmeye başlanmıştır.

Zamanla klozapinin Avrupa'da kullanımı yaygınlaşmış; ancak bir yan etki olarak gelişen agranülositoz, kullanımını sınırlandırmaya başlamıştır (115). Yine de dikkatli bir hemogram takibi ile kullanımı devam etmiş, klozapine ara verilen hastalarda hastalığın nüks ettiğini bildiren raporlar klozapine ilişkin araştırmaların artmasına neden olmuştur (113).

1989 yılında klozapin agranülositoz riskini izlemek için rutin kan testi yapılması şartı ile tedaviye dirençli şizofrenide kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır. Klozapinin yaygın bir şekilde kullanılmaya başlaması ile TDŞ hastalarına yaklaşım önemli ölçüde

değişmiş, bu hastaların psikotik belirtilerini önemli düzeyde azaltan ve ayaktan tedavi görmelerine olanak sağlayan bir ilaç olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Bununla birlikte kilo alımı, diyabet gelişimi, miyokardit, nöbet eşiğinin düşmesi gibi birçok yan etkisine de daha çok rastlanılmaya başlanmıştır (116). Günümüzde klozapin bu yan etkileri nedeniyle psikiyatristler tarafından yetersiz reçete ediliyor olsa da, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında kontrollü bir şekilde sıkça kullanılmaktadır.

Klozapinin kullanılmaya başlanmasından sonra birçok atipik antipsikotik ajan geliştirilmiştir; ancak hiçbiri klozapinin etkinlik düzeyine ulaşamamıştır. Bu durum klozapine ilişkin farmakolojik ve farmakogenetik çalışmaların günümüzde de artan bir şekilde devam etmesinin en önemli nedenlerinden biridir.

Klozapin BKA'lerin etki kalıbını kırarak güçlü bir D2R blokajı olmadan klinik etkinlik sergilemektedir. Dolayısıyla klozapinin etkstrapiramidal yan etki riski düşüktür (117). Araştırmalar tipik antipsikotiklerin striatal DA reseptörlerine yüksek oranda bağlandıklarını (118); ancak klozapinin bağlanma profilinin farklı olduğunu göstermektedir. Klozapinin yalnızca DA reseptörleri aracılığıyla değil, aynı zamanda serotonerjik, noradrenerjik ve glutmaterjik reseptörler üzerinde de etkisinin olduğu düşünülmektedir (119).

Antipsikotiklerin farmakolojik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar başlangıçta etkinlik için en az %70 D2R doluluk oranı olması gerektiğini bildirmiştir. İlginç bir şekilde klozapinin D2R'lerinde %70'in altında bir doluluk oranı olmaktadır (120). Bu da klozapinin üstünlüğünün düşük D2R doluluğu ile ilgili olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır.

Bir başka hipotez D2R'den ayrışma hızı ile ilgilidir. Antipsikotiklerin farklı ayrışma sabitleri veya reseptörlerden ayrışma hızları vardır. Klozapinin D2 için yüksek bir ayrışma sabiti vardır. Bu da DA'nın kendisinden bile yüksektir (121).

Üçüncü hipotez klozapinin 5-HT2A reseptörüne afinitesinin, D2R'ye kıyasla daha yüksek olmasının, üstün etkinliğine aracılık ettiği yönündedir (122). Ancak çoğu antipsikotik yüksek oranda 5-HT2A/D2 reseptör afinitesini paylaşmaktadır. Dolayısıyla bu hipotez de klozapinin yüksek etkinliğini tek başına açıklayamamaktadır.

Dördüncü hipotez, klozapinin yüksek DA D4 reseptör (D4R) afinitesine sahip olduğu bulgusuna odaklanmaktadır (123). Ancak olanzapin ve risperidon da D4R'ye yüksek afinite gösterirler. Ayrıca D4 antagonistleri klinik çalışmalarda etkinlik göstermemiştir (124).

Klozapin, DA ve 5-HT reseptörlerine ek olarak α-adrenerjik, muskarinik ve histamin reseptörlerine de bağlanır. Bazı kanıtlar α_1 reseptörlerinin pozitif semptomları

etkileyebileceğini, α_2 reseptörlerinin ise negatif ve bilişsel semptomları etkileyebileceğini ileri sürmektedir. Bununla birlikte α_1 antagonisti prazosin ve α_2 agonisti guanfasin, şizofreni semptomlarını iyileştirmede açık bir klinik fayda göstermemiştir (125).

Klozapinin üstün etkinliğinin, geniş bir dizi nöroreseptöre olan afinitesinden kaynaklanması mümkündür. Bu reseptör afinitelerinin kombinasyonu, her biri ilave fakat değişken katkılarla etkinliğini artırabilir. Ancak klozapinin birçok yan etkisi de bu reseptörlere bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Son olarak olanzapinin klozapine benzer bir yapıya sahip olduğunu ancak onun kadar etkili olmadığını belirtmek gerekir (126).

Antipsikotik etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da klozapin etkinliği en yüksek antipsikotiktir ve şizofrenide mortalite oranlarını azalttığı bilinmektedir (127).

4.3. Obsesif-Kompulsif Bozukluk

OKB önemli işlevsel bozukluklara yol açan tekrarlayan zihinsel eylemler de dahil olmak üzere intruziv düşünceler, imgeler veya dürtüler ile zaman alıcı tekrarlayan davranışlarla karakterize psikiyatrik bir hastalıktır (5).

OKB patofizyolojisinde yer alan beyin alanları orbitofrontal korteks (OFK), ASK ve kaudat çekirdektir (128). Genel olarak, OKB'nin beyindeki kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki bir işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hipotezin kaynağı yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıdır (129). Bazal ganglion lezyonlarının edinsel OKB'ye neden olduğu bildirilmiştir (130). OKB'de rol oynayan nörotransmiterler arasında 5-HT, DA ve glutamat bulunur. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve klomipraminin OKB tedavisindeki etkinliği de 5-HT'nin OKB'deki rolünü düşündürmektedir. Ek olarak DA agonistleri ve geri alım inhibitörlerinin OKB semptomlarına neden olabileceği üzerinde durulmaktadır; zira 5-HT'nin, DA için bir modülatör olduğu bilinmektedir (131). Daha yeni araştırmalar glutamatın da OKB etiyolojisinde yeri olduğuna işaret etmektedir (132).

OKB tanısı klinikte DSM-5 tanı ölçütleri kullanılarak konulmaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: DSM-5'e göre OKB tanı ölçütleri

A. Obsesyonların ve/veya kompulsiyonların varlığı	• Obsesyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:
	1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.
	2. Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırmamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.
	• Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:
	1. Kişinin takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar ya da zihinsel eylemler.
	2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.
B. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar kişinin zamanını alır (örn. günde bir saatten çok zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.	
C. Obsesyon-kompulsiyon belirtileri, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun etkilerine bağlanamaz. D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz.	

4.3.1. Şizofreni – Obsesif Kompulsif Bozukluk İlişkisi

Şizofreni ve OKB'nin birlikteliği yüz yıldan fazla süredir bilinmektedir. Genel popülasyonda OKB prevalansı %1.9-2.5 iken, güncel çalışmalar şizofrenide OKB prevalansını

%12.1 olarak bildirmektedir (6). OKB tanı ölçütlerini karşılamayan OKS ise şizofreni hastalarının yaklaşık %25'ini etkilemektedir (133). Şizofreni hastalarında OKS varlığına odaklanan çok sayıda çalışma şizo-obsesif bozukluk kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Özellikle atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında OKB'nin kötüleşmesi ve eş tanılı OKB ve şizofreni hastalarının varlığı bu kavrama olan ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Güncel araştırmalar, semptomların birlikte ortaya çıkmasını ifade eden bu hasta alt grubunda spesifik bir nörobiyolojik disfonksiyon paterni olabileceğini öne sürmektedir (134). OKB yaygın olarak belirgin anti-serotonerjik aktiviteye sahip antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında teşhis edildiğinden, bazen OKB-şizofreni komorbiditesi ilk olarak bazı İKA'ların kullanımından sonra tanınmaktadır.

Şizofrenide OKS varlığı, farmakolojik tedaviyi zorlaştırabilir ve tedavi yanıtını zayıflatabilir. Klinik önemine rağmen, bu komorbiditenin olası nörobiyolojik temelleri hakkında güçlü bulgular sunan bir çalışma mevcut değildir. Yine de farklı çalışmalardan elde edilen bulgular şizofrenide OKS varlığının erken başlangıç yaşı ve otistik özelliklerin şiddeti ile ilişkili olabileceğini (135) ve tedavi direncinin bu hasta grubunda daha fazla görüldüğünü öne sürmektedir (136). Parkin ve ark. (2023) tarafından yürütülen boylamsal bir çalışmada ise klozapin tedavisi alan ve OKS sergileyen şizofreni hastalarında yalnızca obsesif düşüncelerin prognozu olumsuz etkilediği, kompulsiyonların ise genel iyilik hali ve prognoz üzerinde bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (137).

OKS, şizofreni tanılı hastalarda farklı aşamalarda tanımlanmıştır: (i) Psikozun başlangıcından önce bağımsız bir tanı olarak, (ii) Psikozun başlangıcı ile eş zamanlı olarak ve (iii) Hastalığın kronik seyri sırasında ya da İKA tedavisine başlandıktan sonra (138).

Günümüze dek denekler arasında nöroleptik maruziyetinin karıştırıcı faktör olarak sonuçları en az etkilediği düşünülen çalışma, ilk şizofreni epizodunu yaşayan ve 12 haftadan kısa bir süre boyunca nöroleptiklere maruz kalan hastaları içermiştir. Bu çalışmada komorbidite oranı %14 olarak saptanmıştır (139). Bu iki bozukluğun komorbiditesini incelemek için uygulanan bir başka epidemiyolojik yaklaşım, başlangıçta OKB tanısı olan hastaların gözlemlenmesini içermektedir. 475 OKB probandını içeren bu çalışmada hastaların %14'ü önceden psikoz geçirmiş ya da takiplerde geliştirmiş ve %4'ü ise süreç boyunca şizofreni için tanı ölçütlerini karşılamıştır (140). Başka bir çalışmada araştırmacılar ilk psikiyatrik başvurusu olan ve OKB tanısı alan 135 hastanın %5'inin daha sonra şizofreni tanısı aldığını bildirmişlerdir (141).

Klozapin ve olanzapin gibi İKA'ların 5-HT2A ve 5-HT2C reseptör antagonizması yoluyla de novo olarak OKB'yi indükleyebileceği veya önceden var olan OKB'yi kötüleştirebileceği bilinmektedir. Öte yandan, amisülpirid ve aripiprazol gibi dopaminerjik blokajı baskın olan ilaçlar, OKB indüksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır (142). Kesitsel bir çalışma, 26'sı klozapin ve 44'ü başka bir İKA ile tedavi edilen 70 şizofreni hastasında OKB'nin ciddiyetini ve OKB insidansını değerlendirmiştir. Klozapin ile tedavi edilen 26 hastada önemli ölçüde daha yüksek OKB şiddeti ve insidansı gözlenmiştir (143). Öte yandan klozapin tedavisine başlanan 142 yatan hastadan oluşan retrospektif bir çalışma, bu tedavi sonucunda hiçbir hastada OKB'de kötüleşme gelişmediğini bildirmiştir. OKB'de bazı dalgalanmalar meydana gelmiş olsa da, bu semptomların psikotrop ilaçlarla mı yoksa hastalığın/tedaviye dirençli şizofreninin doğal seyrindeki varyasyonlarla mı ilgili olduğu açıklığa kavuşmamış, bu nedenle OKB ile klozapin tedavisi arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır (144).

Her iki bozukluk için ayrı ayrı yaşam boyu yaygınlık oranları ile mevcut komorbidite rakamları karşılaştırıldığında komorbidite oranlarının oldukça yüksek olduğu açıktır. Bununla birlikte, görünüşte rastgele olmayan bu ilişkinin altında yatan nedenler hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Olası şizofreni-OKB alt tipine özgü nörobiyolojik özellikleri belirlemeye çalışan oldukça sınırlı sayıda yayınlanmış araştırma vardır. Bu araştırmalarda 5-HT ve DA, her iki hastalıkta da ilgi duyulan başlıca nörotransmiterler olarak en tutarlı şekilde ortaya çıkmıştır. OKB'nin 5-HT hipotezi, bozukluğun SSGİ'ler ile başarılı bir şekilde tedavisi ile desteklenmektedir. 5-HT agonistleri ve beyin omurilik sıvısı nörotransmitter metabolit çalışmaları ile yapılan farmakolojik yükleme çalışmaları, serotonerjik sistemin OKB'ye dahil olduğuna dair daha fazla kanıt sağlamıştır. Ancak, bu çalışmalar tutarlı sonuçlar vermemiştir ve tüm çalışmalar OKB'de 5-HT'nin tekil bir rolünü desteklememektedir (145). Ayrıca tipik olarak OKB'li hastaların sadece %40-60'ı SSGİ'ler ile monoterapiye yanıt gösterir ve yanıtın büyüklüğü genellikle orta düzeydedir (146). Bu gözlem, OKB'nin patofizyolojisinde diğer nörotransmitter sistemlerinin rol oynadığını ve bunu destekleyen kanıtlar olduğunu göstermektedir. Dopaminerjik sistemin bu bozukluktaki rolü, OKB'nin DA – 5-HT hipotezinin öne sürülmesine yol açmıştır (147).

Birkaç araştırmacı, bu bozukluklarda rol oynayan nörodevredeki ve spesifik anatomik yapılardaki benzerliklerin, bir hasta alt grubunda semptomların birlikte ifade edilmesini açıklayabileceğini varsaymıştır (148). Şizofrenide, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) devresi, OKB'deki orbitofrontal devreye benzer anatomik substratlar içerir. Bu nedenle, bu bozuklukların her birinde gerçekleştirilen yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile tanımlanan spesifik nöroanatomik bölgeler, bazal ganglionlar, talamus, anterior singulum,

OFK ve temporal korteks bölgeleri dahil olmak üzere, ilişkili yapılarda önemli ölçüde örtüşme göstermektedir (8).

Çok sayıda çalışma, yalnızca şizofreni hastalarında ve komorbid şizofreni-OKB hastalarında nörobilişsel eksikliklerin profillerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmaların çoğu, her iki bozukluğa sahip hastalarda daha ciddi nöropsikolojik bozukluklar ortaya koymuştur. Berman ve ark., şizofreni ve OKB'si olan hastaların gecikmiş sözel olmayan bellek ve bilişsel kayma yetenekleri sergilediklerini ve görsel-uzaysal beceri alanlarında yalnızca şizofreni tanısı olan hastalara göre daha kötü performans sergilediklerini saptamışlardır (134).

Birkaç çalışma, şizofreni ve OKB hastalarında Wisconsin Kart Eşleme Testi'ndeki performansla ölçüldüğü üzere yürütücü işlevlerde yalnızca şizofrenisi olan hastalara göre daha fazla bozulma olduğunu bildirmiştir (149). Ek olarak hem şizofreni hem de OKB'si olan hastaların benzersiz bir nöropsikolojik eksiklik paternine sahip olmak yerine, çeşitli nöropsikolojik alanlarda sadece şizofreni ya da sadece OKB gruplarına göre daha fazla bilişsel bozulma sergiledikleri öne sürülmüştür.

Klozapin, OKB ile ilişkili olduğu araştırmalarda en fazla bildirilen antipsikotiktir. Her ne kadar klozapin ile tedavi edilen hastalarda OKB oranı, çalışmalar arasındaki metodolojik heterojenite nedeniyle büyük ölçüde değişiklik gösterse de, yakın zamanda yapılan bir çalışmada prevalansı %47 olarak bildirilmiştir (10). Klozapin ile ilişkili OKB'nin altında yatan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak 5-HT ve DA başta olmak üzere çeşitli nörotransmitter sistemlerini kapsayan teoriler ortaya atılmıştır. SSGİ'lerin OKB'yi tedavi ettiği bilindiğinden, klozapinin antiserotonerjik etkileri (örn. 5-HT2A ve 5-HT2C reseptör antagonizması) potansiyel nedensel faktörler olarak öne sürülmüştür (11). Başka bir hipotez, D2R için yüksek afiniteye sahip antipsikotiklerle tedaviye ikincil DA aşırı duyarlılığını içerir. Bu nedenle, hastalar klozapine geçerken, azalmış striatal dopaminerjik inhibisyondan kaynaklanan artan dopaminerjik aktivitenin OKB'yi ortaya çıkarabildiği de düşünülmektedir (9). Bunlara ek olarak bazı araştırmacılar OKS sergileyen şizofreni hastalarında İKA'larla ilişkili olmayan bir genetik yatkınlığın olabileceğini öne sürmektedirler (150).

Aile çalışmaları OKB'nin güçlü kalıtsal bir özelliği olduğuna dair bulgular sağlamıştır. Ancak serotonerjik ve dopaminerjik sisteme ait aday genlere odaklanan genetik ilişkilendirme çalışmalarının sonuçları tutarsız olmuştur. Yine de şizofreni seyri sırasında OKS gelişimine yönelik olası nörogenetik yatkınlık ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Örneğin OKB gelişiminde rolü olduğu bildirilen SLC1A1 geninin, şizofreni seyri sırasında gelişen OKB ile ilişkisi de benzer olmuştur. Özellikle A/C/G dominant haplotip

rs2228622/rs3780413/rs37801412 polimorfizmleri ile güçlü ilişkiler saptanmıştır (151). Bir başka araştırmada ise DLGAP3 geni ile SLC1A1 polimorfizmi arasındaki etkileşimler incelenmiş ve İKA'ya bağlı OKS ile anlamlı ilişkiler saptanmıştır (152). Cai ve ark. ise SLC1A1'deki SNP'lerin ve N-metil-D-aspartat reseptör geninin tip 2B alt biriminin (GRIN2B) etkileşimini ve ayrıca Çinli hastalarda Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YB-OKÖ) puanı ile etkileşimlerini bildirmiştir (16).

Bir başka aday gen, C516T (153), G1438A (154), T102C ve His452Tyr (14) gibi varyantların OKB riskine ve/veya klozapine terapötik yanıta dahil edildiği HTR2A genidir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) son zamanlarda üçüncü bir aday gen olarak önerilmiştir; çünkü Val66Met polimorfizminin şizofrenide OKS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12).

Tüm bu çalışmalardan elde edilen bulgular şizofrenide OKS'nin oldukça sık görüldüğüne ve tedaviye dirençli hastalarda klozapin kullanımının bu belirtilerin ortaya çıkmasında ya da şiddetlenmesinde rolü olduğuna işaret etmektedir. Yine de, klozapinin OKS'nin ortaya çıkmasına hangi mekanizmalarla neden olduğu bilinmemektedir. Klozapin kullanan hastaların bazılarında OKS görülmemesi ise tedavi direnci ve OKS'nin ortaya çıkmasında genetik bir etiyoloji varlığını düşündürmektedir. Bu hasta grubunda özellikle genetik etiyolojiye ilişkin çalışmalar oldukça az sayıdadır. Mevcut çalışmaların OKS ile oldukça benzer bir klinik görünüme sahip olan OSB özelliklerini dışlamamış oluşu ise sonuçların güvenilirliğini sınırlamaktadır.

4.4. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu, karşılıklı sosyal etkileşim/iletişimde belirgin zorluklar ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB yaşam boyu süren bir durumdur. Başlangıcı 3 yaşından öncedir (17). Çoğu durumda ebeveynler OSB'den yaşamın ilk yılında endişe duyabilmektedir.

OSB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu ve farklılıkların erken dönemde ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Ancak evrensel kabul görmüş bir nörofonksiyonel veya nöroanatomik anormallik keşfedilmemiştir. Beyin yapısının sitolojik çalışmaları hipokampus, amigdala, mamiller cisim, ASK ve septumda nöronal boyutun azaldığını ve hücre paketleme yoğunluğunun arttığını ortaya çıkarmıştır. Birkaç çalışma ayrıca korpus kallozumun nöral yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir (155). Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarının verileri, OSB'li çocukların önemli bir bölümünün, doğumdaki tipik boyutuna rağmen, yaşamın ikinci yılında temporal lob beyaz cevherinin aşırı büyümesiyle birlikte beyin

hacminde atipik artış gösterdiğini göstermektedir (156). Nörokimya çalışmaları, OSB tanısı alan bireylerde en sık olarak yüksek kan 5-HT seviyeleri bildirmiştir. Diğer bulgular anormal peptit atılımını, nöroendokrin/HPA fonksiyonunu, amino asit seviyelerini, ürik asit atılımını ve merkezi kolinerjik ve gabaerjik reseptörleri içermiştir (157). Prososyal davranış ve sosyal bağlanmadaki rolleri nedeniyle bu nöropeptidlerin otistik sosyal disfonksiyonla ilişkili olduğu uzun süredir tahmin edilmektedir.

Otizmi olan bazı çocuklar hiç konuşmazken; ekolali varlığı, zamirler ve sosyal dil kullanımı ile ilgili sorunlar, sözcüklerin kendine özgü kullanımları, prozodi ve konuşmanın modülasyonu ile ilgili belirli problemler nedeniyle dikkat çekici konuşmaları olanlar da nadir değildir (158). Basmakalıp davranışlar ve çevreye olağandışı tepkiler sık görülür.

Erişkin nüfusta otizm %1.1 oranında görülmektedir. Semptomların spektrumu geniştir. Bazı bireyler ortalamanın üzerinde bir zekaya sahiptir ve tamamen bağımsızdır; bazıları ise öğrenme güçlüğü nedeniyle kısmen bağımlı olabilir (159). Asperger sendromu olarak da tanımlanan yüksek işlevli otizmi olan bireyler yetişkinliğe kadar tanı almayabilirler.

4.4.1. Şizofreni – Otizm Spektrum Bozukluğu İlişkisi

Şizofreni ve otizm de birçok alanda örtüşüyor gibi görünmektedir. Bu nedenle sıklıkla "çocukluk psikozu" veya "çocukluğun şizofrenik sendromu" olarak adlandırılmıştır (160). 1971'de OSB, semptomatik farklılıkların (başlangıç yaşı dahil), aile öykülerinin ve erişkin şizofreni ve infantil otizmden şüphelenilen bireylerde farklı tedavi yanıtlarının tanımlanmasına dayalı olarak kavramsal olarak şizofreniden ayrılmıştır (160). Davranış düzeyinde, sosyal etkileşim ve bilişteki eksiklikler, duygusal işlemleme ve duysal-motor fonksiyon ve yürütücü işlevlerdeki bozulmalar her iki bozuklukta da yaygın olarak görülen psikopatolojik özelliklerdir. Ayrıca, otizmli bireylerin en azından bir alt grubu, akut şizofreni hastalarına benzer şekilde, işitsel ve görsel varsanılar içeren psikotik evreleri sıklıkla yaşarlar. Buna dayanarak, otizmli bireylerin psikoz geliştirme riskinin yüksek olduğu ve tipik olarak otizmle ilişkili nörogelişimsel eksikliklerin varlığının, ortak bir psikoz yoluna alternatif bir "giriş noktası" temsil edebileceği öne sürülmüştür (161). Şizofreni ve otizm arasındaki benzerlik gösteren beyin anormallikleri izlenimi, çoklu görüntüleme veri setlerini birleştiren yeni bir metaanalizle de desteklenmiş ve bulgular özellikle sağ parahipokampal girus, posterior singulat, putamen, claustrumu içeren kayda değer bir anatomik uyumu ortaya koymuştur (162).

Hücresel düzeyde, hem şizofrenide hem de otizmde farklılaştığı bilinen en iyi nöronal belirteçlerden biri ise Reelin'dir. Reelin, göç eden hücreler için bir ayrılma sinyali sağlamak gibi önemli nörogelişimsel işlevlere sahip olduğundan, azalmış Reelin sinyalinin şizofreni ve

otizmde yer alan erken nörogelişimsel patolojiye katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (163). Güncel bir sistematik gözden geçirmeden elde edilen bulgular ise şizofreni tanısı alan hastalarda otistik semptomların, özellikle sosyal biliş alanında daha kötü bilişsel performans ve psikososyal işlevsellik ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, şiddetli psikotik belirtileri olan kişilerde otistik belirtilerin varlığının özellikle işlevsellik üzerinde koruyucu bir rolü olduğu bildirilmiştir (164). İki bozukluk arasındaki ilişkiye odaklanan bir başka çalışmanın sonuçları da önceki çalışma ile aynı doğrultuda olarak, hem genetik hem de semptom profili açısından her iki bozukluğa ait özelliklere dengeli bir biçimde sahip hastaların psikososyal işlevsellik gibi bazı alanlarda daha az kötüleşme sergilediklerini göstermiştir (165).

Şizofreni ve OSB etyolojisinde örtüştüğü saptanan genetik mekanizmalar bulunmaktadır. 2017 yılında yayınlanan bir GÇİÇ metaanalizinin bulgularına göre 10q24.32 üzerinde, nöronal farklılaşmada rol oynadığı belirlenen bir transkripsiyon faktörünü kodlayan PITX3 ve bir popülasyon kohortunda sosyal becerilerle ilişkili olduğu bildirilmiş olan CUEDC2 dahil olmak üzere birkaç geni kapsayan bir lokus gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada ortak bir nörogelişimsel fenotip için önemli olabilecek ek bölgeler araştırılmış, FOXP1 ve ATP2B2'yi de içeren 12 yeni GWS lokusu saptanmıştır. Ek olarak EXT1, ASTN2, MACROD2 ve HDAC4 gibi çeşitli nörogelişimle ilişkili çeşitli genlerin ortak risk genleri olduğu bildirilmiştir (166). Bir başka çalışmada her iki bozuklukla ilişkili olduğu saptanan GPHN, 22q11.2, 1q21.1 ve 15q13.3 dahil olmak üzere çok sayıda paylaşılan kopya numarası varyantları, delesyon ve duplikasyonları iki bozukluğun ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca BDNF, CHRNA7, DISC1, DRD2, FOXP2, HTR2A, MAOA, MTHFR, SLC6A3 ve TPH2 gibi örtüşen genlerin hem şizofreni hem de OSB'de rol oynadığı bulunmuştur. Bu örtüşen genler, beyin yapılarını ve DA homeostazını etkilemektedir (167).

Görünen o ki, şizofreni ve otizm, esas olarak dopaminerjik ve serotonerjik sistemdeki anormalliklerle ilişkili gibi görünen nörokimyasal düzeyde spesifik anormallikleri paylaşmaktadır. Özetle şizofreni ve otizm, prenatal enfeksiyon maruziyeti de bunlardan biri olmak üzere, çeşitli genetik ve çevresel risk faktörleri açısından örtüşüyor gibi görünmektedir.

TDŞ, OSB ilişkisi özellikle ele alınması gereken bir şizofreni türünü temsil etmektedir. Alanyazında TDŞ ve OSB ilişkisini değerlendiren araştırmalar oldukça kısıtlı olsa da, klinik gözlemlerimiz özellikle TDŞ hastalarının OSB'li bireylerle semptom profili ve klinik görünüm açısından ortak özellikleri paylaştığı yönündedir. TDŞ hastalarında otistik özellikleri değerlendirmek üzere yürütülen ilk çalışmada yazarlar TDŞ, TDGŞ ve OSB grubu olmak üzere üç grup arasındaki otistik özellikleri Otizm Spektrum Anketi ile değerlendirmiş ve otistik

özelliklerin TDŞ grubunda OSB grubundan daha az; ancak TDGŞ grubundan daha fazla olduğunu bulmuşlardır (168). Ancak bu çalışmada hastalara OSB tanısının nasıl konduğu belirtilmemiştir. Dolayısıyla TDŞ ve OSB ayırıcı tanısındaki güçlükler bulguların yorumlanmasında önemli bir kısıtlılık yaratmaktadır.

Az sayıda araştırma TDŞ hastalarının nörobiliş ve sosyal biliş becerilerinin OSB'li bireylere oldukça yakın olmasından ve klozapin ile tedavi edilen TDŞ hastalarının %40-70'inin tedaviye yanıt vermemesinden yola çıkarak TDŞ'nin TDGŞ'den farklı olarak daha karmaşık bir nörobiyolojik etiyolojisi olabileceğini, bunun da OSB ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiğini ileri sürmüştür (169, 170). Örneğin TDŞ hastaları, TDGŞ'de görülen artmış DA sentezinin aksine, presinaptik dopaminerjik nöronlarda sentezlenen dopamin miktarında azalma göstermektedir (171). TDŞ'de gözlenen nörobilişsel ve sosyal bilişsel kayıplar, aynı zamanda OSB'nin temel semptomatolojisini oluşturmaktadır (172). Frith ve ark. (2005) dirençli negatif belirtileri olan şizofreni hastlarının OSB hastaları ile benzerliğine dikkat çekmiş, her iki bozukluğun başlangıç yaşlarının genellikle TDGŞ hastalarından daha erken olduğunu belirtmiştir (173). Bunlara ek olarak güncel nörogörüntüleme ve genetik çalışmaları da her iki bozukluk arasında ortak yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptamıştır (174).

Mevcut çalışmalardan elde edilen bulgular ve klinik gözlemlerimiz, özellikle TDŞ hastalarında gözlenen OKS'lerin altta yatan OSB ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Her iki bozukluğun ortak klinik özellikleri, şizofreni hastalarının önemli bir kısmının tedaviye dirençli olması, TDŞ hastalarında klozapin tedavisine başlanması ile belirli bir grup hastada OKB semptomlarının ortaya çıkması/şiddetlenmesi ve şizofrenideki OKS'nin OSB'de gözlenen ritüelistik davranışlarla olan benzerliği göz önüne alındığında özellikle TDŞ hastalarında OKB belirtilerinin OSB gibi nörogelişimsel bir bozukluğun tezahürü olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla şizofreni tanısı alan hastalarda OKS ile OSB belirtilerinin ayırt edilmesi, tedavi direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve sağaltımda ele alınması önemlidir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Katılımcılar

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 18 – 65 yaş arasındaki şizofreni tanısı konmuş gönüllü katılımcılar dâhil edilmiştir. Hastalar tedaviye dirençli ve tedaviye direnci geliştirmeyen şizofreni hastaları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. TDŞ ölçütü olarak hastaların en az iki farklı antipsikotik ilaca yanıt vermemiş olması koşulu aranmıştır.

Katılımcıların araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 18 – 65 yaş arasında olmak
- En az 5 yıl eğitim almış olmak
- DSM-5'e göre şizofreni tanı kriterlerini karşılamak
- Nörolojik bir hastalığa sahip olmamak

Aşağıdaki kriterlere sahip katılımcılar ise araştırmaya dâhil edilmemiştir:

- Klinik olarak normalin altında zekâ düzeyine sahip olmak
- Alkol ve madde kullanım bozukluğu bulunmak
- OKB ve majör depresyon haricinde bir majör psikiyatrik bozukluğu bulunmak

Araştırmaya bu kriterleri karşılayan ve aydınlatılmış onamları alınan toplam 136 hasta dâhil edilmiştir. Katılımcıların 70'i TDŞ grubunda, 66'sı ise tedaviye dirençli olmayan şizofreni grubundadır.

5.2. Veri Toplama Prosedürü

Araştırmanın ilk aşamasında katılımcıların ruhsal durum muayeneleri yapılmıştır. Şizofreni belirtilerinin şiddetini değerlendirmek üzere tüm katılımcılara Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmek üzere Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği (KGİ-ŞÖ), belirtilerine ilişkin farkındalıklarını değerlendirmek için İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ), depresyon varlığını ve şiddetini değerlendirmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulanmıştır. Ardından hastalardaki obsesif-kompulsif belirtilerin değerlendirilmesi için Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YB-OKÖ); otistik özelliklerin değerlendirilmesi için ise Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV), Erişkin Otizm Spektrum Anketi (OSA), Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT), PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği (PAUSS) ve Tanısal Otizm Spektrum

Görüşmesi (DASI) uygulanmıştır. Premorbid bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla tüm hastalara Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPMT) yapılmıştır.

Araştırmanın ikinci aşamasında tedaviye dirençli şizofreni hastalarından genetik analiz için 5 cc periferik kan örneği alınmış ve EDTA'lı tüplere konulmuştur. Örnekler en geç yirmi dört saat içinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Tüm genetik analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Analiz edilen genler farklı çalışmalarda şizofrenide tedavi direnci ve OKS ile ilişkili olduğu en sık bildirilmiş genlerdir. İlişkili alanyazın değerlendirildiğinde şizofrenide tedavi direnci ve OKS için risk oluşturabilecek genler Tablo 5.1'de belirtilmiştir:

Tablo 5.1: Araştırmada ele alınan gen polimorfizmleri (107)

GEN	TANIM	POLİMORFİZM
COMT	Katekolamin-O-metiltransferaz	rs4680 tek nükleotid polimorfizmi (13)
BDNF	Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör	rs6265 tek nükleotid polimorfizmi (175)
SLC6A4	Solute Carrier Family 6 Member 4	Promoter bölge (5-HTTLPR) polimorfizmi (176)
SLC6A4	Solute Carrier Family 6 Member 4	rs25531 tek nükleotid polimorfizmi (176)
HTR2A	5HT2A reseptör geni	rs6313 tek nükleotid polimorfizmi (176)

5.3. Veri Toplama Araçları

5.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen bu form çalışmanın amacına yönelik olarak yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, yaşanılan yer gibi sosyodemografik bilgilerden oluşmaktadır.

5.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

PANSS şizofreni hastalarının son bir hafta içindeki belirtilerini ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Toplam 30 madde ve üç alt ölçekten oluşur (pozitif belirtiler ölçeği, negatif belirtiler ölçeği ve genel psikopatoloji ölçeği). Her madde görüşmeci tarafından belirti şiddetine göre 1-7 arasında puanla değerlendirilir (177). PANSS'ın Türkçeye uyarlama çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (178).

5.3.3. PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği (PAUSS)

PAUSS ölçeği, şizofrenide psikopatolojiyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir klinik derecelendirme aracı olan PANSS'tan türetilmiştir. PAUSS, üç ana spesifik otizm semptom kümesine atıfta bulunan belirli PANSS maddelerinden oluşur. Ölçekteki her madde 1-7 arasında puanlanır. PAUSS toplam puanı, tüm bu maddelerin toplamından elde edilir ve 8 ile 56 arasında değişir, yüksek puanlar daha şiddetli otistik özellikleri gösterir (179). Bu çalışmada bu ölçek şizofreni hastalarındaki otistik özellikleri değerlendirmek için kullanılmıştır.

5.3.4. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)

Addington ve ark. (1992, 1994) tarafından geliştirilmiş ve geçerlilik, güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (180). Ölçek görüşmeci tarafından değerlendirilir ve dörtlü Likert tipinde değerlendirilen 9 maddeden oluşmaktadır. Cronbach alfa katsayısı 0.8865 olarak elde edilmiştir. Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düsünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içermektedir. CŞDÖ'nin Türkçe versiyonunun depresif bozukluğun eşlik ettiği şizofreni için kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik, duyarlılık ve özgüllük çalışmaları Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (181). Bu çalışmada bu ölçek hastaların depresyon şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

5.3.5. Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği (KGİ-ŞÖ)

KGİ-ŞÖ şizofreninin pozitif, negatif, depresif, bilişsel belirtilerini ve genel şiddetini değerlendirir. Bu ölçek, Klinik Global İzlenim (KGİ) ölçeği ve KGİ-Bipolar Hastalar ölçeğinden orijinal olarak uyarlanmış kısa bir değerlendirme aracıdır. Öncekilerden farklı olarak KGİ-ŞÖ'nün üç yerine iki kategorisi vardır: Hastalığın Şiddeti ve Değişim Derecesi. Her kategori, yedi puanlık sıralı bir ölçek kullanılarak değerlendirilen beş farklı derecelendirme (Pozitif, Negatif, Depresif, Bilişsel ve Global) içerir. Buna göre 1 - tamamen düzelmeyi, 4 - düzelme olmamasını, 7 – semptomların çok daha şiddetli bir düzeye gelmesini, diğer puanlar ise bunlar arasındaki iyileşme düzeylerini belirtmektedir. Gözlemsel bir çalışmada şizofrenide antipsikotik tedavinin sonucunu incelemek için geliştirilmiştir (182). Bu çalışmada bu ölçeğin Değişim Derecesi kategorisi, hastaların antipsikotik tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmıştır. Hastalar kesitsel olarak değerlendirildiğinden ve tıbbi kayıtlarında bilişsel semptomlara ilişkin yeterli veri bulunamadığından, bilişsel semptomların iyileşme derecesi bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.3.6. Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YB-OKÖ)

Obsesif-kompulsif belirtilerin türü ve şiddetini ölçmek amacıyla Goodman ve arkadaşları (1989) tarafından geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından uygulanır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır fakat toplam puanın saptanması için yalnızca ilk 10 madde (madde 1b ve 6b dışında) kullanılır. Her sorunun puanı 0-4 arasında değişmektedir. Ayrıca ölçeğin yanında YBOKÖ Belirti Kontrol Listesi bulunmaktadır. Türkçeye uyarlanması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması Karamustafalıoğlu ve arkadaşları (1993) ve Tek ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır (183). Bu çalışmada bu ölçek hastaların obsesif-kompulsif belirtileri şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

5.3.7. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

TEDÖ-R, Bodfish ve arkadaşları tarafından tekrarlayıcı davranışları ve bu davranışların şiddetini değerlendirmek amacı ile deneysel olarak geliştirilmiş bir klinik derecelendirme ölçeğidir. TEDÖ-R, stereotipik davranışlar (6 madde), kendine zarar verici davranışlar (8 madde), kompulsif davranışlar (8 madde), törensel davranışlar (6 madde), aynılık/tekdüzelik davranışları (11 madde), sınırlı ilgi alanı (4 madde) olmak üzere altı alt ölçekten ve toplam 43 maddeden oluşmuştur. Bu ölçek hasta yakınları ile görüşülerek veya doğrudan hasta yakınları tarafından doldurulur. Ölçekte yer alan maddeler dörtlü derecelendirme ile puanlanır (0: Davranış yok, 1: Hafif düzey, 2: Orta düzey, 3: Ağır düzey). Ölçekten alınan puan arttıkça çocuklarda görülen tekrarlayıcı davranışların şiddetinin de arttığı kabul edilir. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeğinin özgün sürümünün iç tutarlılık katsayıları 0.71-0.90 arasında bulunmuştur. Doğrulayıcı faktör analizleri ölçeğin faktör yapısına ilişkin model uyumunun iyi düzeyde olduğunu göstermektedir (184). Bu çalışmada bu ölçek hastalarda tekrarlayıcı davranışların şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır.

5.3.8. Erişkin Otizm Spektrum Anketi (OSA)

OSA toplam 50 sorudan ve 10'ar soruluk beş alt gruptan oluşmaktadır. Alt gruplar; sosyal beceri (1, 11, 13, 15, 22, 36, 44, 45, 47, 48), dikkati kaydırabilme (2, 4, 10, 16, 25, 32, 34, 37, 43, 46), ayrıntıya dikkat etme (5, 6, 9, 12, 19, 23, 28, 29, 30, 49), iletişim (7, 17, 18, 26, 27, 31, 33, 35, 38, 39) ve hayal gücüdür (3, 8, 14, 20, 21, 24, 40, 41, 42, 50). Sosyal beceri, hayal gücü, dikkati kaydırabilme ve iletişimde azalma, ayrıntıya dikkatte ise artış otistik özellik olarak kabul edilmektedir. Tüm alt gruplarda artan puanlar artan otistik özellikleri göstermektedir. Yanıtlar "kesinlikle katılıyorum", "sıklıkla katılıyorum", "bazen katılıyorum", "kesinlikle katılmıyorum" şeklindedir. Anketin orijinal puanlaması 0 ve 1 şeklinde dikotomik yapılmaktadır. Buna göre "2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 33, 35, 39, 41,

42, 43, 45, 46" numaralı soruların ‘kesinlikle katılıyorum’ veya ‘sıklıkla katılıyorum’ şeklinde yanıtlanması durumunda 1 puan, "1, 3, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 44, 47, 48, 49, 50" numaralı soruların ‘bazen katılıyorum’ veya ‘kesinlikle katılmıyorum’ şeklinde yanıtlanması durumunda 1 puan, diğer yanıtlar için 0 puan verilmektedir. Toplam puan 0 ile 50, alt grup puanları 0 ile 10 arasında değişmektedir (185). Bu çalışmada bu anket hastaların otistik özelliklerini daha detaylı değerlendirmek için kullanılmıştır. Çalışmamızda otizm spektrumuna yönelik farklı ölçekler de kullanıldığından, bu anketin yalnızca toplam puanı değerlendirmeye alınmıştır.

5.3.9. Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPMT)

RSPMT, yürütücü işlevleri değerlendirmek üzere kültürden bağımsız bir test oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir (186). RSPMT, analitik irdelemeyi, problem çözmeyi, düzenli düşünme ve soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını ölçmektedir. Testin irdeleme, düzenli ve doğru düşünme, zihinsel beceri ve faaliyet hızını; akademik başarı ya da sözel yetenekten bağımsız olarak ölçtüğü kabul edilmektedir. Dilden bağımsız olan bu testin, kültürle dengeli bir yetenek testi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca görsel-mekânsal algılama yeteneğini ölçmek amacıyla da kullanılmaktadır. RSPMT, giderek karmaşıklaşan ‘şekil bilmeceleri’ serilerinden oluşur ve kişiden 9 maddelik (3x3) matriks şeklini tamamlamak için gerekli olan maddeyi saptaması istenir. Denek, problemi oluşturan desenlerin art arda gösterdiği değişimin mantığını kavramaya çalışacak ve boş bırakılmış sonuncu desenin yerine aşağıda verilen desen seçeneklerinden hangisinin gelmesi gerektiğine karar verecektir. Testin ilerleyen bölümlerinde, desenlerin bir ya da birkaç özelliği art arda dizilen desenlerde sistematik olarak değişmektedir. Testin sonunda doğru cevap sayısı puanı ve tamamlama süresi belirlenmiştir. Türk toplumunda geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (187). Bu çalışmada testin orijinaline uygun biçimde araştırmacılar tarafından geliştirilmiş bilgisayar versiyonu, premorbid bilişsel işlevleri değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

5.3.10. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT)

Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından duygu tanıma yetilerini değerlendirmek amacıyla geliştirilen ve 2001 yılında yeniden gözden geçirilen GZOT, kişilerin sadece yüz çevresini gösteren otuz altı adet resimden oluşmaktadır. Katılımcılardan, kendilerine sunulan dört öğe arasından kişinin zihinsel durumunu en iyi anlatan birini seçmeleri istenmektedir (188). Çalışmada, testin Yıldırım ve arkadaşları (2011) tarafından Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışmaları yapılmış uyarlaması kullanılmıştır (189). Pilot çalışmada tutarlı biçimde yanlış yanıtlanan iki madde ve ardından geçerlik güvenilirlik çalışmalarında güvenilirlik katsayısı

düşük bulunan iki maddenin çıkarılması nedeniyle testin Türkçe uyarlaması 32 maddeden oluşmaktadır. Uygulama yalnızca görüşmeci ve deneğin bulunduğu, klinik görüşme koşullarına uygun bir odada gerçekleştirilmiştir. "Test" maddesini görüşmecinin verdiği yönerge ile birlikte yanıtladıktan sonra, ölçekte yer alan öğelerin kelime anlamlarını içeren mini bir "sözlük" sunulan denek uygulamayı tek başına gerçekleştirmiştir. Uygulamada beklenen, kişinin üç çeldirici ve bir doğru yanıtı içeren dört öğeden, gördüğü resmi en iyi anlattığını düşündüğü öğeyi seçmesidir. Ayrıca testin maddeleri, niteliklerine göre olumlu, olumsuz ve nötr zihinsel temsiller olarak da gruplandırılabilmektedir. Bu çalışmada bu ölçek katılımcıların OSB'nin bir özelliği olan duygu tanıma yetilerindeki bozukluğu değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

5.3.11. İçgörü Değerlendirme Ölçeği (İDÖ)

Tedaviye uyum, hastalığın farkında olma, psikotik yaşantıları doğru olarak tanımadan oluşan üç bileşenden yola çıkarak, klinisyen tarafından uygulanan ve içgörüyü niceliksel olarak değerlendiren ölçektir. Hazırlanan 7 maddeli İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği'nin araştırmacılarca Türkçe'ye çevrilip, 2 madde eklenmesiyle oluşturulan ölçek kullanılmıştır. Hastanın yüksek puan alması yüksek içgörü düzeyini gösterir. Bu ölçeğin Türkçe'de güvenilirlik ve geçerlik araştırması yapılmıştır (190). Bu çalışmada bu ölçek hastaların belirtilerini tanımlama özelliklerini değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

5.3.12. Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi (DASI)

Susan Young tarafından otizm spektrum bozukluğunun değerlendirilmesi ve teşhisinde sağlık pratisyenlerini desteklemek için geliştirilen yarı yapılandırılmış bir klinik görüşmedir. DASI, değerlendiriciye kapsamlı ve ilgili bir arka plan görüşmesi tamamlaması, otizm semptomlarını ve olası bir arada var olan koşulları değerlendirmesi için rehberlik eder. DASI, klinik görüşmeyi nesnel bilgilerle tamamlamayı amaçlayan isteğe bağlı bir bölüm olan Gözlem Kaydı'nı içerir. Bu, iletişimi, duyguları anlama, çevreyi ve sosyal durumları anlama, hayal gücü ve yaratıcılığı ve daha genel terimlerle davranışsal sunumlarını nesnel olarak değerlendirmek için belirli görevlerle sunulduğunda müşterinin performansını değerlendirmek, gözlemlemek ve kaydetmek için bir yapı sağlar (191). Bu çalışmada hastalardaki otistik özellikleri detaylı olarak değerlendirmek için kullanılmıştır.

5.4. Genetik Polimorfizmlerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmada yapılan genetik farklılık analizlerinde polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (PZR-RPUP) tekniği kullanılmıştır. Bu analiz, sırasıyla Genomik DNA izolasyonu, PZR, RPUP ve genotipleme basamaklarını içeren dört

aşamadan oluşmaktadır. Genomik DNA izolasyonu aşamasında hastalardan alınan periferal kandaki lökositlerden yüksek-tuz metodu kullanılarak genomik DNA elde edilmiştir. İzole edilen DNA'nın saflığı, kalitesi ve miktarı spektrofotometrik yöntemle 260 ve 280 nm'lerde yapılan ölçümlerle belirlenmiştir.

Katekolamin O-metiltransferaz (COMT) Val158Met rs4680 polimorfizm analizi

- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

COMT genindeki tek nükleotid polmorfizmi (G > A) içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10 X Taq reaksiyon tamponu, 1.0 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP), 10 pmol primerler (Forward-F: 5'- GGA GCT GGG GGC CTA CTG TG -3 ve reverse-R: 5'- GCCCTTTTTCCAGGTCTGACA -3'), 0.75 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (192).

Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

94 ° C 5 dakika (İlk denaturasyon)

94 ° C 30 saniye (denaturasyon)

55 ° C 60 saniye (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 30 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

- Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) analizi

Bu analiz için yeterli ürün elde edildikten sonra 10 µL PZR ürününe 1 µL restriksiyon enzim (Hin1 II), 2 µL enzim tamponu ve 7 µL su ilave edilmiştir. Karışım bir gece boyunca 37° C'de bekletilmiştir.

- Genotipleme

RPUP ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. PZR ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların COMT polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

Beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) rs6265 polimorfizmi analizi

- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

BDNF genindeki tek nükleotid polmorfizmi (G > A) içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10 X Taq reaksiyon tamponu, 1.0 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP), 10 pmol primerler (Forward-F: 5'- ACTCTGGAGAGCGTGAAT -3 ve reverse-R: 5'- ATACTGTCACACACGCTC -3'), 0.5 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (193).

Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

95 ° C 5 dakika (İlk denaturasyon)

95 ° C 30 saniye (denaturasyon)

56 ° C 60 saniye (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 35 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

- Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) analizi

Bu analiz için yeterli ürün elde edildikten sonra 10 µL PZR ürününe 1 µL restriksiyon enzim (Hsp92II), 2 µL enzim tamponu ve 7 µL su ilave edilmiştir. Karışım bir gece boyunca 37° C'de bekletilmiştir.

- Genotipleme

RPUP ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülecek ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. PZR ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların BDNF polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

SLC6A4 geni promoter bölge (5-HTTLPR) varyasyon analizi

- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

SLC6A4 genindeki 5-HTTLPR bölgesinin arka arkaya gelen tekrar sayısı farklılığını içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10 X Taq reaksiyon tamponu, 1.0 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP), 10 pmol primerler (Forward-F: 5'- TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCC -3 ve reverse-R: 5'- TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG -3'), 0.75 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (194).

Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

95 ° C 15 dakika (İlk denaturasyon)

94 ° C 30 saniye (denaturasyon)

65.5 ° C 90 saniye (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 32 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

- Genotipleme

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. PZR ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların SLC6A4 polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

SLC6A4 geni tek nükleotid rs25531 farklılığı analizi

- PZR

SLC6A4 genindeki, adeninden guanine (A › G; rs 25531) olan baz değişikliğini içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10X Taq reaksiyon tamponu, 1.0 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat dNTP, 10 pmol primerler (Forward-F: 5'-TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCC -3 ve reverse-R: 5'-TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG -3'), 0.75 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (194).

Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

94 ° C 2 dakika (İlk denaturasyon)

94 ° C 1 dakika (denaturasyon)

55 ° C 30 sn (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 30 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm (RPUP) analizi

Bu analiz için yeterli ürün elde edildikten sonra 10 µL PZR ürününe 1 µL restriksiyon enzim (Msp I), 2 µL enzim tamponu ve 7 µL su ilave edilmiştir. Karışım bir gece boyunca 37° C'de bekletilmiştir.

- Genotipleme

RPUP ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. RPUP ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların SLC6A4 geni rs25531 polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

Serotonin-2A reseptör (HTR2A) geni tek nükleotid rs6311 analizi

- PZR

HTR2A genindeki, adeninden guanine (A › G; rs 6311) olan baz değişikliğini içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10X Taq reaksiyon tamponu, 1.0 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat dNTP, 10 pmol primerler (Forward-F: 5'-AACCAACTTATTTCCTACCAC -3' ve reverse-R: 5'- AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC -3'), 0.75 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (195). Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

94 ° C 2 dakika (İlk denaturasyon)

94 ° C 1 dakika (denaturasyon)

55 ° C 30 sn (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 30 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

- RPUP analizi

Bu analiz için yeterli ürün elde edildikten sonra 10 µL PZR ürününe 1 µL restriksiyon enzim (Msp I), 2 µL enzim tamponu ve 7 µL su ilave edilmiştir. Karışım bir gece boyunca 37° C'de bekletilmiştir.

- Genotipleme

10 µL' lik RPUP ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. RPUP ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların HTR2A rs6311 polimorfizm genotipleri belirlenmiştir.

Serotonin-2A reseptör (HTR2A) geni tek nükleotid rs6313 analizi

Bu gendeki sitozinden, timine (C › T) olan baz değişimi PZR-RPUP tekniği kullanılarak saptanmıştır. Analiz, genomik DNA'dan PZR ile çoğaltılan hedef bölgenin RPUP metodu ile baz değişikliğinin saptanmasını içermektedir.

- PZR

HTR2A genindeki,sitozinden,timine (C › T; rs 6313) olan baz değişikliğini içeren bölge 100-500 ng genomik DNA, 10X Taq reaksiyon tamponu, 1.5 mM MgCl 2 , 0.2 mM deoksiribonükleotid trifosfat dNTP, 5 pmol primerler (Forward-F: 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT -3' ve reverse-R: 5'- CTGCAGCTTTTTCTCTAGGG -3'), 0.5 U Taq polimeraz enzimini içeren reaksiyon karışımı hazırlanarak çoğaltılmıştır (195). Hedef bölgeyi çoğaltmak için kullanılan program aşağıda yer almaktadır:

94 ° C 4 dakika (İlk denaturasyon)

94 ° C 1 dakika (denaturasyon)

58 ° C 1 dakika (primer bağlanma)

72 ° C 1 dakika (sentez) X 35 döngü

72 °C 10 dakika (son sentez)

PZR ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 2'lik agaroz jelde yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir.

- RPUP analizi

Bu analiz için yeterli ürün elde edildikten sonra 10 µL PZR ürününe 1 µL restriksiyon enzim (Msp I), 2 µL enzim tamponu ve 7 µL su ilave edilmiştir. Karışım bir gece boyunca 37° C'de bekletilmiştir.

- Genotipleme

10 µL' lik RPUP ürünleri, 0.5 µg/ml etidiyum bromür içeren % 3'lük agaroz veya % 1.5'luk PJE ile yürütülmüş ve ardından jel görüntüleme cihazında görüntülenmiştir. RPUP

ürünlerinden elde edilen görüntüye göre hastaların HTR2A rs6313 polimorfizmi genotipleri belirlenmiştir.

5.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık değerleri ile değerlendirilmiş, -1.5 ve +1.5 arasında kalan sayısal değişkenlerin normal dağıldığı kabul edilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma olarak verilirken, normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca, en büyük değer ve en küçük değer olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, çoklu grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini değerlendirmek üzere normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni grubunda OKS şiddetini yordayabileceği düşünülen OSB ölçekleri ile çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 136 katılımcı dâhil edilmiştir. TDŞ grubu 70 kişiden, TDGŞ grubu 66 kişiden oluşmaktadır.

6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 6.1: Hasta gruplarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması

		TDŞ (n = 70)	TDGŞ (n = 66)	İstatistiksel Analiz
Yaş	Ort. (SS)	42 (10.0)	42.5 (11.4)	$t(134) = 0.273^a$ $p = 0.785$
Cinsiyet n (%)	Kadın	20 (29)	18 (27)	$\chi^2 = 0.028^b$ $p = 0.866$
	Erkek	50 (71)	48 (73)	
Eğitim yılı	Ort. (SS)	13.0 (3.4)	12.2 (3.7)	$t(134)=-1.298^a$ $p = 0.196$
Medeni durum n (%)	Bekar	50 (71)	45 (68)	$\chi^2 = 0.186^b$ $p = 0.911$
	Evli	12 (17)	13 (20)	
	Boşanmış/Eşi ölmüş	8 (11)	8 (12)	
Sigara n (%)	Yok	26 (37)	26 (40)	$\chi^2 = 0.073^b$ $p = 0.787$
	Var	44 (53)	40 (60)	
Alkol n (%)	Yok	65 (93)	61 (92)	$\chi^2 = 0.009^b$ $p = 0.923$
	Var	5 (7)	5 (8)	
Şizofreni başlangıç yaşı	Medyan (IQR)	20.0	23.0	$Z = 1817.50^c$ $p = 0.031$*
	Aralık	10 - 43	14 - 46	
Yatış sayısı	Ort. (SS)	2.7 (2.2)	1.8 (1.7)	$t(134)=-2.628^a$ $p = 0.010$*
Kronik tıbbi hastalık n (%)	Var	24 (34.0)	11 (17.0)	$\chi^2 = 5.291^b$ $p = 0.021$*
	Yok	46 (66.0)	54 (83.0)	
RSPMT	Ort. (SS)	29.8 (10.5)	31.2 (12.4)	$t(134) = 0.688^a$ $p = 0.493$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
TDŞ: tedaviye dirençli şizofreni; TDGŞ: tedaviye direnç göstermeyen şizofreni; RSPMT: Raven Standart Progresif Matrisler Testi
[a] Bağımsız örneklem t-testi, [b] Ki-kare testi, [c] Mann-Withney U Testi

Grupların yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim süresi (yıl olarak), medeni durum, çalışma durumu ile sigara ve alkol kullanımı gibi sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0.05$) (Tablo 6.1). TDŞ grubunda hastalık başlangıç yaşı, TDGŞ grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0.05$). Hastaneye yatış sayısı TDŞ grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). TDŞ hastalarında kronik tıbbi hastalıklar da anlamlı düzeyde daha fazla görülmektedir ($p<0.05$). İki grupta RSPMT puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). TDŞ grubundaki hastaların 2'si hariç tamamı (%97) klozapin kullanmaktadır. Bu hastalardan birinde interstisyel akciğer hastalığı gelişmesi nedeniyle

klozapin tedavisi sonlandırılmış, diğerinde ise tedavi direnci nedeniyle klozapin tedavisine başlanması planlamıştır.

Bu araştırmada klozapin kullanımı ile OKS ilişkisini değerlendirebilmek için TDŞ grubuna alınan ve OKS'leri olan katılımcılarda OKS'nin klozapin tedavisi ile zamansal ilişkisi de sorgulanmıştır. TDŞ grubunda OKS olan (YB-OKÖ puanı >0) 49 hastadan 8'i (%16) semptomlarının başlangıç zamanını hatırlamadığını belirtmiştir. 28 hasta (%57) OKS'nin klozapin tedavisinden önce de var olduğunu, 13 hasta (%27) ise OKS'nin klozapin tedavisine başladıktan sonraki dönemde başladığını bildirmiştir. Bulguların öznel bildirimlere dayanması ve örneklemin sınırlılığı nedeniyle bu bulgular ileri analizlere dâhil edilmemiştir.

6.2. Şizofreni ve İlişkili Klinik Özelliklere Ait Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 6.2'de iki grup şizofreni ve ilişkili ölçek puanları açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 6.2: Hasta gruplarının şizofreni belirtilerine ilişkin klinik özelliklerinin ve ölçek puanlarının karşılaştırılması

		TDŞ (n = 70)	TDGŞ (n = 66)	İstatistiksel Analiz
PANSS pozitif	Ort. (SS)	13.4 (5.3)	13.0 (5.5)	$t(134) = -0.496$[a] $p = 0.621$
PANSS negatif	Ort. (SS)	18.0 (6.1)	17.1 (7.2)	$t(134) = -0.344$[a] $p = 0.731$
PANSS genel psikopatoloji	Ort. (SS)	33.6 (11.4)	32.0 (12.0)	$t(134) = -1.007$[a] $p = 0.316$
PANSS toplam	Ort. (SS)	64.5 (20.6)	61.6 (22.1)	$t(134) = -0.790$[a] $p = 0.431$
KGİ-ŞÖ pozitif	Median (IQR) (Aralık)	2 1 - 4	2.0 1 - 4	$Z = 2305.00$[b] $p = 0.981$
KGİ-ŞÖ negatif	Median (IQR) (Aralık)	2 1 - 4	2 1 - 4	$Z = 2186.00$[b] $p = 0.552$
KGİ-ŞÖ depresyon	Median (IQR) (Aralık)	1 1 - 3	1 0 - 3	$Z = 2066.50$[b] $p = 0.219$
KGİ-ŞÖ genel	Median (IQR) (Aralık)	2 1 - 3	2 1 - 3	$Z = 2203.50$[b] $p = 0.530$
İDÖ	Ort. (SS)	15.0 (4.0)	13.0 (5.4)	$t(134) = -2.640$[a] $p = 0.009$*
CŞDÖ	Ort. (SS)	6.2 (5.5)	5.2 (5.5)	$t(134) = -1.053$[a] $p = 0.294$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
TDŞ: tedaviye dirençli şizofreni; TDGŞ: tedaviye direnç göstermeyen şizofreni
PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KGİ-ŞÖ: Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği; İDÖ: İçgörü Değerlendirme Ölçeği, CŞDÖ: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
[a] Bağımsız örneklem t-testi, [b] Mann-Whitney U testi

Hastaların İDÖ ile değerlendirilen içgörü düzeyleri TDŞ grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). PANSS ve alt ölçekleri, KGİ-ŞÖ ve alt ölçekleri ile CŞDÖ puanları arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

6.3. Obsesif-Kompulsif Semptomlar ve Otistik Özelliklerle İlgili Klinik Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Tablo 6.3: Hasta gruplarının OKS ve OSB özelliklerine ilişkin ölçek puanlarının karşılaştırılması

		TDŞ (n = 70)	TDGŞ (n = 66)	İstatistiksel analiz
YB-OKÖ Obsesyon	Ort. (SS)	6.7 (5.9)	3.06 (4.5)	$t(134) = -4.054$[a] $p = 0.000$*
YB-OKÖ Kompulsiyon	Ort. (SS)	5.6 (5.3)	2.4 (3.7)	$t(134) = -4.020$[a] $p = 0.000$*
YB-OKÖ Toplam	Ort. (SS)	12.3 (10.6)	5.5 (7.8)	$t(134) = -4.257$[a] $p = 0.000$*
PAUSS	Ort. (SS)	18.4 (6.2)	17.7 (6.9)	$t(134) = -0.571$[a] $p = 0.569$
TEDÖ-Stereotipik Davranışlar	Medyan (IQR) Aralık	0.0 0 - 10	0.0 0 - 6	$Z = 2027.50$[b] $p = 0.129$
TEDÖ-Kendine Zarar Verme Davranışları	Medyan (IQR) Aralık	0.0 0 - 6	0.0 0 - 2	$Z = 2171.00$[b] $p = 0.304$
TEDÖ-Kompulsif Davranışlar	Medyan (IQR) Aralık	2.0 0 - 16	0.0 0 - 7	$Z = 1300.00$[b] $p = 0.000$*
TEDÖ-Törensel Davranışlar	Medyan (IQR) Aralık	0.0 0 - 12	0.0 0 - 5	$Z = 1573.50$[b] $p = 0.000$*
TEDÖ-Tekdüzelik Davranışları	Medyan (IQR) Aralık	1.5 0 - 12	0.0 0 - 12	$Z = 1582.50$[b] $p = 0.000$*
TEDÖ-Sınırlı Davranışlar	Medyan (IQR) Aralık	0.0 0 - 5	0.0 0 - 3	$Z = 2016.00$[b] $p = 0.026$*
TEDÖ-Toplam	Medyan (IQR) Aralık	6 0 - 38	1.0 0 - 21	$Z = 1159.00$[b] $p = 0.000$*
OSA	Ort. (SS)	24.0 (6.0)	21.9 (5.4)	$t(134) = -2.119$[a] $p = 0.036$*
GZOT	Ort. (SS)	18.9 (3.9)	17.5 (4.6)	$t(134) = -1.881$[a] $p = 0.062$
DASI n (%)	Normal OSB	45 (64) 25 (36)	55 (83) 11 (17)	$X^2 = 6.32$[c] $p = 0.012$*

Ort: ortalama; SS: standart sapma
YB-OKÖ: Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği; PAUSS: PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği; TEDÖ: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği; OSA: Erişkin Otizm Spektrum Anketi; GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi; DASI: Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi
[a] Bağımsız örneklem t-testi, [b] Mann-Whitney U testi, [c] Ki-kare testi

TDŞ grubunda 40 hastada (%57) DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB saptanırken, TDGŞ grubunda 16 hastada (%24) OKB görülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup, TDŞ grubunda OKB tanısının daha fazla olduğu görülmüştür (X^2 = 15.181, p = 0.000). TDŞ grubunda OKS'leri olan hasta sayısı 50 (%71) iken, TDGŞ grubunda 28 (%42)'dir. İki grup arasındaki fark anlamlıdır (X^2 = 11.684, p = 0.001). TDŞ grubunun YB-OKÖ toplam, YB-OKÖ obsesyon ve YB-OKÖ kompulsiyon alt ölçek puanları da TDGŞ grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6.3).

İki grubun PAUSS puanları açısından benzer olduğu saptanmıştır (p>0.05).

TEDÖ'nün kompulsif davranışlar, törensel davranışlar, aynılık/tekdüzelik davranışları ve sınırlı davranışlar alt ölçekleri ile TEDÖ toplam puanları TDŞ grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanırken; stereotipik davranışlar ve kendine zarar verme davranışları alt ölçek puanları iki grupta benzer bulunmuştur.

OSA puanları TDŞ grubunda daha yüksek iken, GZOT puanları açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

DASI ile değerlendirilen toplam OSB oranı TDŞ grubunda %36 iken TDGŞ grubunda %17 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.012).

6.4. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Obsesif-Kompulsif Semptomlarla Otistik Özeliklerin İlişkisi

TDŞ grubunda OKS şiddeti ile otistik özelliklerin ilişkisini değerlendirmek için OSB ile ilişkili tüm ölçek puanlarının YB-OKÖ puanları ile korelasyonu incelenmiş olup Tablo 6.4'te verilmiştir. Buna göre PAUSS puanları ile YB-OKÖ obsesyon ve toplam puanları arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur.

TEDÖ toplam puanları ile YB-OKÖ toplam ve her iki alt ölçek puanları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TEDÖ'nün törensel davranışlar alt ölçek puanları ile YB-OKÖ obsesyon, kompulsiyon ve toplam puanları pozitif korelasyon göstermiştir. TEDÖ stereotipik davranışlar alt ölçeği puanları YB-OKÖ obsesyon ve toplam puanları ile pozitif ilişkili iken, aynılık davranışları alt ölçek puanları YB-OKÖ'nün yalnızca obsesyon alt ölçek puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. TEDÖ'nün kendine zarar verme davranışları ve sınırlı davranışlar alt ölçek puanları ile YB-OKÖ puanları arasında bir ilişki bulunmamıştır.

OSA puanları YB-OKÖ toplam puanı ve obsesyon ve kompulsiyon alt ölçek puanları ile pozitif ilişki gösterirken, GZOT puanlarının YB-OKÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında hiçbir ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.4).

Tablo 6.4: TDŞ grubunda OSB ölçek puanları ve YB-OKÖ puanları arasındaki ilişki

		YB-OKÖ Obsesyon	YB-OKÖ Kompulsiyon	YB-OKÖ Toplam
PAUSS toplam	r	0.265	0.220	0.258
	p	.027*	.068	.031*
TEDÖ-Stereotipik	R	0.246	0.214	0.247
Davranışlar	*p*	.040*	.075	.039*
TEDÖ-Kendine Zarar	R	0.094	0.062	0.120
Verme Davranışları	*p*	.437	.608	.322
TEDÖ-Kompulsif	R	0.573	0.689	0.646
Davranışlar	*p*	.000*	.000*	.000*
TEDÖ-Törensel	r	0.314	0.392	0.373
Davranışlar	*p*	.008*	.001*	.001*
TEDÖ-Tekdüzelik	r	0.194	0.246	0.232
Davranışları	*p*	.108	.040*	.053
TEDÖ-Sınırlı	R	0.139	0.112	0.156
Davranışlar	*p*	.250	.354	.197
TEDÖ-Toplam	r	0.435	0.531	0.511
	p	.000*	.000*	.000*
OSA	r	0.388	0.450	0.444
	p	.001*	.000*	.000*
GZOT	r	0.016	0.040	0.030
	p	.895	.742	.808

R: Spearman korelasyon katsayısı; r: Pearson korelasyon katsayısı
YB-OKÖ: Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği; PAUSS: PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği; TEDÖ: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği; OSA: Erişkin Otizm Spektrum Anketi; GZOT: Gözlerden Zihin Okuma Testi

TDŞ hastalarında OKS şiddetini hangi otistik özelliklerin yordadığını değerlendirmek üzere YB-OKÖ toplam puanı bağımlı; OSA, TEDÖ-törensel davranışlar, TEDÖ-stereotipik davranışlar, PAUSS, GZOT puanları ve DASI bağımsız değişkenler olarak alınarak çoklu doğrusal regresyon analizi zorunlu giriş (forced entry) yöntemi ile uygulanmıştır. TEDÖ-kompulsiyon alt ölçeği ile YB-OKÖ kompulsiyon alt ölçeğinin benzerliği göz önünde bulundurularak, TEDÖ kompulsiyon alt ölçek puanı analize dâhil edilmemiştir. Buna göre toplam varyansın %25'ini açıklayan bir model elde edilmiş olup, bu modelde OSA ve TEDÖ toplam puanlarının, YB-OKÖ puanını anlamlı olarak yordadığı saptanmıştır (Tablo 6.5).

Tablo 6.5: TDŞ grubunda YB-OKÖ ve seçilmiş OSB ölçek puanlarına ilişkin çoklu lineer regresyon analizinin sonuçları

	B	SH	β	*p*
Sabit	-6.485	5.178		.215
TEDÖ-Stereotipik Davranışlar	0.606	0.607	0.116	.322
TEDÖ-Törensel Davranışlar	-0.944	0.676	0.676	.167
OSA	0.593	0.200	0.337	.004*
PAUSS	0.100	0.193	0.059	.607
DASI	2.634	2.570	0.120	.309
R^2		0.301		
Adjusted R^2		0.246		

B, standardize edilmemiş regresyon katsayısı; SH, standart hata; β, standardize edilmiş regresyon katsayısı
TEDÖ: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği; OSA: Erişkin Otizm Spektrum Anketi; PAUSS: PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği; DASI: Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi

6.5. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda İlgili Genetik Polimorfizmlerin OKS ile İlişkisi

Çalışmamızda BDNF rs6265 (Tablo 6.6), COMT rs4680 (Tablo 6.7), SLC6A4 5-HTTLPR ve rs25531 (Tablo 6.9) ile HTR2A rs6313 (Tablo 6.11) polimorfizmlerinin OKS ile ilişkisi araştırılmıştır. TDŞ grubunda BDNF rs6265 polimorfizminin A/A varyantına sahip hasta bulunmadığından, OKS yalnızca A alel taşıyıcılığı açısından değerlendirilmiştir. SLC6A4 rs25531 polimorfizminin A/G (n=4) ve G/G (n=0) varyantlarına sahip hasta sayısının azlığı nedeniyle de bu polimorfizme ilişkin analizler yalnızca alel uzunlukları dikkate alınarak yapılmıştır.

Araştırılan genetik polimorfizmler, OKS'leri olan ve olmayan TDŞ hastaları arasında benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Polimorfizmler arasında OKS varlığı ve şiddeti açısından da anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6.6: BDNF geni rs6265 polimorfizminde A alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		A aleli (+)	A aleli (-)	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	13 (28)	34 (72)	$X^2 = 0.101$[a]
OKS (-)	n (%)	6 (32)	13 (68)	$p = 0.750$
YB-OKÖ Toplam	Ort. (SS)	12.6 (11.6)	12.8 (10.4)	$t(64) = 0.071$[b] $p = 0.943$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Ki-kare testi, [b] Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 6.7: COMT geni rs4680 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		G/G	G/A	A/A	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	17 (36)	21 (45)	9 (19)	X^2 = 1.482[a]
OKS (-)	n (%)	4 (21)	10 (53)	5 (26)	p = 0.477
YB-OKÖ Toplam	Ort. (SS)	12.5 (9.6)	13.1 (11.0)	12.1 (11.0)	$F(2)$ = 0.046[b] p = 0.956

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Ki-kare testi, [b] Tek yönlü varyans analizi

Tablo 6.8: COMT geni rs4680 polimorfizminde G alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		G aleli (+)	G aleli (-)	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	38 (81)	9 (19)	p = 0.523[a]
OKS (-)	n (%)	14 (74)	5 (26)	
YB-OKÖ Toplam	Ort. (SS)	12.9 (10.4)	12.1 (12.0)	$t(64)$ = -0.230[b] p = 0.819

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Fisher's Exact testi, [b] Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 6.9: SLC6A4 geni rs25531 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		L/L	L/S	S/S	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	7 (19)	21 (57)	9 (24)	X^2 = 1.235[a]
OKS (-)	n (%)	3 (16)	11 (58)	5 (26)	p = 0.539
YB-OKÖ Toplam	Ort. (SS)	11.6 (9.0)	11.6 (11.3)	12.1 (11.0)	$F(2)$ = 0.645[b] p = 0.528

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Ki-kare testi, [b] Tek yönlü varyans analizi

OKS belirti türlerine göre polimorfizmler incelendiğinde ise COMT geni rs4680 polimorfizmi için G alel taşıyıcılığına göre simetri obsesyonu varlığı Fisher's Exact testi ile değerlendirilmiş ve G alel taşıyıcılarında, G alelini taşımayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (p=0.013). G/G genotipine sahip hastalarda ise diğer genotiplere sahip hastalara göre saldırganlık obsesyonu (X^2=4.827, p=0.028) anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Diğer OKS türleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 6.10: SLC6A4 geni rs25531 polimorfizminde L alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		L aleli (+)	L aleli (-)	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	28 (60)	19 (40)	$X^2 = 1.164^a$
OKS (-)	n (%)	14 (74)	5 (26)	$p = 0.281$
YB-OKÖ	Ort. (SS)	11.6 (10.7)	14.7 (10.5)	$t(64) = 1.145^b$
Toplam				$p = 0.257$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Ki-kare testi, [b] Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 6.11: HTR2A geni rs6313 polimorfizm gruplarına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		T/T	T/C	C/C	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	10 (21)	25 (53)	12 (26)	$X^2 = 1517^a$
OKS (-)	n (%)	2 (11)	13 (68)	4 (21)	$p = 0.468$
YB-OKÖ	Ort. (SS)	17.3 (10.7)	11.0 (10.4)	13.6 (10.7)	$F(2) = 1.756^b$
Toplam					$p = 0.181$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Ki-kare testi, [b] Tek yönlü varyans analizi

Tablo 6.12: HTR2A geni rs6313 polimorfizminde T alel taşıyıcılığına göre OKS varlığı ve şiddetinin karşılaştırılması

		T aleli (+)	T aleli (-)	İstatistiksel Analiz
OKS (+)	n (%)	35 (74)	12 (26)	$p = 1.000^a$
OKS (-)	n (%)	15 (79)	4 (21)	
YB-OKÖ	Ort. (SS)	12.5 (10.7)	13.6 (10.7)	$t(64) = 0.358^B$
Toplam				$p = 0.722$

Ort: ortalama; SS: standart sapma
OKS: Obsesif-kompulsif semptom; YB-OKÖ: Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
[a] Fisher's Exact testi, [b] Bağımsız örneklem t-testi

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada şizofreni tanısı olan bireylerde tedavi direncinin OKS ve otistik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi ve TDŞ hastalarındaki OKS'nin COMT rs4680, BDNF rs6265, SLC6A4 5-HTTLPR, SLC6A4 rs25531 ve HTR2A rs6313 polimorfizmleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuç olarak TDŞ hastalarında OKS'nin daha fazla görüldüğü ve daha şiddetli seyrettiği, otistik özelliklerin daha belirgin olduğu ve OKS ile otistik özellikler arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Araştırılan polimorfizmler ve OKS varlığı/şiddeti arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Her iki gruptaki hastaların yaş, eğitim, medeni durum, çalışma durumu, sigara ve alkol kullanımı gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. TDŞ grubunu oluşturan katılımcıların TDGŞ hastalarına göre hastalık başlangıç yaşı daha erken, hastaneye yatış oranları daha yüksektir. Bu bulgular şizofrenide tedavi direncine ilişkin önceki çalışmalarla aynı doğrultudadır (196, 197). Kronik tıbbi hastalıklar TDŞ grubunda daha fazladır. İki grup arasında Raven Standart Progresif Matrisler Testi performansları açısından da fark bulunmamıştır. Bu test, genel bilişsel performansı ölçmek için kullanılan, hastalık semptomlarından etkilenmeyen ve sözel olmayan bir testtir (198).

PANSS ile değerlendirilen şizofreni semptom şiddeti ve tedavi yanıtını gösteren KGİ-ŞÖ puanları, hiçbir alt ölçekte iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Alanyazında şizofreni ve TDŞ'de OKS ve otistik özelliklere ilişkin araştırmalardan elde edilen farklı bulgular olmasına rağmen, bu çalışmaların çoğunda şizofreni semptom şiddetinin ve tedavi yanıtının gruplar arasında farklılık gösterdiği görülmektedir (8, 199). Aslında TDŞ grubunda semptom şiddetinin daha yüksek bulunması beklenmekteyken hastaların 2'si dışında tamamının klozapin kullanıyor oluşu ve bunların klozapine iyi yanıt vermiş olması bu sonuca ulaşılmasına neden olmuş olabilir. Ek olarak bu durum, TDŞ grubundaki hastaların ultra-dirençli şizofreni hastaları olmadığını da göstermektedir. Bu çalışmada her iki grubun PANSS ve ilgili tüm alt ölçek puanlarının farklılık göstermiyor olması, katılımcıların psikotik semptom şiddetlerindeki farklılıkların OKS ve OSB'nin klinik görünümü üzerindeki olası etkisini en aza indirmiştir.

Çalışmamızda İDÖ ile değerlendirilen içgörü düzeyleri TDŞ grubunda daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni hastalarında içgörünün tedavi uyumu, sosyal ve bilişsel işlevsellik ve suisidalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (200). Bu çalışmada TDŞ'de içgörünün daha yüksek bulunması, klozapinin benzersiz antipsikotik etkinliği ile ilişkili olabilir. Pallanti ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada hastaların 6 ay süre ile klozapin ile tedavi edilmesinin, artan içgörü düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (201).

Çalışmamızın primer sonlanım noktalarından biri olan OKS'nin gruplar arası karşılaştırmasında daha önceki literatür bulguları ile uyumlu olarak hem OKB tanısı, hem de OKS varlığı ve şiddeti TDŞ grubunda daha fazla bulunmuştur (133, 202). Bazı araştırmalar şizofrenide OKS'nin ortaya çıkmasının ya da şiddetlenmesinin İKA'ların serotonerjik antagonist etkileri ile eş zamanlı dopaminerjik blokaj ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (203). Örneklemimizdeki TDŞ hastalarının 2'si dışında tamamı klozapin tedavisi aldığından, OKS'nin klozapin ile mi yoksa tedavi direnci ile mi ilişkili olduğunu belirlemek güçtür. Örneklem büyüklüğü ve hastaların öznel bildirimlerine dayalı olması nedeniyle OKS ve klozapinin zamansal ilişkisini kesin bir şekilde belirlemek mümkün olmasa da klozapin tedavisine başlamadan önce OKS bulunduğunu belirten hastaların oranı (%57), klozapin tedavisine başlandıktan sonra OKS geliştiğini belirten hastaların oranından (%27) yüksek bulunmuştur. Bununla aynı doğrultuda, Bleakley ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada OKS'nin klozapin ile ilişkisi değerlendirilmiş, klozapin kullanan hastalarda klozapin tedavisi başlamadan önce OKS'si olanlar ve klozapin başlandıktan sonra OKS gelişenlerin oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (204). Poyurovsky ve ark. benzer sonuçlar elde ederek, şizofreni hastalarında OKS gelişiminin İKA'larla değil, altta yatan genetik yükün yarattığı bir yatkınlıkla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (150). Bu durum OKS'nin klozapinden çok tedavi direncine içkin bir semptom kümesi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hem sözü edilen çalışmanın hem de bu çalışmanın kısıtlı bir örneklem büyüklüğüne sahip olması nedeniyle daha kapsamlı prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

OSB tanısında kullanılan altın standart bir yöntem bulunmamaktadır (205). Bu nedenle çalışmamızda toplumsal iletişim ve etkileşim gibi sosyal bilişsel semptomlarla kısıtlı ve yineleyici davranışlar gibi davranışsal semptomlar farklı ölçeklerle değerlendirilmiş, bunların yanında yapılandırılmış ve yarı yapılandırılmış klinik görüşmeler kullanılmıştır. DASI, klinisyen tarafından hasta ve bilgilendirici ile görüşülerek uygulanan yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. TEDÖ-R-TV ve PAUSS da klinisyen tarafından hem hasta hem hasta yakını ile görüşülerek, klinik gözleme de dayanılarak doldurulmaktadır. OSA hastanın öz bildirimine dayanır. GZOT ise sosyal bilişsel işlevler hakkında bilgi veren nesnel bir yöntem olarak uygulanmıştır. Bu şekilde otizmin azalmış zihin kuramı becerileri, stereotipik düşünce ve davranış paterni, kısıtlı iletişim becerileri gibi farklı sosyal bilişsel ve davranışsal semptom kümelerinin daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi sağlanmıştır. Bu yaklaşımın özellikle bilişsel sorunları ya da belirgin psikotik belirtileri olan ve içgörüsü zayıf hastaların otistik özelliklerinin gözden kaçmaması açısından yararlı olabileceği düşünülmüştür. Beklenenin aksine özellikle bir sosyal bilişsel alan olan zihin kuramı becerisini değerlendirmek üzere

kullanılan GZOT performansları açısından iki grup benzerdir. Nakata ve ark.'nın çalışmasında ise TDŞ hastaları zihin teorisi ile değerlendirilen sosyal biliş alanında TDGŞ grubuna göre daha kötü performans sergilemiş ve bu performans OSB grubundaki katılımcılarla benzer düzeyde bulunmuştur (168). Sosyal bilişsel performans ile hastalık şiddeti paralel seyredebilmektedir (206). Dolayısıyla bu çalışmada her iki hasta grubunun sosyal bilişsel performansları tıpkı hastalık şiddeti gibi benzer bulunmuştur.

Bir spektrum olarak ele alındığında sosyal becerilerde azalma, dikkati kaydırabilme güçlüğü, ayrıntılara odaklanmada zorluk, iletişim becerilerinde eksiklik ve hayal gücü ile soyutlama becerilerinin yetersizliği OSB'na sahip bireylerde farklı düzeylerde görülebilen diğer otistik özelliklerdir (159). OSA ile değerlendirilen otistik özelliklerin şiddeti TDŞ grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Otistik davranış paternini kapsamlı bir şekilde değerlendiren TEDÖ ve alt ölçeklerinde ise farklı alt alanlardan farklı bulgular elde edilmiştir. Kompulsif davranışlar ve törensel davranışlar, aynılık davranışları ve tekdüze davranış paterni, sınırlı ilgi alanlarına sahip olmak gibi özellikler ve toplam TEDÖ puanları TDŞ grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bunların aksine stereotipik davranışlar ve kendine zarar verme davranışlarının sıklığı düşük olup her iki grupta benzerdir.

TDŞ grubunda katılımcıların %71'i erkek, %29'u kadındır. Önceki çalışmalarda nörogelişimsel bozuklukların erkek cinsiyette daha fazla görüldüğüne yönelik tutarlı bulgular edinilmiş bulup, erkek baskınlığına ilişkin farklı teoriler ortaya atılmıştır. Bazı yazarlar, erkeklerin hem X hem de Y kromozomuna sahip olmasının, artan genetik çeşitlilik nedeniyle nörogelişimsel bozukluk riskini artırdığını öne sürmüştür (207). Bazı araştırmalar testosteronun nörogelişimsel bozukluk riskini artırıcı, östrojenin ise koruyucu etkisinden söz etmektedir (208). Baron-Cohen tarafından geliştirilen "aşırı erkek beyni" teorisi ise, otistik kişilerin empatiye kıyasla sistemleştirme becerilerinin daha iyi olduğunu ve bunun androjen maruziyeti ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (209). TDŞ grubunda hastalık başlangıç yaşının daha erken olması, OSB özelliklerinin daha fazla olması ve katılımcılarının %71'inin erkek olması, nörogelişimsel bozuklukların erkeklerde daha fazla görüldüğüne ilişkin literatür bulguları ile aynı doğrultuda olup, TDGŞ'den farklı olarak TDŞ'nin klinik görünümünün yanında epidemiyolojik özelliklerinin de OSB ile benzerliğine dikkati çekmektedir (207, 210).

Araştırmamızın güçlü yanlarından biri oldukça örtüşen bir klinik görünüme sahip bazı OSB hastalarının yanlış TDŞ tanısı alma olasılıklarının DASI ile en aza indirgenmiş olmasıdır. Daha önceki çalışmalarda bu ayrımın yapılmamış olması ya da yalnızca DSM-5 kriterlerinin ölçüt olarak ele alınması, gerçekte yalnızca psikotik belirtileri de olan OSB tanılı hastaların TDŞ olarak yanlış tanı almasına neden olarak bulguların güvenilirliğini sınırlamaktadır (168).

DASI, OSB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olmasını dikkate alarak geliştirilen, hem güncel hem de erken çocukluk dönemindeki belirtileri oldukça detaylı bir şekilde değerlendiren yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşmedir. Hem hasta hem hasta yakını ile görüşülerek değerlendirme yapılmasının yanında klinisyen gözleminin de tanı için önemli olması güvenilirliğini ve bulguların doğruluğunu artırmaktadır. DASI ile değerlendirilen OSB tanısına göre TDŞ grubunda OSB tanısı alanların oranı, TDGŞ grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır.

Özetle, bu çalışmada elde edilen bulgular TDŞ grubunda OKS ve OSB'nin TDGŞ grubuna göre daha fazla olduğuna dair hipotezlerimizi doğrulamaktadır.

Hem klinik gözlemlerimiz hem de literatür bulguları OKS'nin TDŞ hastalarında daha fazla gözlendiğini, daha şiddetli seyrettiğini ve bunun tedavi rejimini, hastaların tedaviye uyumunu, depresyon, anksiyete, suisidalite gibi ek psikiyatrik problemlerin varlığını etkilediğini göstermektedir (148). Bu nedenle araştırmamızın ikinci aşamasında yalnız TDŞ grubundaki hastalar değerlendirilerek, OSB'nin OKS'yi ne derece yordadığı değerlendirilmiştir. Ek olarak alanyazında tedavi direnci ile en çok ilişkili olduğu bildirilen BDNF, COMT, SLC6A4 ve HTR2A genlerine ait bazı polimorfizmlerin OKB ek tanısı ve OKS şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla TDŞ'de OKS şiddetinin otistik özelliklerle ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Klinik gözlemimiz OKS şiddetinin, otistik özellikleri daha fazla olan hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir. Bu gözleme yönelik olarak yapılan korelasyon analizlerinde TEDÖ toplam puanları ile stereotipik davranışlar, kompulsif davranışlar, törensel davranışlar ve tekdüzelik davranışları alt ölçek puanları hem obsesyon hem de kompulsiyon şiddeti ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Sınırlı ilgi alanları alt ölçek puanları ise yalnızca obsesyon şiddeti ile pozitif ilişkilidir. OSA puanları da OKS şiddeti ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. GZOT puanlarının OKS şiddeti ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Bulgular, özellikle stereotipik ve törensel davranışları fazla olan, basit değişikliklere tolerans göstermekte daha fazla güçlük yaşayan ve tuhaf ve sınırlı ilgi alanları daha belirgin olan hastalarda OKS şiddetinin daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Otistik kişilik özellikleri daha fazla olan hastaların da daha şiddetli OKS'lere sahip olduğu görülmektedir.

Çoklu doğrusal regresyon analizine göre, TDŞ hastalarında OSA ile değerlendirilen otistik kişilik özelliklerinin OKS'yi yordadığı görülmüştür. OSA, herhangi bir erişkinin çeşitli otistik özellikleri ne düzeyde gösterdiğini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu anket, özellikle mental retardasyonu olmayan ve daha yüksek işlevsellik gösteren geniş otizm fenotipine sahip bireylerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Otizmin temel belirtilerine dayalı olarak

geliştirilmiştir. Baron-Cohen ve ark. yüksek işlevsellik gösteren OSB'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında, fen bilimleriyle ilgilenen bilim insanlarıyla sosyal bilimler alanındaki bilim insanları arasında, bilim insanı olanlar ve olmayanlar arasında ve her iki cinsiyet arasında OSA puanlarının anlamlı farklılık gösterdiğini ve geniş otizm fenotipine sahip bireyleri ayırt etmede bu ölçeğin faydalı olduğunu bildirmişlerdir (211). Çalışmamızda da TDŞ grubunda OKS şiddetini yordayan tek OSB ölçeği OSA olmuştur.

Hastaların DASI ile değerlendirilen OSB tanısının olup olmaması ise OKS için yordayıcı olarak değerlendirilmemiştir. Nitekim çalışmamızda OSB tanısının varlığı, eş tanı ya da yanlış tanı sorunlarını ayırt etmek ve bulgularımızın güvenilirliğini artırmak için kullanılmıştır.

Bu çalışmanın güçlü yanlarından biri altın standart bir tanı yöntemi bulunmayan OSB'nin farklı ölçeklerle klinisyen, hasta, hasta yakını ve objektif bilişsel testler kullanılarak değerlendirilmiş olmasıdır. Böylece daha önceki çalışmalarda sıklıkla bir karıştırıcı faktör olan OSB'nin, TDŞ ile ayırıcı tanısı göz önünde bulundurulmuştur. 136 kişiden oluşan örneklem büyüklüğü her ne kadar sınırlı gibi görünse de, daha önce sözü edilen ilgili çalışmaların birçoğu 100 kişiden daha az katılımcı ile yürütülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmanın tedavi direnci ile ilişkili OKS'yi inceleyen araştırmalara göre kısmen daha büyük bir örnekleme sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda araştırılan BDNF geni rs6265 polimorfizmi için G/G ve G/A genotipleri arasında OKS şiddeti açısından bir farklılık bulunmamıştır. Hashim ve ark.'nın yaptığı ve 320 şizofreni hastasından oluşan bir çalışmada BDNF rs6265 polimorfizminin G/A ve A/A varyantlarına sahip şizofreni hastalarında OKS'nin anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğü ve daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (175). Bizim araştırmamızda A/A genotipine sahip hiçbir hasta bulunmadığından analizlere dahil edilememiş, diğer iki genotip grubunun ise OKS ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Elde edilen farklı sonuçların, sözü edilen çalışmada farklı etnik kökene sahip ve daha geniş bir örneklemin bulunması ve katılımcılarda tedaviye dirençli olma koşulunun aranmamış olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

COMT geni rs4680 geninin farklı genotip gruplarına sahip hastalar ile G aleli taşıyan ve taşımayan hastalar, OKS varlığı ve semptom şiddeti açısından benzer bulunmuştur. Üç farklı COMT rs4680 genotipi arasında simetri obsesyonlarının varlığı açısından ise anlamlı farklılık saptanmıştır. Ek olarak, COMT geni rs4680 polimorfizminin G/G varyantına sahip şizofreni hastalarında saldırganlık obsesyonlarına daha sık rastlanılmıştır. Literatürde COMT geninin TDŞ ve OKS ile ilişkisine dair tutarsız bulgular mevcuttur (13, 212). Bunun yanında bazı çalışmalar, farklı OKS alt gruplarının farklı nörobiyolojik mekanizmaları olabileceğini öne

sürmektedir. Bu hipoteze ilişkin bir çalışmada kontrol, temizlik/bulaş, simetri ve biriktirme olmak üzere obsesyonların 4 ana grupta değerlendirilmesi gerektiğini bildirilmiştir. COMT rs4680 polimorfizmi ile bu semptom gruplarının ilişkisinin değerlendirildiği araştırmada yazarlar A/A genotipine sahip hastaların simetri ve sıralama obsesyonları arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (213). Bir başka çalışmada DRD4 geninin ekzon 3 bölgesindeki ardışık tekrar sayısı ile simetri obsesyonları arasında bir ilişki bulunmuş, simetri semptomlarının genetik etiyolojisi daha belirgin bir OKS grubunu temsil ediyor olabileceği öne sürülmüştür (214). Bazı yazarlar ise farklı çalışmalardan elde edilen bu bulguyu, belirli dopaminerjik genlerdeki varyasyonların simetri ve düzen gibi normatif davranışların sergilenmesine yatkınlık yaratabileceği şeklinde yorumlamışlardır (215). Bununla birlikte simetri ve biriktirme semptomları yaşam boyu Tourette sendromu, dopamin antagonistleri ile tedavi edilebilen tik bozuklukları ve obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu öyküsü ile de ilişkilendirilmiştir. Öyle ki sözü edilen psikiyatrik bozuklukların tamamı dopaminerjik belirtileri düşündürmektedir.

Şizofreni ve OKB'nin her ikisinde de rolü olan ve bu iki bozukluğun sık birlikteliğini açıklayabilecek en olası mekanizmalardan biri serotonerjik nörotransmisyondaki anormalliklerdir. SLC6A4 ve HTR2A, her iki bozukluk için risk faktörü olarak bildirilmiş aday genlerden ikisidir (111, 176, 216). Ayrıca sıklıkla TDŞ hastalarındaki OKS'lerle ilişkilendirilen klozapin bir 5HT2A reseptör antagonistidir (117). Çalışmamızda HTR2A rs6313 polimorfizmi ile SLC6A4 genine ait hem rs25531 hem de 5-HTTLPR polimorfizmi incelenmiş; ancak polimorfizmler ve OKS arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Sözü edilen yönleriyle bu çalışmanın önemli klinik çıkarımları bulunmaktadır. Öncelikle şizofrenide OKS ve otistik özelliklerin tedavi direnci ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla TDŞ hastalarında OSB ve OKB tanı ve ayırıcı tanısının sağaltımda ele alınması önemlidir. Bunun yanında TDŞ hastalarında otistik kişilik özelliklerinin OKS gelişimini yordadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada araştırılan COMT rs4680, BDNF rs6265, SLC6A4 rs25531 ve 5-HTTLPR ile HTR2A 6313 polimorfizmleri ve OKS varlığı/şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu polimorfizmlerin örneklemimizdeki frekans dağılımlarının, sağlıklı popülasyonuna ve majör depresif bozukluk gibi diğer psikiyatrik bozukluklara sahip hasta gruplarına göre farklılık göstermesine rağmen (195, 217-219) OKS ile anlamlı bir ilişki bulunamaması örneklem büyüklüğünün sınırlılığı, farklı çalışmaların farklı etnik gruplarda yürütülmesi, bazı çalışmalarda tek bir SNP'nin etkisindense farklı SNP'lerin etkileşiminin ve kümülatif risk skorlarının dikkate alınması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak

farklı çalışmalarda katılımcıların dahil edilmesinde farklı TDŞ kriterlerinin kullanılmasının da sonuçların farklılığı ile ilgili önemli bir etken olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın güçlü yanları arasında altın standart bir tanı yöntemi bulunmayan OSB'nin farklı ölçeklerle ve farklı yönleri dikkate alınarak değerlendirilmiş olması sayılabilir. Katılımcılar arasında ultra-dirençli şizofreni tanılı hasta bulunmaması, bu hastaların farklı klinik ve genetik özelliklere sahip olabilmesi nedeniyle bulguların doğruluğunu sınırlayabileceğinden araştırmanın güçlü bir yanı olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. OKS gelişiminde klozapinin etkisine ilişkin analizlerin yapılamamamış olması daha fazla prospektif araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Özellikle DASI'deki sorulara verilen yanıtların hasta ve yakınlarının geçmişe yönelik hatırlama performanslarından etkilenmesi ise OSB tanılı katılımcıların sayısının doğru belirlenmesini güçleştirmiştir. Güncel araştırmalarda sıklıkla TDŞ ve OKS ile ilişkili olduğu bildirilen glutamaterjik genlerin genetik analizlere dâhil edilmemiş olması ve genetik analiz yapılan örneklemin sınırlılığı da genetik bulgular açısından önemli bir sınırlılık olarak sayılabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şizofrenide tedavi direncinin otistik özelliklerle ve OKS ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tedaviye dirençli şizofrenide OKS daha fazladır. Bu belirtiler özellikle otistik kişilik özellikleri ile ilişkili bulunmuştur. Zihin kuramı becerileri gibi sosyal bilişsel alanlardaki performansın ise OKS ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

TDŞ hastalarında gözlenen OKS, tedavi direnci ile ya da klozapin kullanımı ile ilişkili olabilir.

TDŞ hastalarında gözlenen OKS ile COMT rs4680, BDNF rs6265, SLC6A4 promoter bölge polimorfizmi ve HTR2A rs6313 polimorfizmleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Şizofrenide tedavi direnci ile OKS ilişkisini daha net bir şekilde aydınlatmak için klozapin tedavisinin OKS başlangıcı ile ilişkisinin de detaylı bir şekilde değerlendirilebildiği daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha geniş örneklemlerle yürütülecek sonraki çalışmaların özellikle güncel çalışmalarda daha fazla tutarlı bulgular sağlayan GRIN2B ve SLC1A1 gibi glutamaterjik sistem genlerine ilişkin polimorfizmlere odaklanması, bu bozukluklar arasındaki ilişkiye dair önemli bilgiler sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
2. Nucifora FC, Jr., Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. Neurobiol Dis. 2019;131:104257.
3. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2016;39(2):239-65.
4. Lindenmayer J, Khan A. Assessment of therapy-resistant schizophrenia. Therapy-resistant schizophrenia. 26: Karger Publishers; 2010. p. 9-32.
5. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KA, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 2014;37(3):257-67.
6. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(3):327-37.
7. Devi S, Rao NP, Badamath S, Chandrashekhar CR, Janardhan Reddy YC. Prevalence and clinical correlates of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. Compr Psychiatry. 2015;56:141-8.
8. Tezenas du Montcel C, Pelissolo A, Schürhoff F, Pignon B. Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: an Up-To-Date Review of Literature. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(8):64.
9. Kim DD, Barr AM, Lu C, Stewart SE, White RF, Honer WG, et al. Clozapine-Associated Obsessive-Compulsive Symptoms and Their Management: A Systematic Review and Analysis of 107 Reported Cases. Psychother Psychosom. 2020;89(3):151-60.
10. Fernandez-Egea E, Worbe Y, Bernardo M, Robbins TW. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. Psychol Med. 2018;48(16):2668-75.
11. Besnard J, Ruda GF, Setola V, Abecassis K, Rodriguiz RM, Huang XP, et al. Automated design of ligands to polypharmacological profiles. Nature. 2012;492(7428):215-20.
12. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. Neurobiol Aging. 2006;27(12):1834-7.
13. Zinkstok J, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, de Haan L, Yusuf MA, Baas F, et al. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. Psychiatry Res. 2008;157(1-3):1-8.
14. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. Schizophr Res. 1998;32(2):93-9.
15. Ghanbarzehi A, Sepehrinezhad A, Hashemi N, Karimi M, Shahbazi A. Disclosing common biological signatures and predicting new therapeutic targets in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder by integrated bioinformatics analysis. BMC Psychiatry. 2023;23(1):40.
16. Cai J, Zhang W, Yi Z, Lu W, Wu Z, Chen J, et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. Psychopharmacology (Berl). 2013;230(1):49-55.
17. Dell'Osso L, Carpita B, Cremone IM, Gesi C, D'Ermo A, De Iorio G, et al. Autism spectrum in patients with schizophrenia: correlations with real-life functioning, resilience, and coping styles. CNS Spectr. 2021:1-11.
18. Bhandari R, Paliwal JK, Kuhad A. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. Adv Neurobiol. 2020;24:97-141.

19. Cadman T, Spain D, Johnston P, Russell A, Mataix-Cols D, Craig M, et al. Obsessive-Compulsive Disorder in Adults with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: What Does Self-Report with the OCI-R Tell Us? Autism Res. 2015;8(5):477-85.
20. Dean L. Schizophrenia. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
21. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues in clinical neuroscience. 2022.
22. Hoenig J. The Concept of Schizophrenia Kraepelin–Bleuler–Schneider. The British Journal of Psychiatry. 1983;142(6):547-56.
23. Peralta V, Cuesta MJ. Eugen Bleuler and the schizophrenias: 100 years after. Schizophrenia bulletin. 2011;37(6):1118-20.
24. Elmose M. A conceptual framework for understanding characteristics of self-awareness associated with autism spectrum disorder. Scandinavian Journal of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology. 2016;4(3):109-14.
25. Schneider K. Clinical psychopathology: Grune & Stratton; 1959.
26. Leonhard K. Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology: Springer Science & Business Media; 1999.
27. Rado S. Theory and therapy: The theory of schizotypal organization and its application to the treatment of decompensated schizotypal behavior. The outpatient treatment of schizophrenia. 1960:87-101.
28. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. Schizophrenia: Routledge; 2017. p. 21-46.
29. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? British medical journal. 1980;280(6207):66.
30. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
31. Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Bahn S. Blood test for schizophrenia. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2012;262:79-83.
32. Bell CC. DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders. Jama. 1994;272(10):828-9.
33. Maier W, Philipp M, Zaudig M. Comparison of the ICD-10-classification with the ICD-9-and the DSM-III-classification of mental disorders. Pharmacopsychiatry. 1990;23(S 4):183-7.
34. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. Schizophr Res. 1997;28(2-3):111-25.
35. Murray RM, Van Os J. Predictors of outcome in schizophrenia. Journal of clinical psychopharmacology. 1998;18(2):2S-4S.
36. Angermeyer MC, Kühn L, Goldstein JM. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. Schizophrenia Bulletin. 1990;16(2):293-307.
37. Jablensky A, Johnson R, Bunney W, Cruz M, Durkin M, Familusi J, et al. Neurological, psychiatric, and developmental disorders; meeting the challenge in the developing world: National Academy Press; 2001.
38. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. Genes (Basel). 2021;12(12).
39. McDonald C, Murphy KC. The new genetics of schizophrenia. Psychiatric Clinics. 2003;26(1):41-63.
40. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Archives of general psychiatry. 2003;60(12):1187-92.
41. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. Psychiatric genetics. 2020;30(1):1-9.

42. Sun J, Jia P, Fanous AH, van den Oord E, Chen X, Riley BP, et al. Schizophrenia gene networks and pathways and their applications for novel candidate gene selection. PloS one. 2010;5(6):e11351.
43. Sriretnakumar V, Zai CC, Wasim S, Barsanti-Innes B, Kennedy JL, So J. Copy number variant syndromes are frequent in schizophrenia: progressing towards a CNV-schizophrenia model. Schizophrenia research. 2019;209:171-8.
44. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. science. 2008;320(5875):539-43.
45. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. Nature. 2009;460(7256):744-7.
46. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nat Genet. 2011;43(10):969-76.
47. Bulik-Sullivan BK, Loh P-R, Finucane HK, Ripke S, Yang J. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. Nat Genet. 2015;47(3):291-5.
48. Al-Diwani AA, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? Immunology. 2017;152(3):388-401.
49. Toulopoulou T, Zhang X, Cherny S, Dickinson D, Berman KF, Straub RE, et al. Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. Brain. 2019;142(2):471-85.
50. Zhang J-P, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn RS, et al. Schizophrenia polygenic risk score as a predictor of antipsychotic efficacy in first-episode psychosis. American Journal of Psychiatry. 2019;176(1):21-8.
51. Chang X, Lima LA, Liu Y, Li J, Li Q, Sleiman PMA, et al. Common and Rare Genetic Risk Factors Converge in Protein Interaction Networks Underlying Schizophrenia. Front Genet. 2018;9:434.
52. Hultman CM, Sparén P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. Bmj. 1999;318(7181):421-6.
53. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry. 2010;167(3):261-80.
54. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020;7(5):399-410.
55. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry. 2002;159(9):1528-33.
56. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J, Yale S, et al. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. Am J Med Genet. 2002;114(3):299-303.
57. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. Schizophr Bull. 2012;38(4):661-71.
58. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. Schizophr Bull. 2013;39(4):740-7.
59. Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwiecinski R. Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. Br J Psychiatry. 2001;179:346-50.
60. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(10):100.
61. Stilo SA, Gayer-Anderson C, Beards S, Hubbard K, Onyejiaka A, Keraite A, et al. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. Psychol Med. 2017;47(5):913-24.

62. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. Am J Psychiatry. 2005;162(1):12-24.
63. Harrison G, Glazebrook C, Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, et al. Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. Psychol Med. 1997;27(4):799-806.
64. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. Schizophr Bull. 2010;36(4):655-64.
65. Pedersen CB, Mortensen PB. Are the cause (s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? American journal of epidemiology. 2006;163(11):971-8.
66. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, et al. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. JAMA psychiatry. 2018;75(1):36-46.
67. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. The British Journal of Psychiatry. 2007;190(6):515-20.
68. Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, et al. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2015;49(2):106-17.
69. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. Bmj. 2002;325(7374):1199.
70. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. American journal of epidemiology. 2002;156(4):319-27.
71. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. The British Journal of Psychiatry. 1987;151(2):145-51.
72. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long-term course. Archives of general psychiatry. 1991;48(11):978-86.
73. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. Archives of general psychiatry. 1994;51(6):469-76.
74. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull. 2000;26(1):119-36.
75. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. Jama. 1990;264(19):2511-8.
76. Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia. The British Journal of Psychiatry. 1998;172(S33):90-2.
77. Häfner H, Maurer K, Löffler W, der Heiden Wa, Hambrecht M, Schultze-Lutter F. Modeling the early course of schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2003;29(2):325-40.
78. Maurer K, Bentz C, Löffler W, Häfner H. Psychiatric handicap--precursor or social sequelae of schizophrenia? Gesundheitswesen (Bundesverband der Arzte des Offentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)). 1996;58(1 Suppl):79-85.
79. Häfner H, an der Heiden W. Course and Outcome of Schizophrenia. Schizophrenia2003. p. 101-41.
80. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19(2):287-302.
81. Greden JF, Tandon RE. Negative schizophrenic symptoms: Pathophysiology and clinical implications: American Psychiatric Association; 1991.

82. Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. Br J Psychiatry. 2002;181:271-5.
83. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. Annu Rev Med. 2013;64:393-406.
84. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(6):553-64.
85. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules. 2018;23(8).
86. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. Adv Pharmacol. 2018;82:137-62.
87. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 8:14-7; discussion 8-9.
88. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(9):789-96.
89. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. J Clin Psychiatry. 2021;82(5).
90. Rajkumar RP, Reddy YC, Kandavel T. Clinical profile of "schizo-obsessive" disorder: a comparative study. Compr Psychiatry. 2008;49(3):262-8.
91. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(4):551-61.
92. Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(4):563-5.
93. Barnes TR, McEvedy CJ, Nelson HE. Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. Br J Psychiatry Suppl. 1996(31):31-40.
94. Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ, Puthiryackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010;4(1):49-55.
95. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56.
96. Medić A, Herceg D, Herceg M. Treatment of Resistant and Ultra Resistant Schizophrenia. Psychiatr Danub. 2021;33(Suppl 4):1099-105.
97. De Luca V, Souza RP, Panariello F, Meltzer HY. Genetic studies in treatment-resistant schizophrenia. Therapy-resistant schizophrenia. 26: Karger Publishers; 2010. p. 52-62.
98. Yu YW-Y, Tsai S-J, Lin C-H, Hsu C-P, Yang K-H, Hong C-J. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. Neuroreport. 1999;10(6):1231-3.
99. Arranz M, Collier D, Munro J, Sham P, Kirova G, Sodhi M, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. Neuroscience letters. 1996;217(2-3):177-8.
100. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2003;120(1):35-9.
101. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu I-G, Chung Y-C, Crespo-Facorro B, et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. American journal of psychiatry. 2015;172(7):617-29.
102. Hotta Y, Ohnuma T, Hanzawa R, Shibata N, Maeshima H, Baba H, et al. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2011;35(2):636-9.

103. Jia P, Jayathilake K, Zhao Z, Meltzer HY. Association of FAS, a TNF-α receptor gene, with treatment resistant schizophrenia. 2011.
104. Ota VK, Spíndola LN, Gadelha A, dos Santos Filho AF, Santoro ML, Christofolini DM, et al. DRD1 rs4532 polymorphism: a potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs. Schizophrenia research. 2012;142(1-3):206-8.
105. Bilic P, Jukic V, Vilibic M, Savic A, Bozina N. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. Gene. 2014;543(1):125-32.
106. Zhang J-P, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. Schizophrenia research. 2013;146(1-3):285-8.
107. [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/.
108. Maier W, Minges J, Eckstein N, Brodski C, Albus M, Lerer B, et al. Genetic relationship between dopamine transporter gene and schizophrenia: linkage and association. Schizophr Res. 1996;20(1-2):175-80.
109. Massoud S, Salmanian M, Tabibian M, Ghamari R, Tavabe Ghavami TS, Alizadeh F. The contribution of the 5-hydroxytryptamine receptor 2 A gene polymorphisms rs6311 and rs6313 to Schizophrenia in Iran. Molecular biology reports. 2023;50(3):2633-9.
110. Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, Arnold PD. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. Neurosci Biobehav Rev. 2017;80:372-81.
111. Li W, Yang Y, Lin J, Wang S, Zhao J, Yang G, et al. Association of serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms with schizophrenia susceptibility and symptoms in a Chinese-Han population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;44:290-5.
112. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? Schizophr Bull. 2007;33(3):635-41.
113. Naheed M, Green B. Focus on clozapine. Curr Med Res Opin. 2001;17(3):223-9.
114. Stille G, Lauener H, Eichenberger E. The pharmacology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepine (clozapine). Farmaco Prat. 1971;26(10):603-25.
115. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis. Lancet. 1975;2(7935):611.
116. Flanagan RJ. Side effects of clozapine and some other psychoactive drugs. Curr Drug Saf. 2008;3(2):115-22.
117. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(13):1923-35.
118. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. Am J Psychiatry. 2004;161(5):818-25.
119. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, et al. N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(23):13674-9.
120. Takano A, Suhara T, Kusumi I, Takahashi Y, Asai Y, Yasuno F, et al. Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(1):75-81.
121. Steele D, Dowben JS, Vance DE, Keltner NL. Biological perspectives. Antipsychotics and the "fast-off" theory. Perspect Psychiatr Care. 2011;47(3):160-2.
122. Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine. J Clin Psychiatry. 1994;55 Suppl B:47-52.
123. Seeman P. Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. Neuropsychopharmacology. 1992;7(4):261-84.

124. Ewald HL, Mors NP, Rosenberg R. [Dopamine D4-receptor variants, schizophrenia and clozapine therapy]. Ugeskr Laeger. 1996;158(25):3601-3.
125. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology. 2020;172:107704.
126. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. CNS Spectr. 2013;18(2):82-9.
127. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutterland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. Schizophr Bull. 2019;45(2):315-29.
128. Laven DL, Bednarczyk EM. CNS Assessment Using Functional Neuro-PET Imaging. Journal of Pharmacy Practice. 2001;14(4):308-31.
129. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Neuron. 2000;28(2):343-7.
130. Chacko RC, Corbin MA, Harper RG. Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2000;12(2):269-72.
131. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. Mol Psychiatry. 1997;2(5):403-6.
132. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. Pharmacol Ther. 2011;132(3):314-32.
133. Vellucci L, Ciccarelli M, Buonaguro EF, Fornaro M, D'Urso G, De Simone G, et al. The Neurobiological Underpinnings of Obsessive-Compulsive Symptoms in Psychosis, Translational Issues for Treatment-Resistant Schizophrenia. Biomolecules. 2023;13(8).
134. Berman I, Merson A, Viegner B, Losonczy MF, Pappas D, Green AI. Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. J Nerv Ment Dis. 1998;186(3):150-6.
135. Cheng Y-F, Chen VC-H, Yang Y-H, Chen K-J, Lee Y-C, Lu M-L. Risk of schizophrenia among people with obsessive-compulsive disorder: a nationwide population-based cohort study. Schizophrenia Research. 2019;209:58-63.
136. Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: insight into pathomechanisms facilitates treatment. Advances in medicine. 2014;2014.
137. Parkin K, Chen S, Biria M, Plaistow J, Beckwith H, Jarratt-Barnham I, et al. Clozapine-related obsessive–compulsive symptoms and their impact on wellbeing: a naturalistic longitudinal study. Psychological medicine. 2023;53(7):2936-45.
138. Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. Frontiers in pharmacology. 2013;4:99.
139. Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive-compulsive disorder in patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999;156(12):1998-2000.
140. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry. 1993;54(10):373-9.
141. Thomsen PH, Jensen J. Obsessive-compulsive disorder: admission patterns and diagnostic stability. A case-register study. Acta Psychiatr Scand. 1994;90(1):19-24.
142. Grillault Laroche D, Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. Psychiatry Res. 2016;246:119-28.

143. Schreiter S, Hasan A, Majic T, Wullschleger A, Schouler-Ocak M, Bermpohl F, et al. [Obsessive-Compulsive Symptoms in a Sample of Patients with Chronic Schizophrenia Under Clozapine Treatment]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2016;84(11):675-81.
144. Ghaemi SN, Zarate CA, Jr., Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: a retrospective chart review. Compr Psychiatry. 1995;36(4):267-70.
145. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? J Psychiatry Neurosci. 2005;30(3):187-93.
146. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis. Psychiatr Clin North Am. 1993;16(4):749-66.
147. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. Biol Psychiatry. 2000;47(4):296-304.
148. Baytunca B, Kalyoncu T, Ozel I, Erermiş S, Kayahan B, Öngur D. Early Onset Schizophrenia Associated With Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical Features and Correlates. Clin Neuropharmacol. 2017;40(6):243-5.
149. Lysaker PH, Bryson GJ, Marks KA, Greig TC, Bell MD. Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(4):449-53.
150. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, Koran LM, Weizman R, Tandon R, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. Comprehensive psychiatry. 2012;53(5):480-3.
151. Kwon JS, Joo YH, Nam HJ, Lim M, Cho EY, Jung MH, et al. Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(11):1233-41.
152. Ryu S, Oh S, Cho EY, Nam HJ, Yoo JH, Park T, et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011;156b(8):949-59.
153. Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. Genes, brain, and behavior. 2004;3(2):75-9.
154. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. Lancet. 1998;351(9118):1785-6.
155. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. Arch Neurol. 2007;64(7):945-50.
156. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(12):1366-76.
157. Anderson GM, Hoshino Y. Neurochemical Studies of Autism. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders2005. p. 453-72.
158. Paul R, Fahim D. Assessing Communication in Autism Spectrum Disorders. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition.
159. Valkanova V, Rhodes F, Allan CL. Diagnosis and management of autism in adults. Practitioner. 2013;257(1761):13-6, 2-3.
160. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. Br J Psychiatry. 1971;118(545):381-4.

161. Toal F, Bloemen OJ, Deeley Q, Tunstall N, Daly EM, Page L, et al. Psychosis and autism: magnetic resonance imaging study of brain anatomy. Br J Psychiatry. 2009;194(5):418-25.
162. Cheung C, Yu K, Fung G, Leung M, Wong C, Li Q, et al. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. PLoS One. 2010;5(8):e12233.
163. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. Mol Psychiatry. 2005;10(3):251-7.
164. Nibbio G, Barlati S, Calzavara-Pinton I, Necchini N, Invernizzi E, Dell'Ovo D, et al. Assessment and correlates of autistic symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders measured with the PANSS Autism Severity Score: A systematic review. Frontiers in Psychiatry. 2022;13.
165. Abu-Akel A, Wood SJ, Upthegrove R, Chisholm K, Lin A, Hansen PC, et al. Psychosocial functioning in the balance between autism and psychosis: evidence from three populations. Mol Psychiatry. 2022;27(7):2976-84.
166. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. Mol Autism. 2017;8:21.
167. Zheng Z, Zheng P, Zou X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Autism Res. 2018;11(8):1110-9.
168. Nakata Y, Kanahara N, Kimura A, Niitsu T, Komatsu H, Oda Y, et al. Autistic traits and cognitive profiles of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res Cogn. 2020;22:100186.
169. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier M-F, Douki S, Olié J-P, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. Clinical neuropharmacology. 2006;29(1):28-33.
170. de Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. Psychiatry research. 2013;210(2):387-95.
171. Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, et al. Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [18F] DOPA PET study. Neuropsychopharmacology. 2017;42(4):941-50.
172. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet. 2014;383(9920):896-910.
173. Frith U, Happé F. Autism spectrum disorder. Current biology. 2005;15(19):R786-R90.
174. Baribeau DA, Anagnostou E. A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature. Frontiers in psychiatry. 2013;4:175.
175. Hashim HM, Fawzy N, Fawzi MM, Karam RA. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and obsessive-compulsive symptoms in Egyptian schizophrenia patients. J Psychiatr Res. 2012;46(6):762-6.
176. Gomes CKF, Vieira-Fonseca T, Melo-Felippe FB, de Salles Andrade JB, Fontenelle LF, Kohlrausch FB. Association analysis of SLC6A4 and HTR2A genes with obsessive-compulsive disorder: Influence of the STin2 polymorphism. Compr Psychiatry. 2018;82:1-6.
177. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.
178. KOSTAKOĞLU A, BATUR S, TİRYAKİ A, GÖĞÜŞ A. Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin PANSS Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi. 1999;14.
179. Deste G, Barlati S, Gregorelli M, Lisoni J, Turrina C, Valsecchi P, et al. Looking through autistic features in schizophrenia using the PANSS Autism Severity Score (PAUSS). Psychiatry Res. 2018;270:764-8.
180. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. Schizophr Res. 1994;11(3):239-44.

181. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Nöropsikiyatri Arşivi. 2000;37(1):82-6.
182. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003(416):16-23.
183. Beşiroğlu L, Ağargün MY, Boysan M, Eryonucu B, Güleç M, Selvi Y. Obsesif-kompulsif belirtilerin değerlendirilmesi: Padua Envanteri'nin Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2005;16(3):179-89.
184. Mirenda P, Smith IM, Vaillancourt T, Georgiades S, Duku E, Szatmari P, et al. Validating the Repetitive Behavior Scale-revised in young children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2010;40(12):1521-30.
185. AYKAN S, KALAYCIOĞLU C. ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNDE OTİZM SPEKTRUM ANKETİ TÜRKÇE FORMUNUN GÜVENİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;22(3):430-9.
186. Raven JC, Court JH. Raven's progressive matrices and vocabulary scales: Oxford pyschologists Press Oxford; 1998.
187. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, Ankara. 2004.
188. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. J Child Psychol Psychiatry. 2001;42(2):241-51.
189. Yildirim EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden zihin okuma testi'nin Türkçe güvenirlik çalışması. Turk Psikiyatri Dergisi. 2011;22(3):177-86.
190. David AS. Insight and psychosis. Br J Psychiatry. 1990;156:798-808.
191. Young S. Diagnostic Autism Specftrum Interview 2020 [Available from: https://www.psychology-services.uk.com/autism.
192. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics. 1996;6(3):243-50.
193. Borroni B, Archetti S, Costanzi C, Grassi M, Ferrari M, Radeghieri A, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in Alzheimer's disease-related depression. Neurobiol Aging. 2009;30(9):1406-12.
194. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. Mol Psychiatry. 2006;11(3):224-6.
195. Demirbugen Oz M, Uckun Z, Yuce-Artun N, Baskak B, Ozdemir H, Kizil Ozel T, et al. The relationship between the serotonin 2A receptor gene–1438A/G and 102T/C polymorphisms and citalopram/sertraline-induced nausea in major depressed patients. 2018;33(5):e2673.
196. Leung CC, Gadelrab R, Ntephe CU, McGuire PK, Demjaha A. Clinical Course, Neurobiology and Therapeutic Approaches to Treatment Resistant Schizophrenia. Toward an Integrated View. Front Psychiatry. 2019;10:601.
197. Matrone M, Kotzalidis GD, Romano A, Bozzao A, Cuomo I, Valente F, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early- and adult-onset patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022;114:110493.
198. Langener AM, Kramer AW, van den Bos W, Huizenga HM. A shortened version of Raven's standard progressive matrices for children and adolescents. Br J Dev Psychol. 2022;40(1):35-45.
199. Rasmussen AR, Raballo A. Obsessive-compulsive symptoms in the schizophrenia-spectrum: current developments in psychopathology research. Curr Opin Psychiatry. 2023;36(3):166-71.

200. Tait L, Birchwood M, Trower P. Predicting engagement with services for psychosis: insight, symptoms and recovery style. Br J Psychiatry. 2003;182:123-8.
201. Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Effects of clozapine on awareness of illness and cognition in schizophrenia. Psychiatry Res. 1999;86(3):239-49.
202. Panov G, Panova P. Obsessive-compulsive symptoms in patient with schizophrenia: The influence of disorganized symptoms, duration of schizophrenia, and drug resistance. Front Psychiatry. 2023;14:1120974.
203. Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Youn T, Yang S-J, Hwang MY, et al. The 5-HT2 receptor profiles of antipsychotics in the pathogenesis of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Clinical neuropharmacology. 2009;32(4):224-6.
204. Bleakley S, Brown D, Taylor D. Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review. Ther Adv Psychopharmacol. 2011;1(6):181-8.
205. Kaufman NK. Rethinking "gold standards" and "best practices" in the assessment of autism. Appl Neuropsychol Child. 2022;11(3):529-40.
206. Valaparla VL, Nehra R, Mehta UM, Thirthalli J, Grover S. Social cognition of patients with schizophrenia across the phases of illness - A longitudinal study. Schizophrenia Research. 2017;190:150-9.
207. May T, Adesina I, McGillivray J, Rinehart NJ. Sex differences in neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol. 2019;32(4):622-6.
208. Schore AN. ALL OUR SONS: THE DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY AND NEUROENDOCRINOLOGY OF BOYS AT RISK. Infant Ment Health J. 2017;38(1):15-52.
209. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. Trends Cogn Sci. 2002;6(6):248-54.
210. Dan B. Sex differences in neurodevelopmental disorders. Dev Med Child Neurol. 2021;63(5):492.
211. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord. 2001;31(1):5-17.
212. Taylor S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016;171b(3):325-32.
213. Melo-Felippe FB, de Salles Andrade JB, Giori IG, Vieira-Fonseca T, Fontenelle LF, Kohlrausch FB. Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms in Specific Obsessive-Compulsive Disorder Patients' Subgroups. J Mol Neurosci. 2016;58(1):129-36.
214. Taj MJR, Viswanath B, Purushottam M, Kandavel T, Janardhan Reddy YC, Jain S. DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;41:18-23.
215. Mathis MA, Alvarenga P, Funaro G, Torresan RC, Moraes I, Torres AR, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. Braz J Psychiatry. 2011;33(4):390-9.
216. Gelernter J. SLC6A4 polymorphism, population genetics, and psychiatric traits. Human genetics. 2014;133(4):459-61.
217. Kocabaş NA, Karakaya AE, Cholerton S, Sardaş S. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic polymorphism in a Turkish population. Archives of toxicology. 2001;75(7):407-9.
218. Oz MD, Baskak B, Uckun Z, Artun NY, Ozdemir H, Ozel TK, et al. Association between serotonin 2A receptor (HTR2A), serotonin transporter (SLC6A4) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms and citalopram/sertraline induced sexual dysfunction in MDD patients. The pharmacogenomics journal. 2020;20(3):443-50.
219. Uckun Z, Baskak B, Ozdemir H, Ozel-Kizil ET, Devrimci Ozguven H, Suzen HSJTJPS. Association between the 5-HTTLPR polymorphism and response to citalopram in Turkish patients with major depressive disorder. 2016;13(2):145-58.

EKLER

Ek-1: Aydınlatılmış Onam Formu (TDŞ grubu için)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI: ŞİZOFRENİDE TEDAVİ DİRENCİNİN OTİSTİK ÖZELLİKLER VE OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLERLE İLİŞKİSİNİN GENETİK VARYASYONLAR ARACILIĞIYLA ARAŞTIRILMASI

Sayın gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları'nda gerçekleştirilen yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Şizofreni sanrılar, halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları gibi belirtilerle seyreden süreğen psikiyatrik bir bozukluktur. Tedaviye rağmen belirtilerinde düzelme olmayan hastaları tanımlamak için ise "tedaviye dirençli şizofreni" kavramı kullanılmaktadır. Otizm spektrum bozukluklarında görülen tekrarlayıcı düşünce ve eylemler ile obsesif-kompulsif bozuklukta görülen rahatsız edici düşünce ve davranışlar şizofrenide sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran şizofreni tanısı olan bireylerde tedavi direncinin otistik özellikler ve obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkisini araştırmaktır. Uygulanan anketler içerisinde Sosyodemografik Veri Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği, İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği, Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği, Erişkin Orizm Spektrum Anketi, Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi, Raven Standart Progresif Matrisler Testi ve Gözlerden Zihin Okuma Testi bulunmaktadır. Size uygulanan ölçek ve anketleri yanıtlamanız yaklaşık 2 saatinizi alacaktır. Ardından sizden genetik değerlendirme için bir defaya mahsus kan örneği alınacaktır. Bu işlem sizin için kesinlikle bir risk oluşturmamaktadır. Alınan kanların taşınması araştırmacı tarafından yapılacaktır.
Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

- ☐ Tarafımdan alınmış kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı tüm çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırıcı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırıcı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Araştırmamıza her gruptan 100'er katılımcı olmak üzere toplam 200 gönüllü katılacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz veya araştırmadan ayrılmayı talep ettiğiniz durumlarda herhangi bir olumsuz sonuçla karşılaşmanız söz konusu olmayıp kendinizle ilgili paylaştığınız bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Siz araştırmanın tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda yer alacaksınız.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Bu çalışmaya katılmanız karşılığında size bir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu çalışmaya katılma durumunuz rutin tedavinizi etkilemeyecek, sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve Sosyal Güvenlik Kurumu'na maddi külfet yüklenmeyecektir.

"Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve yeterli yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı.

Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim."

Katılımcının; Adı – soyadı:	**Araştırmacının; Adı-soyadı:**
Tarih:	**Tarih:**
İmza:	**İmza:**

Ek-2: Aydınlatılmış Onam Formu (TDGŞ grubu için)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI: ŞİZOFRENİDE TEDAVİ DİRENCİNİN OTİSTİK ÖZELLİKLER VE OBSESİF-KOMPULSİF BELİRTİLERLE İLİŞKİSİNİN GENETİK VARYASYONLAR ARACILIĞIYLA ARAŞTIRILMASI

Sayın gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları'nda gerçekleştirilen yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Şizofreni sanrılar, halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları gibi belirtilerle seyreden süreğen psikiyatrik bir bozukluktur. Tedaviye rağmen belirtilerinde düzelme olmayan hastaları tanımlamak için ise "tedaviye dirençli şizofreni" kavramı kullanılmaktadır. Otizm spektrum bozukluklarında görülen tekrarlayıcı düşünce ve eylemler ile obsesif-kompulsif bozuklukta görülen rahatsız edici düşünce ve davranışlar şizofrenide sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran şizofreni tanısı olan bireylerde tedavi direncinin otistik özellikler ve obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkisini araştırmaktır. Uygulanan anketler içerisinde Sosyodemografik Veri Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Klinik Global İzlenim-Şizofreni Ölçeği, İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği, Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği, Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği, Erişkin Orizm Spektrum Anketi, Tanısal Otizm Spektrum Görüşmesi, Raven Standart Progresif Matrisler Testi ve Gözlerden Zihin Okuma Testi bulunmaktadır. Size uygulanan ölçek ve anketleri yanıtlamanız yaklaşık 2 saatinizi alacaktır.

Araştırmamıza her gruptan 100'er katılımcı olmak üzere toplam 200 gönüllü katılacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz veya araştırmadan ayrılmayı talep ettiğiniz durumlarda herhangi bir olumsuz sonuçla karşılaşmanız söz konusu olmayıp kendinizle ilgili paylaştığınız bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Siz araştırmanın tedavi direnci geliştirmeyen şizofreni hasta grubunda yer alacaksınız.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Bu çalışmaya katılmanız karşılığında size bir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu çalışmaya katılma durumunuz rutin tedavinizi etkilemeyecek, sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve Sosyal Güvenlik Kurumu'na maddi külfet yüklenmeyecektir.

"Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve yeterli yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı.

Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim."

Katılımcının; Adı – soyadı:
Tarih:
İmza:

Araştırmacının; Adı-soyadı:
Tarih:
İmza:

Ek-3: Sosyodemografik Bilgi Formu

Tarih: Protokol no: Telefon:

Hastanın**;**

1. Adı-Soyadı:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

4. Medeni Durum:

5. Eğitim düzeyi:

6. Çalışma durumu:

7. Kiminle yaşadığı:

8. Sigara: Alkol: Madde:

9. Hastalık Başlangıç Yaşı:

10. Yatış sayısı:

11. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

(Varsa)……

……

…….

12. Kullanılan ilaçlar:

13. Kronik tıbbi hastalık:

Ek-4: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı arasıra etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasıra düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş **veya** çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör:çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılmaz olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör:kelime salatası veya mutizm).

P3. VARSANILAR:

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı sözkonusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar sıktır ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen süreklidir, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak

düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olmasıhastanın işlevselliğini bozmaktadır.
7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişmeler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.
4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.
5 ORTA/AĞIR: Hastada heran birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.
6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.
7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılmaz olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.
4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.
5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.
6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.
7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.
4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur, **veya** tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir **veya** kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.
6 AĞIR: Iyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.
7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

Iğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Iğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir **veya** sınırlıdır.
4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.
6 AĞIR: Işbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.
7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte **veya** diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):
N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:
Duygusal yanıttaki azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.
4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.
5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde "künttür".
6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.
7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya "heykel gibi" bir ifade içindedir.

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve arasıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.
4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.
5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.
6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.
7 ÇOK AĞIR: Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen

tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyle yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir **veya** kişisel olmayan, entellektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.
4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.
5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.
6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.
7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:
Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Sosyal aktivitelere arasıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.
4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır sözkonusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.
5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.
6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, arasıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendibaşına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.
7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:
Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlüktür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.
4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.
5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.
6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesneleri en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelerin işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.
7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:
Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyreder. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.
4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.
6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: "bilmiyorum", "söylemeye izinli değilim"). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.
7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim tektük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:
Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sığ düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.
4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.
6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.
7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):
G1. BEDENSEL KAYGI:
Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.
4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.
5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.
6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.
7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:
Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alıncak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla

ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.
4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.
6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregen ve öznel bir korku hissi vardır.
7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:
Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.
4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hakketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılamaz.
6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.
7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

G4. GERGİNLİK:
Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.
4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sinirli bir görünüm ortaya çıkmaktadır.
5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.
6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.
7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:
Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin

bildirdiği fiziksel belirtilerdir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik **veya** vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.
4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir **veya** kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.
5 ORTA/AĞIR: Arasıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir **veya** uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.
6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı **veya** uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.
7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler **veya** doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:
Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.
4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.
5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.
6. AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamayla ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.
7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum bir çok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:
Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabileceği üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.
4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.
5 ORTA/AĞIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır **veya** toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.
6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.
7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:
Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.
4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından "toplum dışı" veya "ciddi bir davranış sorunu olan kimse" şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.
6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir
7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:
Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.
4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayiptir.
5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, diş dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.
6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.
7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:
Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olunduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. Ilgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.
4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.
5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.
6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.
7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulunduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

G 11. DİKKAT AZALMASI:
Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Arasıra dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.
4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.
6 AĞIR: Iç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.
7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:
Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliktir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini **veya** hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlamada bozukluk vardır.
4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir **veya** varolan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrısal düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğununun farkında değildir.
6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin varolduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.
7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:
Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.
4 ORTA: Hasta genellikle ikilemdedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.
5 ORTA/AĞIR: Irade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.
6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel

olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.
7 ÇOK AĞIR: Iradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:
Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.
4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Arasıra tehditkar, tahripkar olabilir **veya** dövüşle karşıkarşıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektikçe ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.
6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.
7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:
Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.
4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.
5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla içiçedir. Boş bakışlar, kendikendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.
6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendikendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.
7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:
Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.
1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.
2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.
3 HAFİF: Gerektiğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.
4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir **veya** anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.
5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendikendine geçirmeye meyillidir.
6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye

katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.
7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olabildiğince uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

Ek-5: PANSS Otizm Şiddeti Ölçeği

PAUSS

1. Sosyal Etkileşim Bozukluğu

a. Duygulanımda küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
b. İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7
c. Sosyal içe çekilme	1	2	3	4	5	6	7

Toplam:

2. İletişim Bozukluğu

a. Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
b. Konuşmada spontanlık ve akıcılığın kaybı	1	2	3	4	5	6	7

Toplam:

3. Sınırlı, tekrarlayıcı ve stereotipik davranış paterni

a. Manyerizm	1	2	3	4	5	6	7
b. Zihinsel aşırı uğraş	1	2	3	4	5	6	7
c. Stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7

Toplam:

Ek-6: Klinik Global İzlenim – Şizofreni Ölçeği

Bir önceki değerlendirmeyle* karşılaştırıldığında hasta ne kadar değişti? Size göre iyileşmenin tamamen tedaviye bağlı olup olmadığını değerlendiriniz?

*Birden fazla değerlendirme noktası olan tedavi denemelerinde 'Bir önceki değerlendirmeye kıyasla' yerine 'Bu tedavi denemesinden hemen önceki aşamaya kıyasla' ifadesini kullanın.

	Çok iyileşme	Biraz iyileşme	Minimal iyileşme	Değişim yok	Minimal kötüleşme	Biraz kötüleşme	Çok kötüleşme
Pozitif semptomlar	1	2	3	4	5	6	7
Negatif semptomlar	1	2	3	4	5	6	7
Depresif semptomlar	1	2	3	4	5	6	7
Bilişsel semptomlar	1	2	3	4	5	6	7
Genel hastalık şiddeti	1	2	3	4	5	6	7

Ek-7: İçgörü Değerlendirme Ölçeği

1. HERHANGİ BİR HASTALIĞI OLDUĞUNU DÜŞÜNÜYOR MU?
0. Hayır
1. Bazen
2. Evet

2. BIR AKIL/RUH HASTALIĞI OLDUĞUNU KABUL EDİYOR MU?
0. Hayır
1. Şüpheleri var
2. Evet

3. BU HASTALIĞI NASIL AÇIKLIYOR?
0. Hezeyanlı acıklama
1. Bilmiyor
2. Sosyokültürel düzeyine göre kabul edilebilir açıklama

4. YAŞANTILARINI PATOLOJİK/FARKLI OLARAK DEĞERLENDİRİYOR MU?
0. Kesinlikle karşı cıkıyor
1. Telkin edilebilir
2. Evet

5. SEMPTOMLARINI NASIL AÇIKLIYOR?
0. Dış güçlere, hezeyanlarına bağlıyor
1. Yorgunluk, stres gibi dış etkenler
2. Hastalığının bir parçası olarak

6. TEDAVİ İÇİN KENDİ TALEBİ VAR MI?
0. Hayır
1. Bazen
2. Evet

7. TEDAVİYİ KABUL EDİYOR MU?
0. Hayır (Zor kullanarak)
1. Bazen
2. Evet (Her zaman)

8. NEDEN TEDAVİYİ KABUL EDİYOR?
0. Zorunlu olduğu için"Başka çare yok"
1. Başkalarının isteği/ başka amaçlar için
2. Şikayetlerini ortadan kaldıracağı için

9. ÖNCEKİ HASTALIKLARINI NASIL DEĞERLENDİRİYOR?
0. Hiçbir zaman hastalığını kabul etmiyor
1. Geçiştiriyor
2. Doğru, kabul edilebilir açıklama

Toplam Puan:
Puan (B):
.....
.....

Ek-8: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ek-9: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

1	Obsesif düşüncelerle geçen zaman	**(0-4)**	(…)
2	Obsesif düşüncelerin yaşamı etkilemesi	**(0-4)**	(…)
3	Obsesif düşüncelerle birlikte olan rahatsızlık hissi	**(0-4)**	(…)
4	Obsesif düşüncelere direnç gösterme	**(0-4)**	(…)
5	Obsesif düşüncelerin direnç üzerine etkisi	**(0-4)**	(…)
6	Kompulsif davranışlar için harcanan süre	**(0-4)**	(…)
7	Kompulsif davranışların yaşamı etkilemesi	**(0-4)**	(…)
8	Kompulsif davranışarla birlikte olan rahatsızlık hissi	**(0-4)**	(…)
9	Kompulsif hareketlere direnç gösterme	**(0-4)**	(…)
10	Kompulsif davranışlar üzerindeki kontrolün derecesi	**(0-4)**	(…)
11	Hastanın obsesyon ve kompulsiyonlarına içgörüsü	**(0-4)**	(…)
12	Kaçınma	**(0-4)**	(…)
13	Kararsızlığın derecesi	**(0-4)**	(…)
14	Aşırı sorumluluk duyma	**(0-4)**	(…)
15	Hareketlerde belirgin azalma ve rahatsızlık hissi	**(0-4)**	(…)
16	Patolojik kuşku	**(0-4)**	(…)
17	Genel şiddet	**(0-4)**	(…)
18	Genel düzelme	**(0-4)**	(…)
19	Güvenilirlik	**(0-4)**	(…)
	Toplam Puan		(…)

YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y–BOCS) – Açıklamalar ve Değerlendirme

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru : Takıntılar ne kadar zamanınızı alıyor? (Obsesyonlar kısa ve gelip geçici olarak oluşuyorsa saat olarak zamanı belirtmek olanaklı olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. İstenmeyen düşüncelerin hangi sıklıkla görüldüğünü ve bir günün ne kadarını işgal ettiğini göz önüne alın. Şöyle sorun) : Takıntılı düşünceler ne sıklıkla aklınıza geliyor? (Aşırı olsa bile düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve mantıklı düşünceleri göz önüne almayın).

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az) , veya kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat) , veya sık sık kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden fazladır, ancak hasta günün büyük kısmında obsesyonlardan uzaktır).

3: Ağır (günde 3 – 8 saat) , veya çok sık bir şekilde kısa süreli gelip giden (günde 8 kereden fazladır ve hastanın gününün büyük bir bölümünü işgal eder)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla) , veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden obsesif düşünceler (sayılamayacak kadar çoktur ve obsesyonlar arası süre nadiren bir saati bulur).

2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru : Takıntılarınız sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkiliyor? Bu düşünceler nedeniyle yapmak isteyipte yapamadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında performansın ne kadar etkilenebileceğini, ev hanımıysa ev işlerini ne kadar aksattığını göz önünde tutunuz).

0: Hiç

1: Hafif , sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan derecelerde etki

2: Orta , sosyal ve mesleki etkinlikleri etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki

3: Ağır , sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum

4: Çok ağır , iş göremez durum

3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Takıntılarınız, bu düşünceleriniz sizi ne derece rahatsız ediyor? (Birçok vakada rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastaların çoğu obsesyonlarının "rahatsız edici' olduğunu kabul etmelerine karşın 'anksiyete' yi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semtomlarla birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: hiç

1: hafif, arasıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan

2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen başedilebilir durumda olan

3: Ağır, çok sık olarak çok rahatsızlık veren

4: Çok ağır, neredeyse sürekli olan ve iş göremez duruma getiren rahatsızlık

4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru : Takıntılara direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz?

Bu düşünceler aklınıza gelince ne kadar sıklıkla onları kovmaya yada dikkatinizi başka şeylere vermeye çalışıyorsunuz? (Sadece bu düşünceleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın obsesif düşüncelere direnç sıklığı, bu düşünceleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi bu bölümde istenmeyen düşüncelerin şiddetinden çok kişinin sağlık derecesi sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Obsesyonlar çok azsa hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda '0' puanı veririz).

0: Her zaman takıntılara karşı direnmek için bir çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESİ

Soru : Takıntılarınız üzerinde ne kadar kontrolunuz var?

Takıntılı düşünceleri durdurmada ya da dikkatinizi başka şeye yöneltmede ne kadar başarılısınız? (bir önceki bölümdeki direncin aksine hastanın obsesyonları kontrol edebilmesi daha çok istenmeyen düşüncelerin şiddeti ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Genellikle bir miktar çaba ve konsantrasyon ile obsesyonları durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

3: Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada nadiren başarılı olabiliyor. Sadece zorlukla dikkatini başka şeylere yöneltebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Çok nadir olarak düşüncesini bu konudan uzaklaştırabiliyor.

6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE

Soru : Tekrarlanan hareketleriniz için ne kadar zaman harcıyorsunuz? (Günlük yaşamsal faaliyetleri törensel davranışlarla yürütme varsa şu soru sorulmalıdır) : Çoğu kişinin günlük faaliyetler için harcadığı süreden (hastanın ritüeli örnek verilebilir; örneğin giyinmek için ne kadar fazla süre harcıyorsunuz / (kompulsiyonlar kısa ve gelip geçici ise, zamanı saat olarak belirtmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. Kompulsiyonların bir günde ne sıklıkta olduğu ve bir günün ne kadarını işgal ettiğinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kompulsif davranışların bir kerede kaç defa tekrarlandığı değil, bir günde ne sıklıkla oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, hasta bir günde 20 kere banyoya gidip ellerini 5 defa hızla yıkıyorsa, bu olayın görülmesi günde 5 kez veya (5x20) 100 kez değil, 20 keredir. Şu soruyu sorun Tekrarlanan hareketleri ne sıklıkla yapıyorsunuz? (Bir çok durumda kompulsiyonlar gözle görülebilir davranışlardır [örn. el yıkama], ancak bazen dışarıdan görülmeyen kompulsif davranışlar da vardır [örn. içten kontrol etme]).

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az zaman harcıyor) , veya kompulsif davranışın sıklığı az (günde 8 kereden az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat) veya sık kompulsif davranışlar (günde 8 kereden fazla olmasına karşın, günün büyük kısmı kompulsiyonlardan uzak geçiyor).

3: Ağır (3-8 saat arası süre kompulsiyonlarla geçiyor) veya çok sık kompulsif davranış gösteriyor (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bir kısmı kompulsiyonlarla geçiyor).

4: Çok ağır (günde 8 saatten fazla zaman kompulsiyonlarla geçiyor) veya neredeyse sürekli olan kompulsif davranışlar (sayılamayacak sıklıkta, kompulsif davranışların arasında nadiren bir saat boşluk olur).

7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru : Tekrarlanan hareketleriniz sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkilemektedir? Bu davranışlar nedeniyle yapmadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında ne kadar performans elde edileceğini hesaplayınız).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan etki.

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri kesin olarak etkilediği gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki.

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum.

4: Çok ağır, iş göremez durumda.

8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Tekrarlanan hareketi / hareketleri yapmanız engellenseydi ne hissederdiniz? (kompulsif davranışını durdurmaya zorlandığında hastanın duyduğu rahatsızlığın boyutunu derecelendirin. Birçok vakada, rahatsızlık kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi ile geçer. Eğer görüşmecinin yargısı oluşan anksiyete durumunun kompulsiyonların engellenmesiyle azaldığı yönündeyse, şu soru sorulmalıdır: Tamamlandığı konusunda tatmin olana kadar tekrarlanan hareketlerinizi sürdürürken ne kadar sıkıntı duyarsınız?

0: Hiç.

1: Hafif. Kompulsiyonları engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyor; veya kompulsif davranış sırasında çok az sıkıntı duyuyor.

2: Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntısının artabileceğini ancak halen başedilebilir durumda olduğunu belirtir; veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen başedebildiğini belirtir.

3: Ağır. Eğer kompulsif davranışları engellenirse, belirgin ve çok rahatsız eden sıkıntılı durum veya kompulsif davranışlar gerçekleştirilirken anksiyetede belirgin ve rahatsız edici artış.

4: Çok ağır. Kompulsif davranışlarına müdahale edildiğinde, sıkıntıda ileri boyutlarda ve iş göremez duruma getiren artış; veya kişiyi kompulsif davranışları gerçekleştirilirken iş göremez duruma sokan sıkıntı.

9. KOMPÜLSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru : Tekrarlanan hareketlere direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? (Sadece bu hareketleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın kompulsif hareketlere direnci bu hareketleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi, bu bölümde, kompulsiyonların şiddetinden çok, kişinin sağlık durumu sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, bu işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda "0" puan veriniz).

0: Sorunların üstesinden gelmek için her zaman çaba harcamaktadır; veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymaz.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Kompulsif davranışlara hiç direnç göstermemektedir ve teslim olmuş durumdadır. Bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECESİ

Soru : Sizi tekrarlanan davranışları yapmaya zorlayan duygu ne kadar kuvvetli? (Daha sonra şu soruyu sorun): Tekrarlanan davranışlarınızı ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? (Bir önceki bölümdeki direncin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etmedeki yeteneği daha çok istenmeyen hareketlerin ciddiyet derecesi ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için baskı hissetmesine karşın genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı hissediyor ancak güçlükle kontrol sağlayabiliyor.

3: Az miktarda kontrol. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcaması gerekiyor. Sadece, zorlukla, geçiktirebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Hareketi ancak anlık olarak erteleyebiliyor.

11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ ACISI

Soru : Düşünce ve davranışlarınız mantıklı mı? (Daha sonra şu soru sorulmalıdır) : Tekrarlanan hareketlerinizi yapmasaydınız ne olurdu? Gerçekten bir şeyler olabileceğinden emin misiniz? (Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inanışlarına dayanarak, hastanın obsesyonuna / obsesyonlarına bakış açısını değerlendirin)

0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.

1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının aşırı ve anlamsız olduğunun tam olarak farkında ancak anksiyetenin ötesinde dikkate alınacak birşey olmadığına tam ikna olmuş gözükmüyor.

2: Orta derecede bir içgörü. Gönülsüzce düşünce ve davranışlarının mantıksız göründüğünü kabul eder, ancak kararsızdır. Gerçek olmayan birtakım korkuları olabilir ancak kesin bir inancı yoktur.

3: Zayıf içgörü. Düşünce ve davranışlarının anlamsız ve aşırı olmadığını düşünür.

4: İçgörüsü kaybolmuş, sanrılı. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğunu düşünür. Tersine olan kanıtlara kayıtsızdır.

12. KAÇINMA

Soru : Takıntılı düşünceleriniz veya istemeden bazı hareketler yapacağınız endişesiyle herhangi birşey yapmaktan, herhangi bir yere gitmekten veya herhangi biriyle olmaktan kaçındığınız oluyor mu? (Eğer evet yanıtını veriyorsa, şu soruyla devam edilmelidir): Bu kaçınma ne oranda oluyor? (kişinin olaylardan kasten kaçındığı durumları derecelendirin. Bazen kompulsiyonlar hastanın korktuğu şeylere dokunmaktan kaçınması şeklindedir. Örneğin, törensel bir şekilde çamaşır yıkaması kompulsiyon olarak değerlendirilir. Bu durum bir kaçınma davranışı değildir. Eğer kişi çamaşır yıkamaktan vazgeçerse, bu bir kaçınmadır).

0: Görünür bir kaçınma yok.

1: Hafif, çok az kaçınma davranışı var.

2: Orta, belirli bir miktar kaçınması var.

3: Ağır, epeyce kaçınma davranışı var ve bu durum belirgin.

4: Çok ağır, kaçınma davranışı oldukça yaygın. Hasta belirtilerini ortaya çıkarabilecek durumlardan kaçınmak için hemen herşeyi yapıyor.

13. KARARSIZLIĞIN DERECESİ

Soru : Diğer kişilerin kolayca karar verebilecekleri ufak şeyler hakkında karar verirken zorluk çekiyor musunuz (örneğin sabahları ne giyeceğiniz konusunda)? (Takıntılı düşüncelere bağlı karar verme güçlüklerini ve gerçekçi sebeplere dayalı tereddütü bu değerlendirmeye katmayınız).

0: Yok.

1: Hafif, ufak şeyler hakkında karar vermekte biraz zorluk çekiyor.

2: Orta, hasta, başkalarının üzerinde bir kez daha düşünmeyecekleri önemsiz konularda bile karar vermekte güçlük çektiğini kendiliğinden belirtiyor.

3: Ağır, sürekli olarak önemsiz şeyleri zihninde ölçüp biçme.

4: Çok ağır, hiçbir karar veremez, iş göremez durumdadır.

14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA

Soru : Kendi kontrolünüzde olmayan olayların sonuçlarından suçluluk duyma eğiliminiz var mı? Başkalarının başına gelen olaylarda da kendinizi sorumlu hissediyor musunuz?

0: Yok.

1: Hafif, sadece sorulduğunda hastanın belli belirsiz sözünü ettiği sorumluluk duygusu.

2: Orta, hasta, kendi kontrolu dışındaki olaylarda bile aşırı sorumluluk hissettiğini kendiliğinden ifade ediyor.

3: Ağır, bu türden düşünceler ileri derecede belirgin ve yaygındır. Kendi kontrolu dışındaki olaylardan sorumlu olduğuna derinden inanmaktadır. Kendini anlamsız hatta saçma bir şekilde suçlar.

4: Çok ağır, sanrısal bir sorumluluk duygusu. (Örneğin kişinin binlerce kilometre uzağında olan bir depremin kendisi kompulsiyonlarını yapmadığı için olduğuna inanması).

15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Çok dikkatli yapmak zorunda olduğunuzu hissettiğiniz için bir işe başlamada ve bitirme zorluğunuz oluyor mu? Günlük işleriniz gereğinden çok zaman alıyor mu? (depresyona ikincil olarak gelişen psikomotor yavaşlamadan ayırınız. Özel obsesyonlar tanımlanamasa bile, olağan işler için harcanan zamanın uzamasını derecelendirin).

0: Hiç yok.

1: Hafif, başlama ve bitirmede arasıra olan gecikme.

2: Orta, olağan işlerin sıklıkla uzaması ancak geç de olsa mutlaka tamamlanması. Sıklıkla geç tamamlanması.

3: Ağır, olağan işlevlere başlama ve bitirmede olan yaygın ve belirgin zorlama. Genellikle işin uzaması.

4: Çok ağır, işlemin tümünde yardım görmeden olağan işlevlere başlayamama ve tamamlayamama.

16. PATALOJİK KUŞKU

Soru : Belleğinize güvenmediğiniz veya algılarınız (Örneğin gördüğünüz, işittiğiniz ve dokunduğunuz şeyler) konusunda emin olmadığınız oluyor mu? Neyi yapıp neyi yapmadığınız kuşkusu sizi ne derecede rahatsız ediyor?

0: Hiç.

1: Hafif, sadece sorulduğu zaman ifade edilen hafif kendine olan kuşku.

2: Orta, fikirler kendiliğinden belirtiliyor. Hasta kendisine olan kuşkuculuğundan rahatsız. performansı bir miktar etkilemesine rağmen başedilebilir boyutlarda.

3: Ciddi, algılar ve bellek konusundaki kararsızlık belirgin durumda. kuşkuculuk sık sık performansı olumsuz olarak etkiliyor.

4: İleri, algılama hakkındaki kuşkular devamlılık kazanmış. Kişi kendinden kuşkulandığından hemen tüm etkinlikleri bozulmuş durumdadır. İş göremez durumdadır. (örneğin hasta "Gördüklerime aklım güvenmiyor." diye belirtir).

17. GENEL ŞİDDET

Hastanın hastalığının ağırlığı hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0' dan (hastalığın olmama durumu), 6' ya (en ciddi hastalık) kadar derecelendirilir. (Hasta tarafından belirtilen rahatsızlığı, gözlenen belirtileri ve bildirilen işlevsel yetersizlik durumlarını dikkate alın. Sizin kanınız, hem bu bilgilerden genel bir sonuca varılması bakımından hem de bilgilerin güvenilirlik ve doğruluğunu belirlemek için gereklidir. Bu kanıya görüşmeyi yaparken elde ettiğiniz bilgilerin ışığında varmalısınız).

0: Hastalık yok.

1: Hafif, kuşkulu veya geçici hastalık. İşlevsel bozukluk yok.

2: Hafif belirtiler. Az miktarda işlevsel bozukluklar.

3: Orta şiddette semptomlar. Çabayla işlevlerini yerine getirilebiliyor.

4: Orta – ağır şiddette semptomlar. İşlevler kısıtlanmış.

5: Ağır semptomlar. Büyük oranda ancak yardımla işlevlerini yerine getirebiliyor.

6: Çok ağır semptomlar. Tümüyle iş göremez durumda

18. GENEL DÜZELME

Kendi kanınıza göre ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın hastanın durumunda ilk derecelendirme yapıldığı dönemden bu yana olan iyileşme.

0: Çok daha kötü.

1: Daha kötüye gidiş.

2: Çok az kötüye gidiş var.

3: Değişiklik yok.

4: Çok az iyileşme var.

5: Epeyce iyileşme var.

6: Çok fazla iyileşme var.

19. GÜVENİLİRLİK

Derecelendirme puanlarının güvenirliğini puanlandırın. Güvenirliği etkileyen faktörler hastanın doğal iletişim yeteneği ve hasta ile işbirliğinin kurulamamasıdır. Obsesif kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncesini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşabilmesini etkileyebilir. (Bazı obsesyonların içeriği nedeniyle hasta konuşma sırasında kullandığı kelimeleri dikkatle seçiyor olabilir).

0: Mükemmel. Elde edilen bilgilerin doğruluğundan hiçbir kuşku yok.

1: İyi. Güvenilirliği kötü yönde etkileyen faktörler olabilir.

2: Orta. Bazı faktörler güvenilirliği kesin olarak etkilemiştir.

3: Zayıf. Çok az oranda güvenilir.

17 ve 18. bölümler Clinical Global Impression Scale' den uyarlanmıştır. [Guy w:ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology : Publication 76 – 338. Washington, D.C., US. Department of Health and Welfare (1976)]

Y–BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Varolan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları "P" ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyaziae ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. "*" ile işaretlenen septomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir).

ŞİMDİ GEÇMİŞTE SALDIRGANLIK OBSESYONLARI

- Kendine zarar vereceğinden korkma
- Başkalarına zarar vereceğinden korkma
- Şiddet içeren veya korkutucu imgeler
- Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu
- Utanılacak birşey yapmaktan korkma*
- İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (örneğin, arkadaşını yaralama)
- Çalacağından korkma
- Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (örneğin, çarpma/kaçma motorlu araç kazası)

KİRLENME OBSESYONLARI

- Vücut atık veya salgılarından (örneğin, idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek veya mikroplardan kaygılanmak
- Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (örneğin, asbestoz, radyasyon, toksit atıklar)
- Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (örneğin, temizlik maddeleri, çözücüler)
- Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (örneğin, böcekler)
- Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak
- Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı
- Başkalarına hastalık etkeni bulaştırma kaygısı (saldırgan)
- Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE CİNSEL OBSESYONLAR

- Yasaklanmış veya sapıklık derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
- Çocuklar veya insest ilişkiye ile ilgili
- Homoseksüel ilişki ile ilgili*
- Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırgan)*
- Diğer

BİRİKTİRME / SAKLAMA OBSESYONLARI

(Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)

DİNİ OBSESYONLAR

- Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili
- Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgi

EŞYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

- Doğaüstü düşünce ile birlikte (örneğin, eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceğini)
- Doğaüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

- Bilme veya hatırlama ihtiyacı
- Belirli şeyleri söyleme korkusu
- Doğru şeyi söylememe korkusu
- Birşeyler kaybetme korkusu
- İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler
- Anlamsız sesler, kelimeler veya müzik duyma
- Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma*
- Uğurlu veya uğursuz sayılar
- Özel anlamı olan renkler
- Batıl itikatlar
- Diğer

SOMATİK OBSESYONLAR

- Hastalık ile ilgili*
- Vücudun bir parçası veya görünüm ile aşırı ilgili (örneğin dismorfofobi)*
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

- Aşırı veya törensel el yıkama
- Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dikkat
- Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin temizliği ile aşırı ilgili
- Kirletici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler
- Diğer

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

- Tekrar okuma veya yazma
- Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (örneğin, kapıdan girme / çıkma, sandalyeye oturma / kalkma)
- Diğer

SAYMA KOMPULSİYONLARI

SIRALAMA / DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI

BİRİKTİRME / TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

[Hobiler, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır. (örneğin, eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek)]

DİĞER KOMPULSİYONLAR

- Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)
- Aşırı liste hazırlama

- Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi
- Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi*
- Göz kırpma veya gözlerini dikme törensi davranışları*
- Kendine; başkalarına zarar gelmemesi veya kötü olaylara karşı önlem alma (kontrol etme değil)
- Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları *
- Diğer

Genel Bilgiler

Bu derecelendirme ölçeği obsesif–kompulsif rahatsızlığı olan hastalarda görülen belirtilerin tipi ve ciddiyetini derecelendirmek amacıyla düzenlenmiştir. Genelde tüm bölümlerde hastanın bildirimleri esas alınmaktaysa da, sonuçtaki değerlendirme görüşmeyi yapanın klinik kararına dayanmaktadır. Görüşmenin yapılmasından bir hafta öncesinden başlayarak herbir madde için hasta gözlenmelidir. Puanlar bütün bu özelliklerin bir haftalık görülme ortalamasını yansıtmalıdır.

Bu derecelendirme ölçeği yarı – yapılandırılmış bir görüşme amacıyla hazırlanmıştır. Görüşmeyi yapan kişi sırayla ekte sunulan soruları kullanarak değerlendirme yapmalıdır. Bununla birlikte görüşmeyi yapan kişi, duruma açıklık getirecek ek sorular sormakta serbesttir. Eğer hasta görüşme sırasında ek bilgi vermeye istekli olursa, bu bilgiler de değerlendirilmelidir.

Derecelendirme, görüşme sırasında verilen yanıtlar ve gözlemlerle sınırlı olmalıdır. Eğer elde edilen bilgilerin büyük oranda yanlış olduğuna karar verirseniz, hastanın güvenirliğinne ilişkin bir sorun vardır ve bu durum görüşme sonundaki "güvenirlik" bölümünde değerlendirilmelidir (19' uncu madde).

Sorulara başlamadan önce hastaya aşağıda belirtilen şekilde "obsesyonları" ve "kompulsiyonları" tanımlayınız.

"Takıntılar" sürekli olarak aklınıza gelen hoş olmayan fikir, düşünce ve görüntülerdir. İstemediğiniz halde aklınıza gelirler. Size çirkin ve anlamsız gelen bu düşünceler kişiliğinize uymazlar. Çoğu zaman da size sıkıntı verirler.

"Tekrarlayıcı hareketler" anlamsız ve gereksiz bulmanıza rağmen yaptığınız hareket ve davranışlardır. Zaman zaman bunları yapmamak için direnirsiniz, ama bu çok güç olabilir. Bu hareketi yapıp bitiremezseniz sıkıntı duyarsınız.

Şimdi size takıntılar ve tekrarlayan hareketlerle ilgili birkaç örnek vereyim :

Takıntıya örnek: Hiçbir zaman yapmayacağınız halde "çocuğuma fiziksel olarak zarar vereceğim" düşüncesinin tekrar tekrar aklınıza gelmesi.

Tekrarlayıcı hareketlere bir örnek : Evden çıkmadan önce pencerenin kapalı olup olmadığını 6 kez kontrol etmek. Çoğu zaman tekrarlayan hareketler gözle görülebilir davranışlardır. Ancak bazıları da kişinin içinden yaptığı davranışlardır. Mesela, aklına kötü bir düşünce geldiği zaman içinden ona kadar saymak gibi.

"Bu söylediklerimle ilgili sorunuz var mı?" (Eğer yoksa devam edilmelidir).

Testin tekrarlanması durumlarında bu tanımlayıcı açıklamaların yapılması gerekmeyebilir. Obsesyonların istenmeyen, ancak kişinin elinde olmadan itildiği düşünce ve değerlendirmeler olduğunu, kompulsiyonların ise yapmak zorunluluğunu hissettikleri davranışlar olduğunu hastaya hatırlatmak yeterli olacaktır.

Hedef semptomların bir listesini oluşturabilmek için, hastanın şimdiki obsesyon ve kompulsiyonlarını tek tek anlatmasını isteyiniz. Şu an varolan semptomları tanımlabilmek için, obsesyon ve kompulsiyon listesini kullanın. Daha sonraki değerlendirmelerde tekrar ortaya çıkabilecekleri için, geçmişteki belirtileri bilmek ve

tanımlamak da yararlı olur. Varolan obsesyon ve kompulsiyonları belirledikten sonra, Hedef Semptomlar Formu üzerinde klinik açıdan elverişli bölümler şeklinde düzenleyerek, liste oluşturun (örneğin, hedef kompulsiyonları kontrol etme ve yıkama olarak ayırın). İzlemeyi kolaylaştırmak açısından semptomların belirleyici özelliklerini tanımlayın (örneğin, listede "kontrol etme" şeklinde tanımlanan semptomun yanına, hastanın neyi kontrol ettiğini belirtin). Değerlendirmenin odak noktasını oluşturacağı için, en belirgin semptomların neler olduğunu belirtiniz. Buna rağmen her bölümün sonuç puanının, hastanın bütün obsesyon ve kompulsiyonlarının bileşik bir derecelendirmesini yansıtması gerektiğini unutmayın.

Testin tekrarlandığı durumlarda, Madde 1'i derecelendirmeden önce, hedef obsesyonları yeniden gözden geçirerek, gerekiyorsa değiştirin. Madde 6'nın derecelendirilmesinden önce de aynı işlemi kompulsiyonlar için yapın.

Ondokuz maddenin hepsi de derecelendirilmelidir. Ancak ilk on madde toplam puanı belirlemede kullanılır. Y–BOCS toplam puanı, bu ilk on maddenin toplamıdır. ***Obsesyonların*** toplamı ilk beş, ***Kompulsiyonların*** toplamı ise ikinci beş maddenin toplamıdır.

Çevirenler: Doç.Dr.Berna Uluğ, Prof.Dr.Işık Savaşır

Geçerlik güvenilirlik çalışmaları:

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity.

Tek C; Uluğ B; Rezaki BG; Tanrıverdi N; Mercan S; Demir B; Vargel S

Acta Psychiatr Scand. 1995 Jun; 91(6): 410-3

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması

Karamustafalıoğlu OK, Üçışık M A, Ulusoy M, Erkmen H

Serbest Bildiri, 28.Ulusal Psikiyatri Kongresi Bursa 1993

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

Ek-10: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon

Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

Çocuğun/Bireyin Adı: _____ **No#:** _____

Cinsiyeti: ( ) Kız ( ) Erkek **Doğum Tarihi:** ___/___/_____ **Doldurulduğu Tarih:** ___/___/_____

Değerlendirenin Adı: _____

Yönerge:
Lütfen aşağıda listelenen her bir maddeyi okuyarak ölçeği doldurduğunuz. Kişinin problem davranışları ne kadar sergilediğini en iyi şekilde betimleyen ifadeye ilişkin rakamı işaretleyiniz. Lütfen tüm maddeler için değerlendirme yapınız. Puanlamalarınızı son bir ay içerisinde bireye ilişkin gözlemlerinize ve bireyle etkileşimlerinize dayalı olarak gerçekleştiriniz. Her bir maddeyi puanlamak için aşağıdaki kutuda verilen tanımları kullanınız.

0 = davranış yok, ortaya çıkmamaktadır.
1 = davranış ortaya çıkmaktadır ve hafif düzeyde sorun oluşturmaktadır.
2 = davranış ortaya çıkmaktadır ve orta düzeyde sorun oluşturmaktadır.
3 = davranış ortaya çıkmaktadır ve ağır düzeyde sorun oluşturmaktadır.

Her bir madde için puanlama yaparken şunları göz önünde bulundurunuz: (a) davranış ne sıklıkta ortaya çıkıyor (ör., haftada bir mi, saatte bir mi), (b) davranışı durdurmak ne kadar zor (ör., çok kolay yeniden yönlendirilebiliyor mu, yoksa durdurulduğunda sinirleniyor mu) ve (c) davranış devam eden etkinlikleri ne kadar kesintiye uğratıyor (ör., görmezden gelinmesi kolay mı, yoksa tamamen etkinliği bozuyor mu).

I. Stereotipik Davranış Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan amacı olmayan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
1	TÜM VÜCUT (Tüm vücuduyla öne arkaya sallama, tüm vücuduyla sağa sola sallanma)	0	1	2	3
2	BAŞ (Başını sağa sola döndürme; başını öne arkaya sallama (evet-hayır gibi); başını çevirme)	0	1	2	3
3	EL / PARMAK (Ellerini sallama, Parmaklarını şıklatma veya kıvırma; ellerini çırpma; elini veya kolunu sallama veya silkeleme)	0	1	2	3
4	HAREKET (Daire çizerek dönme; kendi etrafında dönme; zıplama; hoplama)	0	1	2	3
5	NESNE KULLANIMI (Nesneleri çevirme veya döndürme; nesneleri elinde çevirme veya nesneyi vurma veya fırlatma; nesnenin elinden düşmesine izin verme)	0	1	2	3
6	DUYUSAL (Gözlerini kapatma; ellerine veya nesnelere yakından bakma veya gözünü dikme; kulaklarını kapatma; nesneleri koklama veya nesnelerin kokusunu içine çekme; yüzeyleri ovalama)	0	1	2	3

II. Kendine Zarar Verme Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan; vücutta kırmızılık/morarma, zedelenme veya diğer türlü yaralanmaya neden olma ihtimali olan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
7	KENDİNE VURMA (Başına, yüzüne veya vücudunun diğer bir parçasına vurma ya da tokat atma)	0	1	2	3
8	KENDİSİNİ BİR YERE VEYA NESNEYE VURMA (Başını veya vücudunun bir bölümünü masaya, yere veya diğer bir yüzeye vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
9	KENDİNE BİR NESNEYLE VURMA (Başına veya vücudunun diğer bir bölümüne nesne ile vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
10	KENDİNİ ISIRMA (Elini, bileğini, kolunu, dudaklarını veya dilini ısırma)	0	1	2	3
11	ÇEKME (Saçını veya derisini çekme)	0	1	2	3
12	KENDİSİNİ OVALAMA, TİRNAKLAMA YA DA KAŞIMA (Kollarında, bacağında, yüzünde veya gövdesinde belli noktaları ovalama, tırmaklama ya da kaşıma)	0	1	2	3
13	PARMAĞINI VEYA NESNEYİ SOKMA (Gözüne parmak sokma, kulağına parmak sokma ya da gözüne veya kulağına bir nesne sokma)	0	1	2	3
14	DERİSİNİ YOLMA (Yüzündeki, ellerindeki, kollarındaki, bacaklarındaki veya gövdesindeki deriyi yolma)	0	1	2	3

III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: bir kurala göre sergilenen veya tekrar edilen davranış, "belli bir sıraya" göre yapılan şeyleri de içerebilir)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
15	DÜZENLEME / SIRALAMA (Belirli nesneleri belirli bir örüntüye göre düzenleme / yerleştirme; nesnelerin düz veya simetrik olmasına gereksinim duyma)	0	1	2	3
16	TAMAMLAMA / BÜTÜNLÜK (Kapıların kapalı veya açık olmasına gereksinim duyma; bütün nesneleri bir kap ya da alanın dışına çıkarma)	0	1	2	3
17	YIKAMA / TEMİZLEME (Vücudun belirli bölümlerini aşırı şekilde temizleme; kıyafetlerdeki pamukları veya dökülmüş iplikleri toplama)	0	1	2	3
18	KONTROL ETME (Kapıları, pencereleri, dolapları, elektronik aletleri, saatleri, kilitleri, vb. tekrarlı şekilde kontrol etme)	0	1	2	3
19	SAYMA (Nesneleri sayma; belirli bir sayıya kadar veya belirli bir şekilde sayma)	0	1	2	3
20	SAKLAMA / BİRİKTİRME (Belirli nesneleri toplama, biriktirme ya da saklama)	0	1	2	3
21	TEKRAR ETME (Rutin etkinlikleri tekrar etmeye gereksinim duyma; içeri girme / dışarı çıkma, merdiveni tırmanma / inme, kıyafetlerini giyme / çıkarma)	0	1	2	3
22	DOKUNMA / HAFİFÇE VURMA (Nesnelere, yüzeylere veya insanlara dokunma, hafifçe vurma veya ovalama)	0	1	2	3

IV. Törensel Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: günlük yaşam etkinliklerini benzer şekilde gerçekleştirme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
23	YEMEK YEME/YEMEK ZAMANI (Sadece belirli şeyleri yeme / içme konusunda şiddetli şekilde ısrarcı olma, sadece belirli şeyleri yemeyi / içmeyi tercih etme; belirli bir sıraya göre yiyecekleri yeme veya içecekleri içme; yemek yeme ile ilgili materyallerin belirli bir biçimde yerleştirilmesi konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
24	UYUMA / UYKU ZAMANI (Belirli uyku öncesi rutinlerde ısrarcı olma; uyumadan önce odadaki nesneleri belirli bir sıraya / kurala göre düzenleme; uyurken belirli nesnelerin yanında olması konusunda ısrarcı olma; uyumadan önce veya uyurken diğer bir kişinin yanında olması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
25	ÖZ-BAKIM – BANYO ve GİYİNME (Banyoyu kullanma, yıkanma, duş alma, banyo yapma veya giyinmeyle ilişkili etkinlikler veya becerilerin belirli bir sırada olması konusunda ısrarcı olma; banyodaki nesneleri belirli bir şekilde düzenleme veya banyodaki nesnelerin yerinin değiştirilmemesi konusunda ısrarcı olma; belirli kıyafetleri giyme konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
26	ULAŞIM / YOLCULUK (Belirli rotayı / yolu takip etme konusunda ısrarcı olma; araçlarda belirli bir yerde oturmaya gereksinim duyma; yolculuk sırasında belirli nesnelerin, ör., oyuncak veya materyal, yanında olması konusunda ısrarcı olma; yolculuk sırasında işaretler veya mağazalar gibi belirli şeyleri veya yerleri görmek veya onlara dokunmak konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
27	OYUN / BOŞ ZAMAN (Belirli oyun etkinlikleri konusunda ısrarcı olma; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında katılaşmış bir rutini takip etme; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında belirli nesnelerin olması / erişilebilir olması konusunda ısrarcı olma; oyun sırasında diğer kişilerin belirli şeyler yapması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
28	İLETİŞİM / SOSYAL ETKİLEŞİMLER (Sosyal etkileşimler sırasında aynı konuyu / konuları tekrar etme; tekrarlı sorular sorma; sohbet sırasında belirli konularda konuşulmasında ısrarcı olma; etkileşimler sırasında diğerlerinin belirli şeyler söylemesi ve belirli şekilde tepkide bulunması için ısrarcı olma)	0	1	2	3

V. Aynılık/Tekdüzelik Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: değişime direnç, nesnelerin/olayların vb. aynı kalması konusunda ısrar etme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
29	Nesnelerin (ör., oyuncaklar, araç-gereçler, mobilyalar, fotoğraflar, vb.) aynı yerde kalması konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
30	Yeni yerleri ziyaret etmeye itiraz etme	0	1	2	3
31	Yaptığı şey kesintiye uğratıldığında mutsuz olma	0	1	2	3
32	Belirli bir örüntü ile yürüme (ör., düz bir çizgide) konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
33	Aynı yerde oturmak için ısrarcı olma	0	1	2	3
34	Çevresindeki kişilerin görünümünde veya davranışlarındaki değişikliklerden hoşlanmama	0	1	2	3
35	Belirli bir kapıdan geçmek için ısrarcı olma	0	1	2	3
36	Aynı CD, teyp, kayıt veya müzik parçasının sürekli çalınmasından hoşlanma; aynı film/video veya bir film/videonun bir parçasından hoşlanma	0	1	2	3
37	Etkinliklerin değiştirilmesine direnç gösterme; sınıf içindeki etkinlikler ya da ortamlar arasındaki geçişlerde zorluk yaşama	0	1	2	3
38	Her gün aynı rutin, ev işi, okul veya iş akışı / programı konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
39	Belirli şeylerin belirli zamanlarda gerçekleşmesi konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3

VI. Sınırlı Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: sınırlı ilgi alanına (etkinlik, oyun vb.) sahip olma)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
40	Tek bir konu veya etkinliğe (ör., trenler, bilgisayarlar, hava durumu, dinozorlar) düşkün olma veya tek bir konu veya etkinlikle meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
41	Belirli bir nesneye güçlü bir şekilde bağlı olma	0	1	2	3
42	Nesnenin tamamı yerine bir parçasıyla / bazı parçalarıyla (ör., kıyafetlerin düğmeleri, oyuncak arabaların tekerlekleri) meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
43	Hareket eden şeylerle / hareketlerle meşgul olma ya da ilgilenme, hareket eden şeylere / hareketlere (ör., pervane ya da saat vb.) düşkün olma	0	1	2	3

Puanlama Özeti:

1. Onaylanan alt ölçek madde sayısı: 1, 2 veya 3 ile puanlanan alt ölçek madde sayısı
2. Toplam alt ölçek puanı: Bir alt ölçekte maddelere verilen puanların toplamı
3. Onaylanan tüm maddelerin sayısı: "Onaylanan alt ölçek madde sayılarının" toplamı
4. Toplam puan: "Toplam alt ölçek puanları" nın toplamı

Alt ölçek	Onaylanan alt ölçek madde sayısı	Toplam alt ölçek puanı
I. Stereotipik Davranışlar		
II. Kendine Zarar Verme Davranışları		
III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar		
IV. Törensel Davranışlar		
V. Aynılık / Tekdüzelik Davranışları		
VI. Sınırlı Davranışlar		

Onaylanan toplam madde sayısı	Toplam puan

TDÖ-R-TV için atıf:

Ökcün-Akçamuş, M, Ç., Bakkaloğlu, H., Demir, Ş., & Bahap Kudret, Z. (2019). Otizm spektrum bozukluğunda Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi, 20*(Ek Sayı.1), 65-72.

TDÖ-R için atıf:

Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of repetitive behavior in autism. *Journal of Autism and Developmental Disabilities, 30*, 237-243.

Ek-11: Erişkin Otizm Spektrum Anketi

Aşağıdaki her ifadeyi dikkatlice okuyunuz. Her ifadenin sizin için uygunluk derecesini 1'den 4'e kadar olan dereceleme ölçeğinde değerlendiriniz.

1. Kesinlikle katılıyorum

2. Kısmen katılıyorum

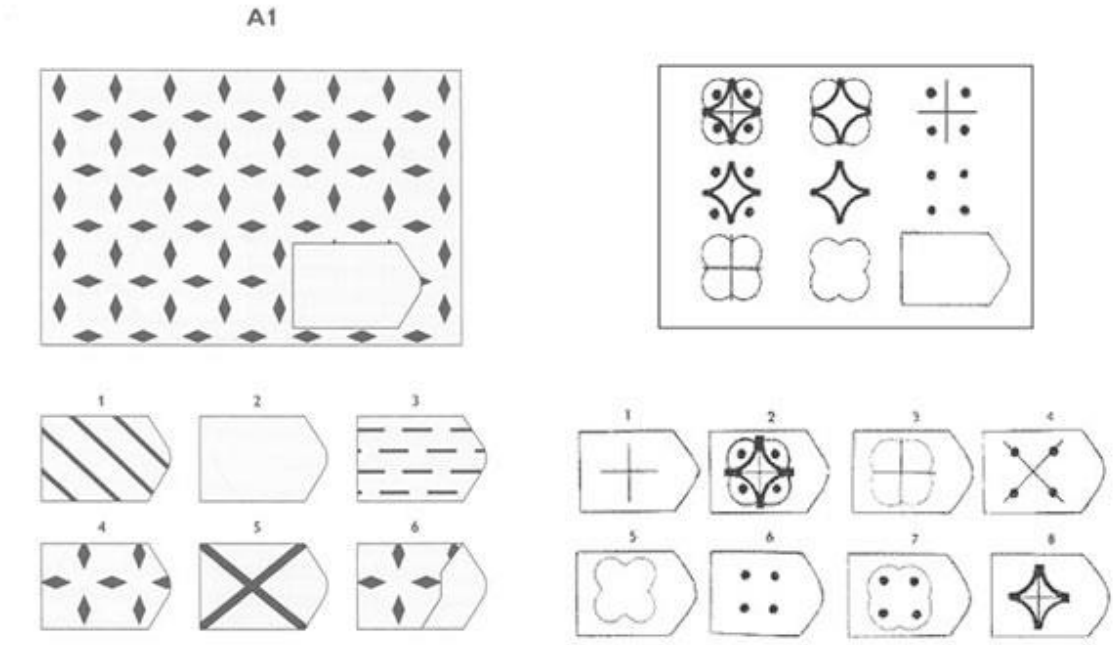
3. Kısmet katılmıyorum

4. Kesinlikle katılmıyorum

		1	2	3	4
1.	Bir şeyi yalnız başına yapmaktansa başkalarıyla beraber yapmayı tercih ederim.				
2.	Bir şeyi sürekli aynı şekilde yapmayı tercih ederim.				
3.	Bir şeyi hayal etmeye çalışırsam, resmi zihnimde canlandırmam kolay olur.				
4.	Kendimi sıklıkla bir şeye öyle güçlü kaptırırım ki gözüm başka şeyleri görmez olur.				
5.	Sıklıkla başkalarının fark etmediği hafif sesleri fark ederim				
6.	Araba plakası ya da ona benzer bilgi dizilerini genellikle fark ederim				
7.	Ben söylediğim şeylerin nezaket kurallarına uygun olduğunu düşünsem de başkaları sıklıkla uygun olmadığını söylüyorlar.				
8.	Bir hikaye okurken, hikayedeki karakterlerin neye benzediklerini kolaylıkla hayal edebilirim.				
9.	Tarihleri büyüleyici bulurum.				
10.	Bir grubun içindeyken, farklı birçok insanın konuşmalarını kolaylıkla takip edebilirim.				
11.	Sosyal ortamlarda rahat ederim.				
12.	Başkalarının fark etmedikleri ayrıntıları fark etme eğilimim vardır.				
13.	Bir partiye gitmek yerine bir kütüphaneye gitmeyi tercih ederim.				
14.	Hikayeler uydurmak bana kolay gelir.				
15.	Eşyalardan çok insanlar ilgimi çeker.				
16.	Sürdüremezsem üzüldüğüm çok güçlü ilgilere sahibimdir.				
17.	Sosyal ortamlarda sohbet etmekten keyif alırım.				
18.	Ben konuşurken, diğerlerinin araya (söze) girmesi her zaman kolay olmaz.				
19.	Sayılar beni büyüler.				
20.	Bir hikaye okurken, hikayedeki karakterlerin niyetlerini anlamakta zorlanırım				
21.	Kurgu eserler okumaktan pek zevk almam.				
22.	Yeni arkadaşlar edinmekte zorlanırım.				
23.	Nesnelerdeki desenleri her zaman fark ederim.				
24.	Müzeye gitmek yerine tiyatroya gitmeyi tercih ederim.				
25.	Günlük düzenimin bozulması beni rahatsız etmez.				
26.	Sıklıkla bir konuşmayı nasıl sürdüreceğimi bilmediğimi fark ederim.				
27.	Biri benimle konuşurken kolayca "satır aralarını"okurum.				
28.	Genellikle küçük ayrıntılardandan çok resmin tümüne odaklanırım.				
29.	Telefon numaralarını hatırlama konusunda çok iyi değilimdir.				
30.	Genellikle bir durumdaki ya da bir kişinin görünüşündeki küçük değişiklikleri fark etmem.				

31.	Birinin beni dinlerken sıkılıp sıkılmadığını anlayabilirim.				
32.	Birden çok işi aynı anda kolayca yapabilirim.				
33.	Telefonda konuşurken konuşma sırasının bana geldiğinden emin olamıyorum				
34.	Spontan (planlanmadan yapılan) şeyler yapmaktan keyif alırım.				
35.	Bir şakadaki espriyi anlayan son kişi genellikle ben olurum.				
36.	Yalnızca yüzüne bakarak bir kişinin ne düşündüğünü ya da hissettiğini çözmek benim için kolaydır.				
37.	Bir şey araya girse de yapmakta olduğum işe hızla geri dönebilirim.				
38.	Sosyal ortamlarda çene çalmak konusunda iyiyimdir.				
39.	İnsanlar sıklıkla aynı şeyi tekrar tekrar konuştuğumu söyler.				
40.	Çocukken diğer çocuklarla birlikte taklit oyunları oynamaktan zevk alırdım.				
41.	Araba, kuş, tren, bitki vs. türler gibi kategorileriyle ilgili bilgi toplamaktan hoşlanırım.				
42.	Başka birinin yerinde olmanın nasıl bir şey olabileceğini hayal etmekte zorlanırım.				
43.	Katıldığım her etkinliği dikkatlice planlamayı severim.				
44.	Sosyal etkinliklerden (misafirlik, parti vs.) keyif alırım.				
45.	İnsanların niyetlerini anlamakta zorlanırım.				
46.	Yeni durumlar beni kaygılandırır.				
47.	Yeni insanlarla tanışmaktan keyif alırım.				
48.	İyi bir diplomatımdır (içinde bulunduğum zor durumlarda diğer insanlarla çatısmadan kaçınmakta iyiyimdir).				
49.	İnsanların doğum tarihlerini hatırlamak konusunda çok iyi değilimdir.				
50.	Çocuklarla taklit oyunları oynamakta zorlanmam.				

Ek-12: Raven Progresif Matrisler Testi (Örnek Soru)



Ek-13: Gözlerden Zihin Okuma Testi (Örnek Soru)

kıskanç

paniklemiş



kibirli

nefret dolu