

İlk Atak Şizofrenide Depresif Belirtiler: Altı Aylık İzleme Çalışması

Dr. Özcan Uzun, Dr. Nihat Zincir,
Dr. Adnan Cansever, Dr. Aytekin Özşahin¹

ÖZET:

İLK ATAK ŞİZOFRENİDE DEPRESİF BELİRTİLER: ALTI AYLIK İZLEME ÇALIŞMASI

Amaç: Bu çalışmada ilk atak şizofrenide depresif belirtilerin yaygınlığının saptanması ve bunların pozitif ve negatif belirtilerle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Yirmi altı erkek olgu, antipsikotik tedavi verilerek altı ay süreyle izlendi. Şizofreni tanısı DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)'nın Türkçe versiyonu ile konuldu. Bozukluğun şiddeti Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği ile, pozitif belirtiler Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ile ve negatif belirtiler Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ile ölçüldü. Depresif belirtiler 17-soruluk Hamilton Depresyon Ölçeği ve Calgary Depresyon Ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi, olguların %69.2'sinde depresif belirtiler görüldüğü bulundu. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda, depresif belirtilerle şizofreninin şiddeti ve pozitif belirtiler arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. İzleme döneminde antipsikotik tedavi ile hem depresif hem de psikotik belirtilerin şiddetinde eş zamanlı olarak düşme meydana geldi.

Sonuç: İlk atak şizofrenide depresif belirtilerin yüksek oranda bulunması ve şizofreninin şiddeti ile korelasyon göstermesi bu belirtilerin bozukluğun bir çekirdek belirtisi olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: ilk atak şizofreni, depresif belirtiler, pozitif belirtiler, negatif belirtiler.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:64-68

ABSTRACT:

DEPRESSIVE SYMPTOMS IN FIRST EPISODE SCHIZOPHRENIA: A SIX-MONTH FOLLOW-UP STUDY

Objective: In this study we aimed to find the prevalence of depressive symptoms in first-episode schizophrenia, and to determine the relationship between depressive symptoms and positive/negative symptoms of schizophrenia.

Method: Twenty-six patients receiving neuroleptic medication were followed-up throughout six months. Schizophrenia was diagnosed by using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). Severity of psychosis, positive symptoms, and negative symptoms were measured using of the Brief Psychiatric Rating Scale, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, respectively. Depressive symptoms were assessed by using the Hamilton Rating Scale for Depression and Calgary Depression Scale.

Results: At pretreatment, the frequency of depressive symptoms was 69.2%. The results indicated that depressive symptoms were correlated with severity of schizophrenia and with positive symptoms at beginning and at the end of the study. With neuroleptic treatment, depressive and psychotic symptoms decreased significantly during follow-up.

Conclusion: The frequency of depressive symptoms in first-episode schizophrenia was high. Moreover, a positive correlation was found between depressive symptoms and severity of schizophrenia. Thus, we concluded that depressive symptoms might be core symptom of schizophrenia.

Key Words: first-episode schizophrenia, depressive symptoms, positive symptoms, negative symptoms.

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:64-68

GİRİŞ

Depresif belirtiler şizofreninin seyrinde yaygın olarak (%12-%75) görülmektedir (1-3). Bunun psikopatolojik kökenleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Konuyla ilgili olarak, depresif belirtilerin bozukluğun bir parçası olduğu (1,4) veya kullanılan antipsikotiklerin depresif belirtilere yol açtığı (5) gibi varsayımlar üzerinde durulmaktadır. Bir çok araştırmacı depresif belirtilerin ilk atak şizofrenide bildirilen oranlardan da-

ha yüksek olduğunu savunmaktadır. Akut dönemde depresif belirtilerin kolay tanınmadığı, daha sonra ise psikotik belirtilerin hafiflemesiyle birlikte bu belirtilerin de şiddetinde azalma görüldüğü ve ihmal edildikleri vurgulanmaktadır (1,6-8).

Farklı sonuçlar bulunmuş olsa da (9), çalışmaların çoğunluğunda, akut dönemdeki depresif belirtilerin psikozun gidişi için olumlu bir gösterge olduğu bildirilmiştir (10,11). Kronik dönemde ise depresif belirtilerin olumsuz gidişi gösterdiği; alevlenme ve hastaneye ya-

¹GATA Psikiyatri AD, Ankara- TURKEY

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç. Dr. Özcan Uzun, GATA Psikiyatri AD, 06018 Etlik, Ankara - TURKEY.

Fax: +90 (312) 304 45 07 E-mail: ouzun@gata.edu.tr

Kabul tarihi / Acceptation date: 23.01.2002

tiş sıklığını artırdığı, tedaviye uyumu bozduğu ve özellikle intihara yol açması nedeniyle mortalite riski oluşturduğu bulunmuştur (12-14).

Şizofreninin her döneminde depresif belirtilerle pozitif belirtiler arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1,3,8,15). Bu korelasyon, depresyonun şizofreninin bir çekirdek belirtisi olduğu, dolayısıyla psikozun alevlenmesiyle depresif belirtilerin de alevlendiği ve psikozun gerilemesiyle de yatıştığı şeklindeki görüşlerle açıklanmıştır (1,10). Depresif belirtiler ile negatif belirtiler arasındaki ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar alınmıştır. Negatif belirtilerle korelasyon bulunmamış veya zayıf bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (3,16-19). Araştırmacılar bu çelişkili sonuçların depresif belirtilerle negatif belirtileri birbirinden ayırt etmenin zor olmasından ve kullanılan ölçeklerin bu ayrımı yapmak için yetersiz kalmasından kaynaklandığını öne sürmektedirler (8,20,21).

Depresif belirtilerle ilgili çalışmaların çoğu kronik şizofreni olgularında ve kesitsel olarak yapılmıştır. İlk atak şizofreni çalışmalarının sayısı oldukça az bulunmaktadır. Üstelik depresif belirtiler için farklı tanımlama ve ölçekler kullanılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, ilk atak şizofrenide depresif belirtilerin yaygınlığının saptanması, bunların hastalığın şiddeti, pozitif ve negatif belirtilerle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem:

Çalışmaya GATA Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniğinde Temmuz 2000- Ağustos 2001 tarihleri arasında yatırılarak tedavi gören 50 ilk atak psikoz olgusu alındı. Araştırma protokolu anlatılarak hasta veya yakınlarının yazılı onayları alındı. Şizofreni dışında özgül bir psikiyatrik bozukluğu bulunanlar (major depresif bozukluk dahil), geçen bir ay içerisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olanlar ile saptanmış organik hastalığı, organik ruhsal bozukluğu veya alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı bulunan olgular çalışmaya alınmadı. Elli olgudan 10'u test değerlendirmeleri için yeterli bilgi sağlanamadığından ve 9'u izleme döneminde tekrar iletişim kurulamadığından çalışma dışında kaldı. Çalışmayı 31 olgu tamamlandı. Olguların tamamı erkek olup, yaş ortalamaları 21.6 ± 2.4 yıl, eğitim düzeyleri 9.2 ± 3.2 yıl bulundu. Bekarların oranı %93.5 (n=29)'di. Hastaların %25.8'i (n=8) alt ekonomik düzeye sahip ve %25.8'i (n=8) kırsal bölgede yaşamaktaydı.

Ölçümler:

Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirildi. Komorbid bozuklukları dışlanmak ve şizofreni tanısı koy-

mak için DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formunun (SCID-I) (22) Türkçe versiyonu (23) kullanıldı (Şizofreni tanısı koyabilmek için 6 aylık süre ölçütü olduğundan SCID-I izleme sonunda tekrar uygulandı ve kısa psikotik bozukluk ve şizofreniform bozukluk tanısı alan olgular değerlendirme dışı bırakıldı). Bozukluğun şiddeti Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDÖ) ile değerlendirildi (24,25). Pozitif belirtiler Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ) (26,27) ve negatif belirtiler Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) (28,29) ile ölçüldü. Depresif belirtiler Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan 17 soruluk Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ile değerlendirildi (30,31). Bu ölçekten 17 ve üzerinde puan alanlar önceki çalışmada olduğu gibi (3,8), klinik yönden anlamlı depresif belirti gösteren olgular olarak değerlendirildi. Depresif belirtiler ayrıca Calgary Depresyon Ölçeği (CDÖ) ile değerlendirildi (21). Bu ölçek şizofreninin akut ve rezidüel evrelerindeki depresyonun varlığını psikopatolojinin diğer boyutlarından ayrılmış olarak yansıtmak için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (32).

Uygulama:

Olgular ilk değerlendirilmelerinden sonra antipsikotik tedaviye alındı ve klinik gidişe göre en az bir ay yatırılarak izlendi. Sonraki adımlarda birinci, üçüncü ve altıncı aylarda yukarıda bildirilen ölçekler tekrar uygulandı. Tedavide 15 mg gün (oral) haloperidol kullanıldı ve ilaç dozu izleme dönemi boyunca sabit tutuldu. Ekstrapiramidal yan etkiler için biperiden 4 mg gün (oral) uygulandı. Bunların dışında antidepresifler dahil herhangi bir psikotrop ilaç verilmedi. Tedaviyi uygulayan hekimler ile ölçekleri uygulayan araştırmacılar farklı kişilerdi.

İstatistiksel değerlendirme:

HAM-D ölçeğine göre 17 ve üzerinde puan alan depresif belirti gösteren olgular ile 16 ve altında puan alan olgular karşılaştırıldı. İki grubun ortalama değerleri, Mann-Whitney U testi ile; yüzde değerleri ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değerlerin birbirleriyle ilişkisinin gösterilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR:

İzleme dönemi sonu değerlendirmelerinde SCID-I'e göre 2 olgu kısa psikotik bozukluk ve 3 olgu şizofreniform bozukluk tanısı aldılar. Bu olgular istatistiksel değerlendirmelere dahil edilmediler.

Şizofreni tanısı alan 26 olgunun %69.2'sinde (n=18) depresif belirtiler olduğu saptandı (HAM-D puanı ≥ 17). Depresif belirtiler gösteren grup ile diğer

grup arasında sosyodemografik özellikler yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri

	Depresif Belirtili Grup (HAM-D $\geq$ 17) (n=18)	Depresif Belirtsiz Grup (HAM-D<17) (n=8)	p
Yaş; ortalama $\pm$ s.d. (yıl)	20.9 $\pm$ 1.7	21.9 $\pm$ 2.5	.192*
Eğitim; ortalama $\pm$ s.d. (yıl)	8.3 $\pm$ 2.9	10.0 $\pm$ 2.9	.238*
Medeni durum; n (%)			.326**
Bekar	16 (%88.9)	8 (%100)	
Evli	2 (%11.1)	0 (%0)	
Ekonomik durum; n(%)			.883**
Zayıf	5 (%27.8)	2 (%25)	
Orta	13 (%72.2)	6 (%75)	
Yaşadığı yer; n(%)			.914**
Kırsal	6 (%33.3)	2 (%25)	
Şehir	12 (%66.7)	6 (%75)	

*Mann-Whitney U testi; ** χ^2 -testi

Tedavi öncesi klinik bulgular:

Depresif belirti gösteren olguların ortalama KPDÖ puanı 87.6 $\pm$ 12.4 iken depresif belirti göstermeyenlerin puanı 76.0 $\pm$ 15.4 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Z=-1.779, p>.080). Aynı şekilde iki grubun ortalama PBDÖ (Z=-1.029, p>.311) ve NBDÖ (Z=-1.112, p>.285) puanları arasında da anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Öte yandan HAM-D puanları ile KPDÖ (r=.6, n=26, p<.003) ve PBDÖ (r=.3, n=26, p<.04) puanları arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. Aynı şekilde CDÖ puanları ile KPDÖ (r=.4, n=26, p<.05) ve PBDÖ (r=.4, n=26, p<.04) puanları arasında da anlamlı düzeyde bir korelasyon olduğu bulundu. Ancak, NBDÖ puanları ile HAM-D (r=.3, n=26, p>.162) ve CDÖ (r=.1, n=26, p>.613) puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

İzleme dönemi sonunda KPDÖ, PBDÖ, NBDÖ, HAM-D ve CDÖ puanlarında meydana gelen değişimler Tablo 2'de gösterilmiştir. Depresyon puanlarında oluşan değişimler KPDÖ, PBDÖ ve NBDÖ puanları ile paralellik gösterdi. Altıncı ay sonunda HAM-D puanları ile KPDÖ (r=.9, n=26, p<.001) ve PBDÖ (r=.8, n=26, p<.001) puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptandı. CDÖ puanları ile KPDÖ (r=.8, n=26, p<.001) ve PBDÖ (r=.6, n=26, p<.001) puanları arasında da pozitif korelasyon olduğu bulundu. Aynı şekilde HAM-D ve CDÖ puanları arasında başlangıçta (r=.8, n=26, p<.001) ve izleme dönemi sonunda (r=.8, n=26, p<.001) kuvvetli bir pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak, NBDÖ puanları ile hem HAM-D (r=.3, n=26, p>.218) ve hem de CDÖ (r=.2, n=26, p<.197) puanları arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

İlk atak şizofreni olguları ile yapılan bir izleme çalışmasında, Koreen ve arkadaşları (1) depresif belirtilerin şiddetinin psikotik belirtilerle pozitif bir korelasyon gösterdiğini ve psikotik belirtilerin yatışması ile depresif belirtilerin şiddetinde de eş zamanlı olarak gerileme görüldüğünü bildirmişlerdir ve bu sonucu "depresif belirtilerin akut tablonun bir çekirdek belirtisi olduğunun" bir kanıtı olarak yorumlamışlardır. Tedavide haloperidol, klorpromazin veya tiyotiksen kullanan Tapp ve arkadaşları da (8) şizofreninin akut döneminde antipsikotiklerin depresif belirtiler üzerinde yararlı olduğunu ve bunun ilacın doğrudan etkisi ile veya psikotik belirtilerin düzelmesi sonucu gelişen ikincil bir yanıtla ilgili olabileceğini vurgulamışlardır.

Bu çalışmamızda, yukarıda sözü edilen çalışmalarla (1,8) uyumlu olarak, tedavi öncesinde, ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtilerin yaygın olarak görül-

Tablo 2. Başlangıçtaki depresyon durumuna göre olguların başlangıç ve 6. ayda klinik değerlendirmeleri

	Başlangıç			6. ay		
	Depresif Belirtili (n=18) ort. $\pm$ s.d.	Depresif Belirtsiz (n=8) ort. $\pm$ s.d.	z*	Depresif Belirtili (n=18) ort. $\pm$ s.d.	Depresif Belirtsiz (n=8) ort. $\pm$ s.d.	z*
KPDÖ	87.6 $\pm$ 12.4	76.0 $\pm$ 15.4	-1.779**	51.7 $\pm$ 9.7	58.9 $\pm$ 14.9	-1.363**
PBDÖ	77.4 $\pm$ 30.5	64.8 $\pm$ 35.4	-1.029**	36.4 $\pm$ 18.6	49.8 $\pm$ 32.9	-1.167**
NBDÖ	85.9 $\pm$ 20.8	76.8 $\pm$ 17.5	-1.112**	44.8 $\pm$ 16.6	48.4 $\pm$ 19.4	-.445**
CDÖ	20.5 $\pm$ 3.1	12.0 $\pm$ 3.2	-4.017***	13.2 $\pm$ 8.9	16.8 $\pm$ 8.6	-1.029**
HAM-D	31.6 $\pm$ 5.1	12.3 $\pm$ 2.4	-4.010***	18.3 $\pm$ 6.9	22.4 $\pm$ 8.9	-1.419**

*Mann-Whitney U testi; **p>.05, ***p<.05

İzleme dönemi sonundaki klinik bulgular:

Başlangıçta depresif belirti gösteren 18 olgudan 8'inin HAM-D puanları 17'nin altına düştü. Ancak başlangıçta depresif olmayan (HAM-D puanı<17) 8 olgudan 6'sının ise HAM-D puanları 17'nin üzerine yükseldi. Sonuç olarak, çalışma sonunda 16 (%61.5) olgu depresif belirti göstermekteydi (HAM-D $\geq$ 17 puan).

düğü (%69.2) saptandı. Altı aylık izleme dönemi sonunda ise depresif belirtilerin görülme sıklığının azalarak %61.5'e gerilediği bulundu. Başlangıçta depresif belirtilerin şiddeti (toplam HAM-D puanı) ile psikotik belirtilerin şiddeti (toplam KPDÖ puanı) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. İzleme döneminde depresif belirtiler psikotik belirtilerle eş zamanlı bir değişim gösterdi ve izlem sonunda da depresif belirtilerin şiddeti ile psi-

kotik belirtilerin şiddeti arasında korelasyon olduğu görüldü.

Farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da (33), şizofreninin kronik döneminde özellikle klasik antipsikotiklerin depresyona yol açtığı veya depresif belirtileri alevlendirdiği artık genel olarak kabul edilmektedir (6,34). Şizofreninin akut döneminde ise antipsikotiklerin depresif belirtileri alevlendirmede, aksine depresif belirtiler üzerinde de yatıştırıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (1,8,18).

Birçok yazar şizofreninin akut dönemde görülen depresif belirtileri iyi gidişin göstergesi olarak kabul etmiştir (9-11). Çalışmamızda, başlangıçta depresif belirtiler gösteren grupta KPDÖ puanlarındaki azalmanın, başlangıçta depresif belirtisi olmayan gruptan anlamlı derecede fazla olduğu bulundu. Ayrıca, ilginç bir bulgu olarak, izleme dönemi sonunda kısa psikotik bozukluk veya şizofreniform bozukluk tanısı alan olguların hepsi başlangıçta depresif belirtiler gösteren grupta bulunmaktaydı. Bu bulgular depresif belirtiler görülmesinin ilk atak psikozda iyi gidişin göstergesi olduğu düşüncesi ile uyumlu görünmektedir. Ancak, göreceli olarak izleme süremizin kısa olduğunu ve olguların sayısının düşük olduğunu göz önüne alırsak, elde edilen sonuç bir ipucu olabilir de genelleştirilmemelidir.

Şizofrenideki depresif belirtilerle pozitif ve negatif belirtiler arasındaki ilişki de bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Çalışmaların çoğunluğunda, özellikle bozukluğun akut döneminde, depresif belirtilerle pozitif belirtiler arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (9,35,36). İlk atak şizofreni olgularıyla yapılan çalışmalarda da bu ilişki saptanmıştır (1,9). Bizim çalışmamızda da depresif belirtilerle PBDÖ puanları arasında anlamlı korelasyon olduğu bulundu. Emsley ve arkadaşları (9), depresif belirtilerle pozitif belirtiler arasında görülen korelasyonun olası nedenlerini depresif belirtilerin pozitif belirtilere ikincil olarak gelişmesi veya bu belirtilerin aynı patolojik kökenden kaynaklanması varsayımlarına bağlamaktadır. Öte yandan Dollfus ve arkadaşları (37) akut dönemde şizofreninin pozitif belirtileri ile depresif belirtiler arasında negatif bir korelasyon bulduklarını rapor etmişlerdir. Bu farklı sonucun nedeni açık değildir. Ancak kullanılan farklı ölçeklerden kaynaklanmış olması

mümkündür.

Tapp ve arkadaşları (8), depresif belirtilerdeki iyileşmeyi hem pozitif ve hem de negatif belirtilerle ilişkili buldular ve bunu depresif belirtilerin psikotik alevlenmenin bir parçası olduğu görüşünün bir kanıtı olarak yorumladılar. Bununla birlikte Emsley ve arkadaşları (9) ile House ve arkadaşları (19), ilk atak şizofrenide depresif belirtilerle negatif belirtiler arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını rapor etmişlerdir. Bu çelişkili sonuçların yanında, şizofrenide depresif belirtilerin ve negatif belirtilerin değerlendirilmesi ile ilgili başka kaygılar da bulunmaktadır. Bazı yazarlar, özellikle değerlendirmelerde HAM-D kullanılmış olmasının, depresyondaki bazı değişkenlerin negatif belirtilerle veya ilaç yan etkileriyle karıştırılabileceğini ve yanlış yorumlara varılabileceğini vurgulamaktadırlar (1,6,38). Bu nedenlerle çalışmamızda, HAM-D yanında, psikotik hastalardaki depresif belirtiler için daha özgül olduğu kabul edilen CDÖ'ni de kullandık (20). CDÖ bulguları bütün ölçümlerde HAM-D bulguları ile paralellik gösterdi. Bu bağlamda, negatif belirtilerin değerlendirilmesinde kullanılan NBDÖ puanları ile hem HAM-D ve hem de CDÖ puanları arasında anlamlı korelasyon olmadığı bulundu.

Çalışmamızın bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktaydı. Göreceli olarak olgu sayısı azdı ve izleme süresi kısaydı. Ayrıca, başlangıçta olgularımız antipsikotik veya herhangi bir psikotrop ilaç almamış olsalar da izleme döneminde hepsi antipsikotik kullandılar. Kullanılan antipsikotiklerin neden olabileceği ekstrapiramidal yan etkilerin depresif belirtileri etkileyebileceği bildirilmektedir (5). Ancak çalışmamızda, izleme döneminde, ekstrapiramidal yan etkilerle depresif belirtiler arasındaki ilişkinin çalışılmamış olması da ek bir sınırlılık olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, ilk atak şizofrenide depresif belirtiler sık izlenen durumlardır. Depresif belirtilerin şizofreninin şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve antipsikotik kullanımı sonucu, psikotik belirtilerdeki yatışmayla eş zamanlı olarak gerilediği bulunmuştur. Bu sonuçlar akut dönemdeki depresif belirtilerin, pozitif ve negatif belirtiler gibi, şizofreninin bir çekirdek belirtisi olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1643-1648.
2. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:315-316.
3. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, Harris MJ, Bailey A, Patterson TL, Judd L, Jeste DV. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1736-1743.
4. Hofmann P, Bostock J, Cooper J. Depressive symptoms in the long term of schizophrenia. *Int Psychiatry Today* 1997;7:1-3.

5. Perenyi A, Norman T, Hopwood M, Burrows G. Negative symptoms, depression and parkinsonian symptoms in chronic, hospitalized schizophrenic patients. *J Affect Disord* 1998;48:163-169.
6. Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aranson A, Casey E. Postpsychotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 1988;145:1532-1537.
7. Addington DE, Addington JM. Attempted suicide and depression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:288-91.
8. Tapp A, Kilzieh N, Wood AE, Raskind M, Tandon R. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry* 2001;42:314-318.
9. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:747-751.
10. Siris SG. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: Implications for DSM-IV. *Schizophr Bull* 1991;17:175-196.
11. Kay SR, Lindenmeyer J. Outcome predictors in acute schizophrenia: prospective significance of background and clinical dimensions. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:152-160.
12. McGlashan TH, Carpenter WT. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:231-239.
13. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, Gelenberg AJ, Mieske M. Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:197-203.
14. Rossau CD, Mortensen PB. Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: nested case-control study. *Br J Psychiatry* 1997;171:355-359.
15. Nakaya M, Ohmori K, Komahashi T, Suwa H. Depressive symptoms in acute schizophrenic inpatients. *Schizophr Res* 1997;25: 131-139.
16. Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, Joseph S. Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;154:207-211.
17. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE, Upadhyaya VH, West SA, McElroy SL. Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1996;168:68-71.
18. Krakowski M, Czobor P, Volavka J. Effect of neuroleptic treatment on depressive symptoms in acute schizophrenia episodes. *Psychiatry Res* 1997;71:19-26.
19. Küçükörmürcü Ş, Dilbaz N, Tan D. Kronik şizofreni tanısı almış hastalarda depresyon. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1993;4:213-218.
20. House A, Bostock J, Cooper J. Depressive syndromes in the year following onset of a first schizophrenic illness. *Br J Psychiatry* 1987;151:773-779.
21. Addington DE, Addington JM, Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: The Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993;163(suppl.22):39-44.
22. First MB, Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Washington, DC; American Psychiatric Association, 1997.
23. Çorapcıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Köroğlu E. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Türkçe Formu. Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 1999.
24. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
25. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 1989.
26. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City; University of Iowa, 1984.
27. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam* 1991;4:20-24.
28. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City; University of Iowa, 1981.
29. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam* 1991;4:16-19.
30. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
31. Akdemir A, Dönbak S, Dağ İ, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996;4:251-259.
32. Aydemir Ö, Danacı AE, Devci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerliği ve güvenirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:82-86.
33. Uzun Ö, Özşahin A, Battal S. Şizofrenide görülen depresif belirtilere sulpiridin ve klorpromazin'in etkisi: Kontrollü bir çalışma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;9:28-31.
34. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia or anhedonia involved? *Schizophr Bull* 1994;20:327-338.
35. Lysaker PH, Bell MD, Bioty SM, Zito WS. The frequency of associations between positive and negative symptoms and dysphoria in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1995;36:113-117.
36. Norman RM, Malla AK. Correlations over time between dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1994;35:34-38.
37. Dollfus S, Petit M, Menard JF. Relationship between depressive and positive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord* 1993;28:61-69.
38. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphs LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985;11:440-552.