

Original article / Araştırma**Şizofreni hastalarının anneleri ile sağlıklı kontrollerin yürütücü işlev, sosyal biliş ve plazma oksitosin düzeylerinin karşılaştırılması: Yeni bir endofenotip arayışı**Orkun AYDIN,¹ Kuzeymen BALIKÇI,² Cumhuri TAŞ,³ Pınar ÜNAL AYDIN,⁴ Fikret Poyraz ÇÖKMÜŞ,⁵ Ayşen ESEN DANACI⁶**ÖZET**

Amaç: Şizofrenide hem tanıya yardımcı, hem de tedaviye yanıt ile işlevselliği yordayıcı bazı endofenotipler bulunmuştur. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda biyokimyasal bir endofenotip bulunmamıştır. Endofenotip olarak değerlendirilen yürütücü işlev, sosyal biliş gibi değişkenler ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Oksitosin, şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda eksikliği saptanan ve tedavide etkili olabileceği düşünülen bir hormondur. Oksitosin hormonu ile yapılan herhangi bir endofenotip çalışmasıdır. Hem yeni bir endofenotip belirleme, hem de önceden saptanmış endofenotipleri sınama amacını güden çalışmamızda şizofreni hastalarının anneleri odak noktamız olmuştur. **Yöntem:** Şizofreni hastalarının sağlıklı anneleri ve sağlıklı kontroller çalışmaya alınmış olup tüm deneklere Gözlerden Zihin Okuma Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği sözcük dağırcığı alt testi uygulanmış ve plazma oksitosin düzeyleri biyokimyasal olarak analiz edilmiştir. **Sonuçlar:** Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, şizofreni hastalarının anneleri ile sağlıklı kontroller arasında plazma oksitosin düzeyi açısından anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Plazma oksitosin düzeyinin düşüklüğü, şizofreni hastalarının anneleri ile sağlıklı kontrol grubunu birbirinden ayırt etmede tek anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Yürütücü işlevleri değerlendiren Wisconsin Kart Eşleme Testi ve sosyal biliş değerlendiren Gözlerden Zihin Okuma Testi sonuçları incelendiğinde şizofreni hastalarının anneleri ile sağlıklı kontroller arasında bir fark saptanmamıştır. **Tartışma:** Oksitosin hormonu şizofreni hastalığı için yeni bir endofenotip olabilir. Bu konuda yapılacak yeni endofenotip belirleme çalışmalarına gerek vardır. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(4):307-313*)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, endofenotip, bakım veren, oksitosin, sosyal biliş, yürütücü işlev

The comparison of executive functions, social cognition and plasma oxytocin level between mothers' of schizophrenia patients and healthy control: searching for a new endophenotype**ABSTRACT**

Objective: Previous studies documented that there were a variety of endophenotypes that helped to diagnose as well as to predict functionality and treatment response. There is little, if any research that focused on investigating biochemical endophenotypes. Besides, the studies that include executive functions and social cognition, which were

¹ Bolu KHB Abant İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Bolu, Uzm. Dr.

² Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa, Uzm. Dr.

³ Üsküdar Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Doç. Dr.

⁴ Haliç Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Yrd. Doç. Dr.

⁵ Nazilli Devlet Hastanesi, Aydın, Uzm. Dr.

⁶ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa, Prof. Dr.

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Orkun AYDIN, Bolu KHB Abant İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Bolu

E-mail: drorkunaydin@hotmail.com

Geliş tarihi: 10.11.2016, Kabul tarihi: 06.04.2017, doi: 10.5455/apd.248170

accepted as endophenotypes, have different results. In studies involving schizophrenia patients, the deficiency of oxytocin was found to be the most important hormone that would affect the treatment process. However, there have been no endophenotype studies that investigated the role of oxytocin hormone in the treatment process of schizophrenia patients. The purpose of the present study was twofold: (a) to detect new endophenotypes, and (b) to test endophenotypes that were previously found by focusing on the schizophrenia patients' mothers. **Methods:** The participants were the healthy mothers of schizophrenia patients and healthy control group. They took the Reading the Mind in the Eyes Test, Wisconsin Card Sorting Test, and Wechsler Adult Intelligence Scale vocabulary subtest, respectively. In addition, participants' blood samples were collected to include the level of plasma oxytocin as a biochemical in the data analyses. **Results:** Results revealed that there was a significant difference in plasma oxytocin levels for the healthy mother's of schizophrenia patients and the healthy control group. Low level of plasma oxytocin level was found to be the only significant factor that differentiates the patients' mothers and the healthy control group. When the results of the Reading the Mind in the Eyes Test that measures executive functions, and the Wisconsin Card Sorting Test that measures social cognition were analyzed, no significant differences were found between the groups. **Discussion:** Our findings showed that oxytocin hormone could be a new endophenotype for schizophrenia. However, there is still a need for studies that focus on the investigation of detecting new endophenotypes. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(4):307-313)

Keywords: schizophrenia, endophenotype, caregiver, oxytocin, social cognition, executive function

GİRİŞ

Şizofreni hastalığı, sosyal davranışlarda önemli bozulmalara yol açan, pozitif ve negatif belirtiler ile giden kronik bir hastalıktır.¹ Şizofreni için endofenotiplerin belirlenmesi, genetik çalışmaların yönünün belirlenmesinde yardımcı olacağı gibi, hastalığın daha iyi tanımlanması ve sınıflandırılmasında da yol gösterebilir.² Bir belirtecin endofenotip olarak kabul edilmesi için hastalıkla ilişkili olması, genetik geçiş göstermesi ve hastaların sağlıklı akrabalarında genel popülasyona göre daha yaygın olması gerekir.³ Şizofrenide hem tanıya yardımcı,^{4,5} hem de tedaviye yanıt ile işlevselliğin yordanmasında umut verici^{6,7} bazı endofenotipler bulunmuştur.^{5,8} Şizofrenide işitsel olaya bağlı potansiyellerdeki P50 baskılanması, 2-geri testi sırasındaki işlevsel manyetik rezonans görüntülemelerde gözlenen aktivasyon, süreklilik performans testi (CPT), sözel geri çağırma (California Sözel Öğrenme Testi-2), çalışma belleği (harf sayı dizisi testi-LNS); Wisconsin perseveratif yanıtlar, uyumsuzluk negatifliği (MMN) ve P300a amplitüplerinde azalma, akustik irkilmenin ön uyarıcı aracılı inhibisyonu (PPI), N100 olaya ilişkin potansiyel amplitüdü, düzgün göz hareketi takipleri (SPEM) gibi birçok endofenotip belirlenmiştir.^{4,7-9} Bu konuda her ne kadar büyük yol alınmış olsa da, erken tanı, tedaviye yanıt ve işlevselliği yordayıcı mevcut biyolojik belirteçler yetersiz kalmakta ve yeni belirteçlere gerek duyulmaktadır.¹⁰

Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde Wisconsin kart eşleme testi (WKET), sosyal bilişsel performans testlerinden gözlerden zihin okuma testi (GZOT) günümüze kadar yapılan şizofreni endofenotip çalışmalarında sıklıkla kullanılmıştır.^{11,12}

Şizofreni hastalarında saptanan bilişsel kusurlar (zihin kuramı, yürütücü işlevler, dikkat, sözel akıcılık gibi) hastaların akrabalarında da hafif düzeyde saptanmıştır.¹³⁻¹⁶ Son yıllarda yapılan araştırmalarda yaş, eğitim durumu, yakınlık derecesi, zeka gibi değişkenler kontrol edildiğinde hastalıktan etkilenmemiş birinci derece şizofreni akrabalarının bilişsel bozuklukları değerlendiren testlerde sağlıklı kontroller ile benzer performans gösterdikleri saptanmıştır.¹¹

Oksitosin (OT), hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden salgılanan bir hormondur.¹⁷ Hem şizofreni hastalarıyla, hem de sağlıklı insanlarla yapılan çalışmalarda bu hormonun sosyal girişkenliği artırdığı, antianksiyete etkisinin olduğu, sosyal bilişsel kapasite ve yürütücü işlev performansını artırabildiği gösterilmiştir.¹⁸⁻²¹ Bu açıdan bakıldığında, OT hormonunun endofenotip olarak kabul edilen bilişsel yetilerle birlikte değerlendirilmesi, mevcut endofenotiplerin daha da özgülleşmesini sağlayarak gelecek endofenotip araştırmalarında daha net verilerin ortaya konmasına öncülük edebilir. Literatürde OT hormonunun endofenotip olarak ele alındığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda aile içinde hasta ile gün içinde en çok zaman geçiren birey olan birincil bakım verenlerin içinde bulunduğu aile odaklı tedavi ve rehabilitasyon çalışmaları ile hastalığın oluşturduğu toplumsal ve ekonomik yük azaltılmaya çalışılmaktadır.²² Bazı çalışmalarda birincil bakım verenler üzerindeki yük azaldığında, hastaların belirti şiddetinde ve yıkıcı davranışlarında azalma olduğu gösterilmiştir.²³ Birincil bakım veren grubunun şizofreni hastalığı için önemli bir rolü bulunmakta, ancak hastaların

birinci derece akrabalarında yürütülen endofenotip çalışmalarında birincil bakım veren olma durumu göz ardı edilmektedir. Oysa hastalık belirtileri üzerine doğrudan etkisi olan birincil bakım veren grubunun ele alınmasının, hastalığa ilişkin daha tutarlı endofenotiplerin bulunmasında yardımcı olacağı kanısındayız.

Birçok çalışmada birincil bakım veren grubunun şizofreni hastalarının anneleri tarafından temsil edildiği gözlenmiştir.²⁴ Annenin OT hormonunun bağlanma, sosyal etkileşim ve çocuk bakımında olumlu etkileri vardır.²⁵ Şizofreni hastalarının, anneleri ile doğumdan itibaren başlayan ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda birincil bakım veren olan sağlıklı anneler ile yapılacak çalışmalar hastalığın tanı, tedavi ve işlevselliğinde yordayıcı olan endofenotiplerin saptanmasında daha güvenilir sonuçlar verebilir.

Bu çalışmanın ilk amacı, şizofreni hastalarının sağlıklı annelerini sosyal biliş, yürütücü işlevler ve plazma OT düzeyleri açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırmaktır. Aynı zamanda şizofreni hastalarının annelerini sağlıklı kontrollerden ayırt edebilecek endofenotiplerin varlığını araştırmaktır. Araştırmamızın varsayımlarına göre, şizofreni hastalarının annelerinde, sağlıklı kontrollere göre sosyal bilişsel performansın daha kötü, yürütücü işlevlerin daha yetersiz ve plazma OT düzeylerinin daha düşük olması beklenmektedir.

YÖNTEM

Örneklem ve işlem

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikoz Birimi tarafından izlenmekte olan 40 kronik şizofreni hastasının birincil bakım vereni alınmıştır. Kontrol grubu ise, en az bir çocuğu 18 yaşından büyük olan ve çocuklarından herhangi birinde duygudurum bozukluğu veya psikotik bozukluk bulunmayan, yaş ve eğitim durumu bakımından eşleştirilmiş 40 kadından oluşmaktadır. İki gruba da DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu²⁶ psikiyatrist tarafından uygulanmış ve psikiyatrik bozukluk saptanan kişiler çalışmaya alınmamıştır. İki grup için de dışlama ölçütleri madde kullanım bozukluğu, zeka geriliği (IQ<75), bunama veya 65 yaşından büyük olma (bilişsel kapasitede yaşa bağlı gerilemeyi dışlamak için), hormon tedavisi altında olma, gebelik veya emzirme olması olarak sıralanmıştır. Çalışma sırasında birincil bakım veren grubundan dört kişi, sağlıklı kontrol grubundan altı kişi plazma OT düzeylerinin aşırı uç değerlerde (ortalamanın iki standart sapma

altı ve üstü olan değerler) olması^{27,28} nedeniyle ve istatistiksel analiz basamaklarında yanlı sonuçların önüne geçilmesi²⁹ amacıyla çalışmadan çıkarıldı. Birincil bakım veren grubundan iki kişi ve sağlıklı kontrol grubundan üç kişi testleri tamamlamak istemedikleri için çalışmadan çıkarılmış ve çalışma 65 katılımcı ile tamamlanmıştır. Örneklem grubundan, kan alınmadan iki saat önce kafein, nikotin ve su dışında ek besin almamaları istenmiştir. Örneklem grubunun menstruasyon döneminde olmaması koşulu ile kan örnekleri sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alınmış, örneklem grubunun menstruasyon döneminde olmaması koşulu ile performans testleri aynı gün içerisinde psikiyatrist eşliğinde tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan her katılımcının sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmanın izni Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Veri toplama araçları

Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu-Sözcük Dağarcığı Alt testi (WAIS-R-Sözcük Dağarcığı Alt Testi): Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) alt testidir. Zorluk sırasına göre dizilmiş 35 sözcüğün anlamı sorulur.³⁰ Bu alt test, genel zekayı en iyi kestiren test olarak kabul edilir. Yeni bilgiye duyarlılık, bunları uzun süreli bellekte depolama ve durum gerektirdiğinde de yeniden gruplama yeteneğini gösterir.³¹

Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT): GZOT, kişilerin sadece yüz çevresini gösteren 36 resimden oluşmaktadır. Katılımcılardan, kendilerine sunulan dört öge arasından kişinin zihinsel durumunu en iyi anlatan birini seçmeleri istenmektedir. Çalışmada, testin 32 resimden oluşan ve Yıldırım ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış uyarlaması kullanılmıştır.³² Testte bulunan bazı resimlerin çok kolay ve tahmin edilebilir olması, deneklerin puanlarının yanlı yüksek olmasına neden olmaktadır. Her ne kadar 2001 yılında güncellenip çok kolay olan resimler testten çıkarılsa da,³³ çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna ilişkin yanlı yüksek puanların etkisinden kaçınmak için test maddeleri kolay ve zor sorular olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Zorluk derecesinin belirlenmesinde sağlıklı kontrol grubunun medyan değeri temel alınmıştır.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Test, dört uyarıcı kart ve 64 tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller vardır. WKET'te denek-

ten istenen, destedeki her tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemedir.³⁴ WKET'in Türkçe uyarılma çalışmaları Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.³⁵ Bu araştırmada testin bilgisayar sürümü kullanılmıştır (Wisconsin Card Sorting Test, Cyber Metrix Software Services). Çalışmamızda toplam doğru sayısı, perseveratif hata sayısı ve tamamlanan kategori sayısı kullanılmıştır.

Plazma OT düzeylerinin belirlenmesi

Plazma OT düzeylerinin belirlenmesi için her denekten periferik venöz katater aracılığıyla 5 cc kan örneği EDTA (etilendiamintetraasetik asit) ve aprotinin polipeptidi (EDTA-Aprotinin Tubes, Greiner Bio-One GmbH, Germany) içeren tüplere alınmış, +4°C'de 4000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiş ve plazması ayrılmıştır. Plazma örnekleri biyokimyasal analizin yapılacağı güne dek -80°C'de dondurucuda saklanmıştır. Plazmadan OT düzeyi için ekstraksiyon kuralları izlenmiş,³⁶ ELISA yöntemi uygulanmıştır (Bachem S-1233.0001 AVP EIA Kit, High Sensitivity, Bachem S-1176.0001 OT EIA Kit, High Sensitivity, Extraction-free CE-marked). Mevcut kit için plazma örneklerinde duyarlılığı (Av. IC50) 0-10 ng/ml aralığındadır.

İstatistiksel analiz

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız grup t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlı değişkenlerin

bağımlı değişkenlere olası etkisi sabitlenerek sonraki basamakta analize alınmıştır. Sosyal biliş (GZOT), yürütücü işlevler (WKET) ve plazma OT düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla çoklu karşılaştırmalardaki tip 1 hataların kontrol edilebildiği kovaryans analizi ANCOVA uygulanmış ve bu basamakta WAIS-R-sözcük dağarcığı etkisi sabitlenerek analize alınmıştır. Son olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunan değişkenler ile lojistik regresyon analizi yapılarak, iki grubu birbirinden ayırmada en önemli yordayıcının varlığı araştırılmıştır. Tüm analizler SPSS 21.0 paket istatistik programı kullanılarak yapılmış (IBM Corp., Armonk, NY. SPSS Statistics 21.0.) ve tüm değerler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Gruplar arası sosyal biliş (GZOT), yürütücü işlevler (WKET) ve plazma OT düzeylerinin karşılaştırılması

Örneklem grubuna ki-kare testi yapılarak sosyodemografik verilerindeki farklılık incelendiğinde, tablonun birçok gözünde beşten küçük değerler olduğu için güvenilirliği düşük olsa da, medeni durum ($\chi^2=2.94$, $p=0.40$), ekonomik düzey ($\chi^2=7.52$, $p=0.26$) ve meslek ($\chi^2=5.31$, $p=0.21$), yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplar arasında yaş ve eğitim durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Çalışmamızda zeka yordayıcısı olarak kullanmış

Tablo 1. Grupların bilişsel işlevlerine etki edebilecek değişkenlerin karşılaştırılması

	Hasta annesi (n=34) Ort.±SS	Sağlıklı kontrol (n=31) Ort.±SS	p
Yaş	55.61±7.37	55.64±7.54	0.58
Eğitim yılı	4.38±2.47	5.90±3.85	0.06
WAIS-R	53.55±8.56	57.83±7.68	0.03

* WAIS-R: WAIS-R Sözcük Dağarcığı Alt Testi

olduğumuz WAIS-R-sözcük dağarcığı alt testi puanlarında iki grup arasında anlamlı fark saptandığı için ($t_{(63)}=-2.11$, $p=0.03$), bu değişkenin bilişsel işlevlere olası etkisi sonraki analiz basamaklarında sabitlenmiştir. Kovaryans analizi sonuçlarında grup etkisi saptanmış olup (Wilks Lambda; $F_{(6,57)}=4.12$; $p=0.002$; $\eta^2=0.30$), sonuçlara Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Gruplar arası farklılığın yalnız plazma OT düzey-

lerindeki farklılıktan ($F_{(1,57)}=23.14$; $p<0.001$; $\eta^2=0.27$) kaynaklandığı gözlenmiştir. WKET ve GZOT puanları bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Son olarak yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerden plazma OT düzeyi ve WAIS-R sözcük dağarcığı değişkeni ikili lojistik regresyon analizine alınmıştır. Sonuçlar yalnız plazma OT düzeyinin (Beta=0.011, SE=0.004),

Tablo 2. Grupların test performansları ve plazma oksitosin düzeyi ortalamaları ile grup etkisinin kovaryans analizi ile incelenmesi

	Hasta annesi (n=34) Ort.±SS	Sağlıklı kontrol (n=31) Ort.±SS	F	p	η_p^2
GZOT-K	8.08±3.49	9.58±2.97	1.77	0.18	0.05
GZOT-Z	6.08±2.45	7.45±2.54	2.32	0.13	0.07
GZOT-T	14.17±5.19	17.03±4.86	2.66	0.10	0.07
WKET-D	72.50±20.47	76.67±19.01	0.00	0.95	0.01
WKET-H	32.23±14.68	30.54±14.92	0.01	0.89	<0.01
WKET-K	3.52±2.25	3.87±2.32	0.09	0.75	<0.01
OT (pg/ml)	269.36±135.81	505.49±209.22	23.14	<0.001*	0.27

GZOT-K: Gözlerden Zihin Okuma Testi Kolay Sorular Doğru Sayısı, GZOT-Z: Gözlerden Zihin Okuma Testi Zor Sorular Doğru Sayısı, GZOT-T: Gözlerden Zihin Okuma Testi Toplam Doğru Sayısı, WKET-D: Wisconsin Kart Eşleme Testi Toplam Doğru Sayısı, WKET-H: Wisconsin Kart Eşleme Testi Tekrarlanan Hata Sayısı, WKET-K: Wisconsin Kart Eşleme Testi Tamamlanan Kategori Sayısı.

* WAIS-R sözcük dağarcığı alt testi kovaryans olarak analize dahil edilmiştir.

birincil bakım verenlerle sağlıklı kontrol grubunu anlamlı olarak (Wald's $\chi^2_{(df=1)}=7.69$; $p=0.006$; $\text{Exp}(B)=1.011$) birbirinden ayırt ettiğini göstermiştir. Bu regresyon modeli sağlıklı birincil bakım veren grubunun % 85.3'ünü, sağlıklı kontrol grubunun %64.5'ünü ve tüm örneklem grubunun %75.4'ünü başarılı bir şekilde temsil etmiştir.

TARTIŞMA

Birincil bakım veren grubundaki sağlıklı annelerin GZOT ve WKET puanları sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Zekayı yordayan bir test olan WAIS-R sözcük dağarcığı alt testi performansı ve plazma OT düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, birincil bakım veren grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu iki gruba birbirinden ayırt etmede farklılık gösteren değişkenler göz önünde bulundurulduğunda plazma OT düzeyi tek başına öne çıkmıştır.

Literatürde, birincil bakım verenler ile yapılan çalışmaların çoğunda anne veya baba ayrımı yapılmamıştır. GZOT'nin kullanıldığı ve şizofreni hastalarının sağlıklı annelerinin alındığı çalışma sayısı azdır. Bu çalışmalarda GZOT açısından kontrol gruplarıyla anlamlı farklılıklar saptanmıştır.³⁷ Bu sonuçlar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Testin standardizasyon çalışmasında doğru yanıt oranının eğitim düzeyinden ve dolaylı olarak da zeka düzeyinden anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır.³⁸ Bu nedenle çalışmada birincil bakım veren ile kontrol grubunun eğitim düzeyi açısından farklılık olmaması ve zeka için öngördürücü testlerden biri olan WAIS-R sözcük dağarcığı alt testinin diğer değişkenlere olan etkisinin kontrol edilmesi elde edilen sonucun geçerliliği açısından önemlidir. Yürütücü işlevler-

le ilgili bir fikir veren WKET şizofreni hastalarının ailelerinde yaygın olarak çalışılmıştır. Bu testin kullanıldığı çalışmalarda 1. derece akrabalar arasında cinsiyet ayrımı yapılmamış olup, şizofreni hastalarının 1. derece akrabalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük puanlar gözlenmiştir. Ancak bu farklılıkların istatistiksel etki gücü zayıf olarak belirtilmiştir.^{11,15} WAIS-R sözcük dağarcığı alt testi, 1. derece akrabalarla yapılan az sayıda çalışmada zekayı öngördürücü nörobilişsel testlerden biri olarak ele alınmıştır. Bu çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu 1. derece akrabalara göre daha yüksek puanlar elde etmiştir, ancak meta-analizlerde istatistiksel etki gücü örneklem küçüklüğü nedeniyle zayıf olarak saptanmıştır.¹¹ WAIS-R sözcük dağarcığı alt testi puanlarının sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek saptanması ile bu sonuçlar yinelenmiştir. Çalışmamızda eğitim durumu, yaş ve zeka düzeyi gibi değişkenlerin, bilişsel işlevleri değerlendiren testlere olan etkisinin kontrol edilmesi ile gruplar arasında GZOT ve WKET performansı bakımından bir farklılık gözlenmemiştir. WKET ve GZOT'un kullanıldığı endofenotip çalışmalarında, testlerin sonuçlarına etki edebilecek değişkenlerin hesaba katılması, endofenotiplerin daha güvenilir olmasını sağlayabilir.

Plazma OT düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla birincil bakım veren grubunda daha düşük saptanmıştır. Plazma OT düzeyinin incelendiği sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda yüksek plazma OT düzeyi olanlarda bilişsel işlevlerin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.³⁹ İntranazal OT verilmesi ile sosyal bilişsel performansın arttığı hem şizofreni hastalarında,^{40,41} hem de sağlıklı gönüllülerde³⁸ gösterilmiştir; ancak bu durumun

aksini gösteren çalışma da vardır.⁴² Çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda plazma OT düzeyi yüksek saptanmasına rağmen, bilişsel performans testlerinde birincil bakım veren grubuna göre istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Plazma OT düzeyinin düşük olması tek başına birincil bakım veren grubu temsil etmiştir. Bu durum plazma OT düzeyinin endofenotip olarak ele alınmasında güçlü bir gösterge olabilir. Güçlü bir endofenotipik belirteç olarak kabul edilen WKET'nin sonuçları etkileyebilecek zeka, yaş, eğitim durumu gibi değişkenler kontrol edildiğinde anlamlılığını yitirmesi, güvenilirliği konusunda şüphe uyandırmaktadır. Oysa, OT hormonu değerlendiriciden bağımsız bir biyokimyasal veri niteliği taşımaktadır. Plazma OT düzeyi daha önce belirlenen endofenotiplerle birleştirilerek, biyolojik açıdan daha tutarlı fenotiplerin oluşturulmasını, hastalıktaki genlerin belirlenmesine yardımcı olarak hastalığa ilişkin hangi ögenin kalıtıldığı konusunda yelpazenin daraltıl-

masını sağlayabilir. Bu yönüyle tanı sınıflandırmasında klinik ölçütlere yön vererek risk altındaki bireylerin belirlenmesi, riskli durumlarda erken girişim olanağı, tedavide yeni yaklaşımlara olanak tanıyabilecektir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Örneklem sayısının azlığı, sosyal biliş ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde sınırlı sayıda testin kullanılması, yalnız remisyon döneminde olan hastaların annelerinin çalışmaya alınması endofenotip saptanması için genellenebilir yorumlar yapılmasını engellemektedir.

Şizofreni hastalarının sağlıklı birincil bakım verenlerinin sadece anneler olarak alındığı bir grupta plazma OT düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Aynı zamanda plazma OT düzeylerinin bu grupta bilişsel işlevlerle olan ilişkisini inceleyen bir çalışma da yoktur. Araştırmamız bu açıdan özgün bir değere sahiptir. Gelecekte daha geniş örneklemeler ile yapılacak çalışmalara gerek vardır.

Yazarların katkıları: O.A.: Veri toplama, veri tabanı oluşturma, makale yazımı; K.B.: Veri toplama, veri tabanı oluşturma, makale yazımı; C.T.: Araştırma protokolü hazırlama, makale yazımı; P.Ü.A.: İstatistiksel çözümleme, makale yazımı; F.P.Ç.: Veri toplama, veri tabanı oluşturma, makale yazımı; A.E.D.: Araştırma protokolünü hazırlama, makale yazımı.

KAYNAKLAR

1. Brüne M. *Textbook of Evolutionary Psychiatry and Psychosomatic Medicine*. First ed., UK, 2008.
2. Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klin Psikiyatr Derg* 2008; 11:9-12.
3. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-645.
4. Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Menard JF, Roussignol AC, et al. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:466-474.
5. Thibaut F, Boutros NN, Jarema M, Oranje B, Hasan A, Daskalakis ZJ, et al. Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16:280-290.
6. Arfken CL, Carney S, Boutros NN. Translating biological parameters into clinically useful diagnostic tests. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:320-323.
7. Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, Sprock J, et al. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One* 2012; 7:(7),e39434.
8. Swerdlow NR, Gur RE, Braff DL. Consortium on the genetics of schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 163:9-16.
9. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2009; 109:24-37.
10. Stöber G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:127-155.
11. Snitz BE, MacDonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006; 32(1):179-194.
12. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4:373-390.
13. Chen WJ, Liu SK, Chang CJ. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in non psychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1214-1220.

14. Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T. Executive/ attentional performance and measures of schizotypy in patient with schizophrenia and their non psychotic first-degree relatives. *Schizophr Res* 2000; 46:269-283.
15. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004; 71:285-295.
16. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2007; 95:70-75.
17. Kelly, J, Swanson L. Additional forebrain regions projecting to the posterior pituitary: preoptic region, bed nucleus of the stria terminalis, and zona incerta. *Brain Res* 1980; 197(1):1-9.
18. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007; 61(6):731-733.
19. Guastella AJ, Carson DS, Dadds MR, Mitchell PB, Cox RE. Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces? *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(2):220-225.
20. Fischer-Shofty M, Shamay-Tsoory SG, Harari H, Levkovitz Y. The effect of intranasal administration of oxytocin on fear recognition. *Neuropsychologia* 2010; 48(1):179-184.
21. Perez-Rodriguez MM, Mahon K, Russo M, Ungar AK, Burdick KE. Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(2):265-282.
22. Onwumere J, Grice S, Kuipers E. Delivering cognitive-B behavioural family interventions for schizophrenia. *Aust Psychol* 2016; 51(1):52-61.
23. Sharif F, Maryam S, Arash M. Effect of a psycho-educational intervention for family members on caregiver burdens and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia in Shiraz, Iran. *BMC Psychiatry* 2012; 12(1):48-57.
24. Cassidy H, O'Callaghan N. Efficacy of a psycho-educational intervention in improving relatives' knowledge about schizophrenia and reducing re-hospitalisation. *Eur Psychiatry* 2001; 16:446-450.
25. Bartz JA, Zaki J, Ochsner KN, Bolger N, Kolvezon A, Ludwig N, et al. Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:21371-21375.
26. First RL, Spitzer M, Gibbon JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders-Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). First ed., New York, 2002.
27. Husarova VM, Lakatosova S, Pivovarciova A, Babinska K, Bakos J, Durdiakova J, et al. Plasma oxytocin in children with autism and its correlations with behavioral parameters in children and parents. *Psychiatry Investig* 2016; 13(2):174-183.
28. Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 2008; 98(1):247-255.
29. Ovla HD, Taşdelen B. Aykırı değer yönetimi. *Mersin Üniv Tıp Fak Der* 2012; 5(3):64-67.
30. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS- IV). TX: NCS Pearson, San Antonio, 2008.
31. Krull KR, Scott JG, Sherer M. Estimation of premorbid intelligence from combined performance and demographic variables. *Clin Neuropsychol* 1995; 9:83-88.
32. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 22:177-186.
33. Clarke D. Cambridge International AS and A Level Psychology Revision Guide. First ed., London: Hodder Education Press, 2013, p.87-96.
34. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa: FL, 1981.
35. Karakaş S, Irak M, Ersezgin ÖU. Wisconsin kart eşleme testi (WCST) ve Stroop testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. 10. Ulusal Psikoloji Kongresi (Eylül 1998, Ankara) Özet Kitabı, 1998, s.44, Ankara.
36. Szeto A, McCabe PM, Nation DA, Tabak BA, Rossetti MA, McCullough ME, et al. Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods of the measurement of plasma oxytocin. *Psychosom Med* 2011; 73(5):393.
37. Pentaraki A, Touloupoulou T, Stefanis NC, Stahl D, Kaliora SC, Roukas D, et al. Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: Understanding mental states from the eyes in families with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 102:188.
38. 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):241-251.
39. Herpertz SC, Bertsch K. Oxytocin effects on brain functioning in humans. *Biol Psychiatry* 2016; 79(8):631-632.
40. Davis MC, Lee J, Horan WP, Clarke AD, McGee MR, Green MF et al. Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 147:393-397.
41. Woolley J, Chuang B, Lam O, Lai W, O'Donovan A, Rankin K, et al. Oxytocin administration enhances controlled social cognition in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 47:116-125.
42. Bakermans KM, Van IM. Sniffing around oxytocin: review and meta analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 2013; 3:258.