

Minör Fiziksel Anomalilerin Klinik ve Eşik Altı Psikotik Belirtilerle İlişkisi

The Association of Minor Physical Anomalies with Clinical and Subclinical Psychotic Symptoms

Adnan Kusman¹, Büşra Yalçınkaya¹, Yağmur Kır², Umut Mert Aksoy³, Betül Nur Özdemir⁴, Zeynep Gülsüm Dilek⁴, Hayrunnisa Ünlü⁴, Nur Taşpınar⁴, Dilara Dönmez⁴, Yağmur Çiko⁴, Gülçin Köse⁴, Bora Baskak⁵

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hınis Şehit Yavuz Yürek Seven Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Erzurum, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Beyin Araştırma ve Uygulama Mekezi (AUBAUM), Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Minör fiziksel anomaliler (MFA) nörogelişimde bozulmanın işaretleyicileridir. Şizofrenide sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedirler ve bu bulgu hastalığın nörogelişimsel modelini desteklemektedir. Ancak MFA'ların psikotik belirtilerle ilişkisi konusunda literatür tutarsızdır. Öte yandan, güncel kanıtlar sağlıklı kişilerde eşik altı psikotik belirtilerin (EAPB) yaygın biçimde görülebildiğini göstermekte ve bu durum psikotik deneyimin sürekliliğine işaret etmektedir. Öyleyse, sağlıklı kişilerde EAPB'nin şiddeti-şizofrenide olduğundan daha hafif derecede olsa da MFA şiddetiyle ilişkili olabilir. Bu çalışmanın amacı MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları olgularında psikotik belirtilerle, sağlıklı kimselerde ise EAPB ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şizofreni spektrum bozuklukları olgularından oluşan olgu grubu (OG) (n=55), sağlıklı kimselerden derlenen bir kontrol grubuyla (KG) (n=61) kapsamlı bir MFA taramasına tabi tutulmuştur. Klinik grupta pozitif ve negatif belirtilerin şiddetiyle, kontrol grubunda ise EAPB'nin şiddetiyle MFA'ların sayı ve lokalizasyonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Bulgular: Ölçüm yapılan çoğu topoğrafik bölgede MFA puanları KG'ye göre OG'de daha yüksektir. OG'de psikotik atak sayısı ve genel hastalık şiddeti MFA puanlarıyla korelidir. Kranio-fasiyal anomalileri pozitif belirtilerle ve özellikle kulak anomalileri dezorganizasyon boyutuyla ilişkili bulunmuştur. Benzer olarak KG'de EAPB'nin pozitif boyutuyla kranio-fasiyal MFA'ların arasında ilişki bulunmuştur. Negatif belirtiler ve EAPB'nin negatif boyutuyla MFA'ların arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız sağlıklı popülasyonda eşik altı psikotik yaşantılarla kranio-fasiyal anomaliler arasında bir ilişki olabileceğine dair ilk bildirimdir. Sonuçlar psikozun sürekliliği bağlamında, özellikle kranio-fasiyal MFA'larla pozitif belirtiler ve dezorganizasyon boyutu arasında bir ilişki olduğuna işaret etmekte olup, bu bulgu psikozun nörogelişimsel etiolojisine ilişkin ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Minor Fiziksel Anomaliler, Nörogelişim, Psikotik Belirtiler, Eşik Altı Psikotik Belirtiler

Abstract

Objectives: Minor physical anomalies (MPA) are markers of neurodevelopmental disturbance. Supporting the neurodevelopmental model of schizophrenia, MPA's were consistently found to be elevated; however, their relationship with psychotic symptoms are inconsistent. Recent evidences suggest that subclinical psychotic symptoms (SPS) are widely prevalent in the general population – constituting a psychosis continuum. In this regard, SPS in healthy individuals may also be associated with disturbance in neurodevelopment albeit to a lesser extent than schizophrenia. The aim of this study is to examine the relationship of MPA's with psychotic as well as SPS.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Adnan Kusman,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 60 00 E-posta: adnankusman@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0540-4712
Geliş Tarihi/Received: 18.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Materials and Methods: Subjects with schizophrenia and related disorders as the patients' group (PG) (n=55) were compared to a group of healthy control subjects (CG) (n=61) with a comprehensive MPA assessment. We also examined the relationship of psychotic symptoms in the PG and SPS in the CG with MPA count and location.

Results: In most topographical locations, MPA amount was significantly elevated in the PG than the CG. MPA's were correlated with the number of psychotic episodes as well as overall severity of illness in the PG. Cranio-facial anomalies were associated with positive symptoms, and particularly ear anomalies were significantly associated with symptoms of disorganization. Similarly, in the CG, positive-SPS was associated with MPA's in the cranio-facial area. Negative psychotic symptoms and negative-SPS were not associated with MPAs.

Conclusion: We report the first evidence that SPS in healthy individuals may be associated with cranio-facial MPAs which may be informative on the neurodevelopmental model of psychosis. Our results also suggest an association between cranio-facial MPAs and positive disorganization symptom domains in the psychosis continuum.

Key Words: Minor Physical Anomalies, Neurodevelopment, Psychotic Symptoms, Subclinical Psychotic Symptoms

Giriş

Minör fiziksel anomaliler (MFA) gözler, kulaklar, ağız, baş, eller, gövde ve ayaklarda bulunan morfolojik yapıların görünüş ve işlevini belirgin olarak bozmayan gelişimsel farklılıklardır (1). MFA'ların prenatal olduğu, gestasyonel dönemin birinci ve ikinci trimesterinde, ektodermal yapıların gelişimi sırasında olduğu bilinmektedir (2,3). Bu nedenle bu bulguların gestasyonel gelişimi bozan etkilerin kalıcı göstergeleri olduğu düşünülmektedir (4). Öte yandan MFA'ların genetik kodla aktarılan varyasyonlar olabileceği yönünde kanıtlar da vardır (5). O halde, MFA'ların oluşumunda genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünülebilir (5).

MFA'lar ile beyin dokusu ortak embriyonik kökenden gelişmektedir. Bu nedenle MFA'lar anormal beyin gelişiminin değerli biyolojik belirteçleri olabilir (6). MFA oranının zeka geriliği, otizm, hiperaktivite, epilepsi, fetal alkol sendromu ve şizofreni gibi gelişimsel bozukluklarda arttığı saptanmıştır (7). Şizofreni spektrum bozukluklarının nörogelişimsel kökenli olduğu düşünülmektedir (8). Nörogelişimsel hipoteze göre, genetik ve çevresel faktörler nedeniyle beyin gelişiminin kritik dönemlerinde meydana gelen nöron göçü, sinaps oluşumu ve sinaptik dallanma gibi işlevlerde bozulma, yetişkinlik döneminde psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (9). MFA'ların kökenleri ve klinik karşılıkları üzerine yapılan araştırmalardan elde edilen bulgulara göre etiyojisinde fetal nörogelişim anormallikleri olan hastalıkların artmış MFA oranları ile karakterize olabileceği sonucuna varılabilir. Dolayısıyla, MFA'lar şizofreniye özgül olmamalarına rağmen, sinir sisteminin gelişimindeki her türlü bozukluğun yanı sıra yalnızca tanımlanmış şizofreni ile değil eşik altı psikotik belirtiler (EAPB) ile de ilişkili olabilirler (10).

Şizofreni hastalarında diğer psikiyatrik bozukluklar ve kontrol gruplarına kıyasla MFA'ların daha fazla olduğu da gösterilmiştir (7,11-13). Önceki bulgular ışığında MFA'ların şizofreni için bir risk belirteci olabileceği öne sürülmüştür (14,15). Bununla beraber MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları için endofenotip değeri taşıyıp taşımadığı konusu tartışmalıdır (12).

Daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında MFA'lar ile şizofreni spektrum bozuklukları arasında ilişki saptanırken diğer bazı çalışmalarda aksi yönde veriler elde edilmiştir (5,12,16-19). Bu duruma sebep olarak; yapılan çalışmalarda örneklem büyüklükleri ve özellikleri, anomalilerin değerlendirilme yöntemi ve değerlendirilmeye tabi tutulurken hangi özelliklerinin dikkate alındığı, anomalilerin embriyolojik gelişim özellikleri ve çalışmaların istatistiksel etki büyüklüklerinin farklı oluşları çalışmalar arasındaki tutarsızlığa neden olmuş olabilir (10,15,20-22). Bu tutarsızlıklar nörogelişimsel teori zemininde şizofreni spektrum bozukluklarının fizyopatolojisini anlama ve bu bozukluklara yatkınlık oluşturabilecek bulguların yorumlanmasında zorluk yaratmaktadır. Dolayısıyla, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

MFA'ların erken başlangıçlı şizofreni hastalarında, 18 yaşından büyük hastalara göre daha yaygın olabileceğini bildiren bir araştırma mevcuttur (23). Başka bir araştırma ise MFA sayısının beyin ve ventrikül hacmi gibi bazı beyin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (24). Özellikle bazı MFA'ların şizofreni için diğerlerinden daha önemli olabileceği yönünde de bulgular vardır. Waddington ve ark. (25,26), en yaygın olarak bildirilen özgül MFA'lar ve kraniofasial ölçüm anomalilerinin (örneğin, orta ve alt anterior yüz bölgesinin dar ve uzun olması, yüksek damak, ağız genişliğinin dar olması, kafatası tabanının geniş olması) şizofreni ile daha yakın bir ilişki içinde olabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar şizofreninin, damak oluşumu sırasında orta yüz bölgesinin fazla daralması ve dikey uzaması sonucunda ön serebral gelişimin bozulması ile karakterize olabileceğini öne sürmüştü. Öte yandan şizofreninin heterojen yapısı nedeniyle bulguların özgüllüğü tartışmalıdır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10).

Epidemiyolojik araştırmalar sağlıklı popülasyonda EAPB'nin daha önce tahmin edilenin çok üstünde görüldüğünü göstermiştir. van Os ve ark. (27), sağlıklı popülasyonlarda eşik altı psikotik yaşantıların sıklığını araştırdıkları meta analiz çalışmasında psikoz benzeri yaşantı yaygınlığının %2-15 (medyan: %5,6) arasında olduğunu göstermişlerdir. Eğer

EAPB ile MFA'ların şiddeti arasında bir ilişkisi varsa bu durum sağlıklı popülasyonda görülen eşik altı psikotik yaşantıların da nörogelişimsel kökenli olabileceğine işaret eder. Fakat bilginiz dahilinde sağlıklı kimselerde eşik altı psikotik yaşantılarla MFA'lar arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışma mevcut değildir. Gösterildiği takdirde, böyle bir ilişki psikotik bozuklukların etiyolojisinde nörogelişimsel etmenlerin rolü olduğu görüşüne destek oluşturacaktır.

Bu çalışmanın ana amacı şizofreni spektrum bozuklukları olan olgularda MFA sıklığının artıp artmadığını ve psikotik belirtilerle MFA derecesinin ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Bunun yanında psikiyatrik bakımdan sağlıklı kimselerde EAPB ile MFA sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak bir diğer hedefimizdir. Çalışmanın hipotezleri ise şizofreni spektrum bozuklukları olan olgularda MFA'ların derecesinin sağlıklı kimselerden yüksek olduğu, MFA derecesiyle hem tanı konmuş şizofreni spektrum bozuklukları olgularındaki belirtilerin şiddeti arasında, hem de sağlıklı kişilerde gözlenen EAPB' nin derecesi arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu yönündedir.

Gereç ve Yöntem

Örnekleme

Olgu grubu (OG), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Psikiyatrisi Polikliniği'ne Şubat - Mayıs 2017 tarihleri arasında ardı sıra başvuran, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) kriterlerine göre şizofreni spektrum bozuklukları tanısı alan hastalardan oluşmaktadır (n=55). Kontrol grubu (KG) ise hastane personeli ve araştırmacıların yakınları arasından seçilmiştir (n=61). OG için dahil olma ölçütleri, 18-65 yaş arasında olmak, Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ) genel hastalık şiddeti puanının 5'in altında olması, çalışmaya katılmaya sözlü ve yazılı onam verilmiş olmasıdır. OG katılımcılarının birinci derece akrabalarının birisinden de yazılı onam alınmıştır. KG'ye alınan katılımcılar geçmişte ya da halihazırda psikotik bir bozukluğu olmayan ve psikoaktif ilaç kullanımı olmayan ve çalışmaya katılmaya yazılı olur veren kişilerden derlenmiştir. Birinci derece akrabalarında şizofreni spektrum bozuklukları olması KG için bir diğer dışlama ölçütüdür. Her iki grup için belirlenmiş diğer dışlama ölçütleri; (i) ek nörolojik hastalık olması; (ii) mental retardasyon ve (iii) yaygın gelişim bozukluk ek tanılarının olması; (iv) tütün hariç alkol-madde kötüye kullanımının bulunmasıdır.

Bu çalışmada sunulan veriler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Dönem öğrencilerine verilen Kanıtı Dayalı Tıp dersi içerisinde yer alan Araştırma Planlama Uygulama Modülü çerçevesinde toplanmıştır. Çalışmaya ait tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş ve etik bakımdan onaylanmıştır (23.12.2016 tarih ve 7519 sayılı karar).

Minör Fiziksel Anomalilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, MFA'ları değerlendirmek için bu amaçla geliştirilmiş olan Waldrop Ölçeği'nin (28) 18 maddesine, diğer üç ayrı kaynaktan derlenen 23 yeni maddenin eklenmesiyle oluşturulan bir batarya uygulanmıştır (28,29,31). Bu bataryanın seçilme nedeni daha önce literatürde şizofreni olgularını ve onların psikotik olmayan akrabalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme gücünün gösterilmiş olmasıdır (32). Buna göre MFA değerlendirilmesi niteleyici ve dikotomik (var ya da yok) olarak yapılmış ve madde bazında herhangi bir derecelendirme kullanılmamıştır. Sadece "ince elektrikli saç" maddesi "yok", "ince", "çok ince" şeklinde, "saç girdabı" maddesi ise "1" ve "1'den fazla" şeklinde derecelendirilmiştir. Her katılımcı için madde toplam puanlarının hesaplanmasıyla MFA toplam puanı hesaplanmıştır. Bunun yanında baş, gövde ve ekstremitelere ait bölgesel MFA puanları ayrıca hesaplanmıştır.

Değerlendirmeyi birbirinden bağımsız yedi tıp fakültesi öğrencisi yapmıştır. Değerlendiriciler 4 saatlik bir eğitimin ardından, bu çalışmaya dahil olmayan 10 sağlıklı gönüllü üzerinde bir pilot çalışma yürütmüştür. Değerlendiriciler arası güvenilirlik bu gönüllüler üzerinde yapılan tekrarlayan ölçümlerle araştırılmıştır. Buna göre MFA toplam puanı ölçümü için iki yönlü rastgele sınıf içi korelasyon katsayısı 0,76 [%95 Güven aralığı (GA): 0,71-0,79] olarak hesaplanmıştır. Bu değer değerlendiriciler arası güvenilirliğin iyi düzeyde olduğuna işaret etmektedir (33).

Klinik Ölçümler ve Eşik altı Psikotik Belirtilerin Değerlendirilmesi

Tüm katılımcılara öncelikle araştırmacılar tarafından hazırlanan bir sosyo-demografik veri formu uygulandı. Bunu takiben OG'de hastalığın genel şiddeti KGIÖ ile (34), psikotik belirtilerin derecesi ise Andreasen tarafından geliştirilen ve Erkoç ve ark. (35) tarafından ülkemizde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiş olan Şizofrenide Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçekleri (PBDÖ ve NBDÖ) ile değerlendirildi (35-38). Sağlıklı kontrollerde eşik altı psikotik belirtilerin değerlendirilmesi için Şizotipal Kişilik Ölçeği (ŞKÖ) ve Büyüsel Düşünce Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Raine (39) tarafından 1991 yılında geliştirilen ŞKÖ, 74 sorudan oluşan kendini-bildirim ölçeğidir. Ölçeğin DSM-III-R şizotipal kişilik bozukluğu tanı ölçütlerine denk gelen 9 alt ölçeği bulunmaktadır. Ölçek, bilişsel-algisal, kişilerarası ve dezorganize şizotipi olmak üzere üç faktörden oluşmaktadır. Şener ve ark. (40) tarafından 2006'da Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. BDÖ ise Eckblad ve Chapman (41) tarafından 1983 yılında geliştirilmiş, Atbaşoğlu ve ark. (42) tarafından 2003'te Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 30 maddeden oluşmakta ve "doğru/yanlış" şeklinde değerlendirilmektedir. Yirmi üç madde düz yönlü, yedi madde ters yönlüdür. Ölçek, psikoz yakınlığı ile ilişkili olduğu düşünülen büyüsel düşünceyi yansıtmaktadır. Her

iki ölçek de sağlıklı popülasyonlarda eşik altı psikotik belirtilerin değerlendirilmesi için daha önceki araştırmalarda kullanılmıştır (43,44).

Verilerin Analizi

İki grup arasında MFA-toplam ve MFA alt ölçek toplam puanları bağımsız örneklem t-testiyle karşılaştırılmıştır. Olgu grubunda PBDÖ, NBDÖ puanlarıyla MFA toplam ve alt ölçek toplam puanları arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi, KGİ puanıyla MFA puanları arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise, ŞKÖ ve BDÖ ölçek puanlarıyla MFA şiddeti arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan korelasyon analizinin tipine karar verilirken değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Gerek grup karşılaştırmalarında gerek korelasyon analizlerinde çoklu test uygulamasından kaynaklanabilecek Tip-1 hata ihtimaline karşı Yanlış Keşif Oranı yöntemi False Discovery Rate (FDR) uygulanmıştır (45). Bu uygulama sırasında α değeri 0,05 olarak tayin edilmiş ve böylece Tip-1 hata ihtimali binde beşin altına indirilmiştir.

Bulgular

Çalışmanın kontrol grubuna 32 kadın, 29 erkek toplam 61 kişi; olgu grubuna ise 21 kadın 34 erkek toplam 55 hasta alınmıştır. Cinsiyet bakımından gruplar benzer niteliktedir ($X^2=2,38$, $p=0,12$). Ortalama yaş olgu grubunda kontrol grubunun üzerindedir [OG: $40,96 \pm 1,59$; KG: $32,93 \pm 1,57$ ($t=3,57$ $p=0,001$)].

MFA puanlarının iki grup arasındaki karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Ölçüm yapılan çoğu topoğrafik bölgede sağlıklı bireylere kıyasla şizofreni spektrum bozuklukları olan bireylerde MFA puanları daha yüksek bulunmuştur. Ağız ve el bölgelerinde

gruplar arasındaki fark yine OG lehine yüksek saptansa da anlamlı bulunmamıştır. MFA genel toplam puanı da OG'de KG'nin üzerindedir [OG: $9,632 \pm 3,75$; KG'de $7,03 \pm 2,65$ ($T=4,29$, $p<0,0001$)]. MFA'lar baş ve ekstremitte bölgelerini ilgilendirenler olmak üzere gruplandırılıp her iki değişken iki grup arasında karşılaştırıldığında, MFA-baş toplam ($t=4,199$, $p<0,0001$) ve MFA-ekstremitte toplam ($t=2,574$, $p=0,012$) puanlarının yine şizofreni spektrum bozuklukları olgularında çoklu analiz için düzeltme sonrasında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

OG'de hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı ile MFA puanları arasında bir ilişki saptanmamışken, toplam atak sayısı ile MFA-baş toplam puanı arasında pozitif bir korelasyon ($r=0,34$ $p=0,01$) bulunmuştur. Yine OG'de KGİ ölçeği ile ölçülen hastalık şiddeti puanıyla MFA-baş toplam, MFA-ekstremitte toplam ve MFA-genel toplam puanları arasında FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyan pozitif korelasyonlar saptanmıştır ($r=0,385$ $p=0,003$, $r=0,376$ $p=0,004$, $r=0,457$ $p<0,0001$).

Şizofreni spektrum bozuklukları grubunda MFA puanları ile psikotik belirti şiddetini değerlendiren PBDÖ ve NBDÖ puanları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre MFA-ayak puanı PBDÖ-varsanı ve hezeyan madde toplam puanları ile; MFA-kulak puanı PBDÖ-garip davranış ve formel düşünce bozukluğu madde toplam puanları ile; MFA-baş toplam puanı PBDÖ-formel düşünce bozukluğu madde toplam puanı ile; MFA-ekstremitte toplam puanı PBDÖ-varsanı madde toplam puanı ile; nihayetinde MFA-genel toplam puanı PBDÖ-varsanı ve PBDÖ-formel düşünce bozukluğu madde toplam puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu analizlerde çoklu analizlere bağlı bir Tip-1 hata ihtimalini kontrol etmek amacıyla FDR yöntemi uygulandıktan sonra MFA-kulak puanı ile PBDÖ-garip davranış ($r=0,429$ $p=0,001$) ve PBDÖ-formel düşünce

Tablo 1: Minör fiziksel anomali sayısı bakımından iki grubun karşılaştırması

	KG (n=61)	OG (n=55)	
Topoğrafik bölge			
MFA-Kafa	1,44 \pm 1,17	2,00 \pm 1,18	T=2,538, p=0,013*
MFA-Göz	0,95 \pm 0,99	1,61 \pm 0,99	T=3,624, p<0,0001* [†]
MFA-Kulak	1,24 \pm 1,10	1,69 \pm 1,28	T=2,001, p=0,048*
MFA-Ağız	1,01 \pm 0,99	1,16 \pm 1,01	T=0,790, p=0,431
MFA-EI	1,22 \pm 0,93	1,50 \pm 1,12	T=1,449, p=0,150
MFA-Ayak	1,14 \pm 0,98	1,65 \pm 1,20	T=2,469, p=0,015*
MFA-Baş toplam	4,65 \pm 2,13	6,47 \pm 2,52	T=4,199, p<0,0001* [†]
MFA-Ekstremitte toplam	2,37 \pm 1,28	3,16 \pm 1,91	T=2,574, p=0,012*
MFA-Genel toplam	7,03 \pm 2,65	9,63 \pm 3,75	T=4,272, p<0,0001* [†]

MFA: Minör fiziksel anomali OG: Olgu grubu, KG: Kontrol grubu, SS: Standart sapma, FDR: Yanlış keşif oranı

Tüm sonuçlar ortalama \pm SS cinsinden sunulmuştur, *: İstatistiksel bakımdan anlamlı, [†]: Çoklu analizlere bağlı Tip-1 hata ihtimaline karşı yapılan FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyor

Tablo 2: Olgu grubunda MFA puanları ile psikotik belirtiler arasındaki ilişkiler

	MFA Puanları								
	Kafa	Göz	Kulak	Ağız	Baş toplam	El	Ayak	Ekstremiteler Toplam	Genel Toplam
PBDÖ-Varsanı	0,23	0,03	0,13	-0,07	0,16	0,21	0,33*	0,33*	0,28*
PBDÖ-Sanrı	0,24	-0,03	0,26	-0,10	0,19	0,06	0,34*	0,25	0,26
PBDÖ-Garip davranış	-0,04	-0,14	0,42** ϕ	-0,02	0,13	0,10	0,20	0,18	0,18
PBDÖ-FDB	0,04	0,09	0,42** ϕ	0,03	0,28*	0,08	0,17	0,15	0,27*
PBDÖ-Toplam	0,20	0,001	0,38**	-0,06	0,26*	0,14	0,36**	0,31*	0,34*
NBDÖ-Duygulanımda düzleşme	0,24	-0,26*	0,16	-0,07	0,06	0,11	0,20	0,19	0,14
NBDÖ-Aloji	0,25	-0,05	0,15	-0,03	0,15	0,07	0,12	0,12	0,16
NBDÖ-Avolüsyon	0,21	-0,12	0,29*	-0,09	0,16	0,18	0,17	0,21	0,22
NBDÖ-Anhedoni, sosyallik kaybı	0,29*	-0,13	0,24	-0,05	0,19	0,14	0,15	0,17	0,21

MFA: Minör fiziksel anomali, PBDÖ: Pozitif Belirtileri Derecelendirme ölçeği, NBDÖ: Negatif Belirtileri Derecelendirme ölçeği, FDB: Formel Düşünce Bozukluğu, *:alfa=0,05 düzeyinde anlamlı, **:alfa=0,01 düzeyinde anlamlı, ϕ : Çoklu analize bağlı Tip-1 hata ihtimaline karşı yapılan FDR (False Discovery Rate; Yanlış Keşif Oranı) düzeltmesi sonrasında anlamlılığını koruyor

bozukluğu madde toplam puanı arasındaki korelasyon ($r=0,421$ $p=0,001$) anlamlılığını sürdürmüştür.

MFA puanları ile NBDÖ puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde MFA-kafa puanı ile NBDÖ-anhedoni/asosyallik madde toplam ve NBDÖ-toplam puanı arasında, MFA-göz puanı ile NBDÖ-duygulanımda düzleşme madde toplam puanı arasında ve MFA-kulak puanı ile NBDÖ-avolüsyon madde toplam puanı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak sonuçlara çoklu analiz düzeltmesi yapıldıktan sonra korelasyonlar istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir.

Kontrol grubunda eşik altı psikotik belirtilerin şiddetinin ölçüldüğü ŞKÖ ve BDÖ ile MFA puanları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; MFA-kulak puanı ile BDÖ-toplam puanı arasında ($r=0,257$ $p=0,046$) ve ŞKÖ-dezorganize şizotipi puanı arasında ($r=0,25$, $p=0,05$) pozitif ilişki saptanmıştır. Bunun yanında MFA-baş toplam puanı ise ŞKÖ-şüphecilik ($r=0,032$, $p=0,01$), ŞKÖ-garip davranış ($r=0,43$, $p=0,001$) ve ŞKÖ-dezorganize şizotipi ($r=0,031$, $p=0,018$) arasında yine pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. MFA-baş toplam puanıyla ŞKÖ-garip davranış puanı arasındaki korelasyon FDR düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumaktadır. BDÖ puanlarıyla MFA-kulak puanı dışında kalan MFA ölçümleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Benzer olarak, hiçbir negatif şizotipi ölçümüyle MFA puanları arasında bir korelasyon saptanmamıştır. MFA-el, MFA-ayak ve MFA-ekstremiteler puanlarıyla şizotipi belirtileri arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmanın genel amacı MFA'larla klinik ve eşik altı psikotik belirtilerin ilişkisini incelemektir. Bu amaçla DSM-IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal

El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı). tanı ölçütlerine göre şizofreni spektrum bozuklukları tanısı almış hastalar sağlıklı kontrollerle MFA sıklığı bakımından karşılaştırılmıştır. Şizofreni spektrum bozuklukları olgularında MFA derecesinin ve lokalizasyonunun, genel hastalık şiddeti ve psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca psikiyatrik bakımdan sağlıklı kişilerde eşik altı psikotik belirti düzeylerinin MFA derecesi ve lokalizasyonu ile ilişkisi de araştırılmıştır.

MFA'ların şizofreni spektrum bozuklukları olgularında klinik özelliklerle ilişkisini araştırılan çalışmaların bulguları tutarlı değildir. Bazı çalışmalar MFA'lar ile pozitif veya negatif belirtiler arasında tutarlı bir ilişki olmadığını bildirmektedir (5,12,17). Benzer olarak İsmail ve ark. (18) yüksek MFA oranlarının bilişsel ve nörolojik disfonksiyon, premorbid işlevsellik ve diğer seyir özellikleri ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Öte yandan ilişki bulan çalışmalar da vardır. Örneğin Franco ve ark. (19), MFA şiddetiyle pozitif belirtiler arasında ilişki olduğunu bulmuştur. John ve ark. (14) ise yeni tanı alan şizofreni hastalarında bir veya daha fazla MFA'sı olanların olmayanlara kıyasla daha yüksek pozitif, negatif ve genel psikopatoloji puanlarına sahip olduklarını göstermiştir.

OG'de MFA-genel toplam puanı, KG'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç alandaki pek çok çalışma tarafından desteklenen bir sonuçtur ve şizofrenide MFA oranının artmış olduğu görüşüyle uyumludur (1-5). Weinberg ve ark. (15) şizofrenide MFA sıklığıyla ilgili şimdiye kadar yapılan 11 çalışmayı derlemişlerdir. Çalışmalar arasında yöntemsel farklar ve çalışmaların sonuçlarında MFA lokalizasyonlarına ilişkin tutarsızlıklar olsa da olgu ve kontrol gruplarını ayırmada MFA'ların genel derecesinin daima şizofreni olgularında yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Yazarlar söz konusu 11 çalışmada MFA toplam puanlarının grupları ayırmada ortalama etki büyüklüğünü 1,131 (0,762-1,501; $p<0,001$) olarak saptamış ve

MFA toplam puanının şizofreni olgularını sağlıklı kontrollerden ayırmada güvenilir ve güçlü bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (15). Bu çalışmanın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmada yapılan 41 ayrı MFA ölçümü, kafa, göz, burun, ağız, el ve ayakları ilgilendirenler olarak gruplandırıldığında, ağız ve el hariç diğer beden bölgelerini ilgilendiren MFA'ların OG'de KG'ye göre anlamlı derecede fazla miktarda olduğu saptanmıştır. Önceki çalışmaların bir bölümünde şizofreniyle en yakından ilişkili bulunan MFA'ların kraniyo-fasiyal bölgedeki MFA'lar olduğu saptanmıştır (2,4). Bu çalışmada MFA-kafa puanı, MFA-gözler ve MFA-baş toplam puanlarının OG'de yüksek olması bu çalışmalarla uyumluyken, ağız bölgesindeki MFA'ların farksız olması bu çalışmalarla uyumsuzdur. Öte yandan Weinberg'in meta-analizinde, kraniyo-fasiyal MFA'ların psikoza özgüllüğü yönündeki çalışmaların kendi içerisinde bazı tutarsızlıklar barındırdığı belirtilmektedir. Aslında bu meta-analizde de baş ve gözler, -bu çalışmada olduğu gibi- MFA sıklığı bakımından grupların en çok ayrıştığı alanlar olarak belirlenmiştir. Buna karşın yazarlar (i) çalışmalar arasında farklı bölgelerdeki MFA'lara ait etki büyüklüklerinin son derece değişken olduğunu, (ii) en büyük değişkenliğin ağız bölgesini ilgilendiren MFA'lar için gözlemlendiğini ve (iii) hâlihazırda belirli bölgeleri ilgilendiren MFA'ların psikoz için özgüllüğünden söz edilemeyeceğini öne sürmüştür.

Bu çalışmada, şizofreni spektrum bozuklukları hastalarının MFA puanları ile hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı, toplam atak sayısının ilişkisi araştırılmış; hastalık süresi, ilk atak yaşı, yatış sayısı ile MFA puanları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce MFA ile hastalığın erken yaşta başlaması arasında ilişki olduğunu gösteren çalışma olmasına karşın başka çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (2,3). Bu çalışmada toplam atak sayısı ile MFA-baş bölgesi puanları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Benzer olarak bir diğer çalışmada da MFA derecesi ile atak sayısı ve atak süresinin uzunluğu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (3). Fakat önceki çalışmaların çoğunda bu konuda bir sonuç bildirilmemiş olduğunu gözeterek MFA'lar ile psikotik atak sıklığı arasında bir ilişki olduğunu öne sürmeden önce en azından bu bulgunun başka çalışmalarda tekrar edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda KGİ ölçeğiyle saptanan genel hastalık şiddetinin MFA-genel toplam, MFA-baş toplam ve MFA-ekstremiteler toplam puanlarının her biriyle pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu bulgu MFA'lar lokalizasyondan bağımsız olarak ne kadar çoksa genel hastalık şiddetinin de klinisyen tarafından o denli yüksek olarak puanlandığı anlamına gelmektedir. Aslında bu beklenen bir bulgudur zira MFA'lar bozuk nörogelişimin göstergeleridir ve MFA miktarının nörogelişimsel bozukluğun genel şiddetiyle doğrusal bir ilişki göstermesi akla yatkındır. Öte yandan bu bulgumuz değerlendirilirken KGİ'nin klinisyenin izlenimine

dayalı bir ölçek olduğu ve MFA'lar gözle görülen morfolojik kusurlar olduğundan klinisyende hastalığın daha şiddetli olduğu yönünde yanlı bir izlenim yaratmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Psikozun pozitif ve negatif belirtileriyle MFA'ların ilişkisini gösteren Tablo 2 incelendiği zaman; (i) MFA sıklığının negatif belirtilerden ziyade pozitif belirtilerle ilişkili olduğu, (ii) özellikle kulak, baş ve ayakları ilgilendiren MFA'ların pozitif belirtilerle ilişkisinin bulunduğu ve (iii) en güçlü korelasyonların kulağa ilişkin MFA'larla psikozun dezorganizasyon boyutu (formel düşünce bozukluğu ve garip davranış) arasında saptandığı dikkat çekmektedir. Psikotik belirtilerle MFA'lar arasındaki ilişki daha önce birkaç çalışmada daha incelenmiştir. Bazı çalışmalarda MFA düzeyiyle psikotik belirtiler arasında bir ilişki bulunmamıştır (5,46), bazı çalışmalarda pozitif belirti şiddeti, negatif belirti şiddeti ve genel psikopatolojinin şiddetiyle MFA sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (16). O'Callaghan ve ark. (7), yalnızca negatif belirtilerle MFA sıklığı arasında bir ilişki bulurken bu ilişkinin bulunmadığı araştırmalar da mevcuttur (5,47). Bu araştırmalarda psikopatolojiyle ilişkisi en çok incelenen parametre toplam MFA sayısıdır. İsmail ve ark. (18) ise toplam MFA derecesiyle psikopatoloji arasındaki ilişkiye odaklanmak yerine kraniyo-fasiyal anomalilere odaklanılmasını önermişlerdir. Bu çalışmada da kraniyo-fasiyal anomalilerle pozitif belirtiler arasında ilişki saptanmıştır. Kraniyo-fasiyal anomalilerle ekstremite anomalilerine göre daha çok orta hat yapılarının gelişimindeki kusurları yansıtır (4,10,48). Şizofrenide de kavum septum pellucidum ve corpus callosum anomalileri gibi orta hat anomalilerinde artış olduğu daha önce gösterilmiştir (49,50). Bu bakımdan kraniyo-fasiyal MFA'lar psikozun pozitif belirtileri için kısmen özgüllük taşıyor olabilirler.

Bu çalışmada en güçlü korelasyonlar kulağa ilişkin anomalilerle dezorganizasyon belirtileri arasında saptanmıştır. Kulak yapılarının embriyolojik gelişimi incelendiği zaman gelişimin konsepsiyon sonrası 1. aydan 4. ayın sonuna kadar uzun bir süreyi kapsadığı dikkat çeker (51). Bu uzun gelişim dönemi nörogelişimin farklı aşamalarındaki dış etmelere daha fazla maruz kalmak anlamına gelebilir. Nitekim bir araştırmada kulaklara ilişkin MFA'ların, şizofreni ve bipolar bozukluğu birbirinden ayırabildiği gösterilmiştir (52). Yazarlar bu anomalilerin klinikteki karşılığını araştırmamış ancak araştırılmasını önermişlerdir. Bleuler'in (53) psikozun çekirdek belirtileri olarak kabul ettiği formel düşünce bozukluğu ve dezorganizasyonun psikozun klinik boyutları arasında en çok "trait" özellik gösteren belirtiler olduğu yönünde kanıtlar vardır (54,55). Crow bu belirtilerin özellikle dil gelişimi sırasındaki hemisferik yanallaşma sorunlarından kaynaklandığını öne sürmüş ayrıca formel düşünce bozukluğunu planum temporale asimetri bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (56). Bu bağlamda kulağa ilişkin MFA'larla dezorganizasyon belirti şiddeti arasında

saptanan güçlü korelasyonlar ümit vericidir ve ileride daha büyük örneklem içerere araştırmalar bu anomalinin psikozun dezorganizasyon boyutu için bir biyolojik işaretleyici olarak oynayacağı role odaklanabilirler.

Bu çalışma bilgimiz dahilinde sağlıklı kimselerde eşik altı psikoz yaşantılarıyla MFA'ların ilişkisinin sınırdığı ilk çalışmadır. Sonuçların klinik grupta benzer olması ilginçtir. Kontrol grubunda saptanan korelasyonlar şizotipinin pozitif boyutuyla sınırlıdır ve bunula ilişkili bulunan MFA'lar tıpkı klinik grupta olduğu gibi kraniyo-fasiyal bölgeyi ilgilendirmektedir. Psikotik yaşantıların toplumdaki sürekliliği bakımından bu bulgular sağlıklı kimselerde görülen eşik altı psikotik belirtilerin, klinik olarak oturmuş psikotik bozukluk vakalarıyla benzer biçimde nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olabileceğini telkin etmektedir. Bu bakımdan MFA'lar psikotik yaşantılar için yalnızca bir genetik işaretleyici aday olarak değil aynı zamanda bir risk belirteci olarak önem taşıyor olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının nispeten az olmasıdır. Bu durum çoklu analizler için yapılan düzeltmeler sonrasında korelasyonların bir bölümünün anlamını kaybetmesine yani Tip-2 hataya neden olmuş olabilir. KG'nin hastane personeli ve araştırmacıların tanıdığı kişiler arasından derlenmiş olması şüphesiz bu çalışmanın sınırlılıklarından birisidir ve bu durum eğitim ve sosyoekonomik durum bakımından bir seçme yanlılığı barındırmaktadır. Öte yandan bu çalışmada katılımcılarda taranan MFA'lar konjenital niteliktedir ve bu değişkenlerden etkilenme ihtimali olsa da bu etkileşimin minimal düzeyde olacağı düşünülebilir. Diğer yandan, ailede psikotik bozukluk öyküsü kayıt tarama yöntemiyle değil, doğrudan katılımcılara sorularak araştırıldığı için bu konuda da hatırlama yanlılığı olması muhtemeldir. Bir diğer kısıtlılık, çalışmanın iç geçerliğini yüksek tutmak amacıyla kontrol grubunda ailede psikotik bozukluk öyküsünün dışlanmış olmasıyla ilişkilidir. Bu tercihimiz sağlıklı kontrol olgularında eşik altı psikoz belirtileriyle MFA'lar arasındaki ilişkiye etki eden bir seçme yanlılığı anlamına gelebilir. Buna karşın, bu yanlılık tezahür etmiş olsa dahi - eşik altı belirtilerle MFA'lar arasındaki ilişki için Tip-1 hatadan ziyade Tip-2 hata yönünde sonuç vermesi beklenir ve dolayısıyla vargılarımızı zayıflatmaz. Bunların yanında güvenilir olduğu gösterilmiş ve geniş bir MFA taraması yapılmış olması çalışmanın güçlü yanındır.

Sonuç

Klinik grupta MFA'larla belirti boyutları arasında saptanan ilişkilerin neredeyse aynısının klinik olmayan grupta saptanmış olması ise kraniyo-fasiyal MFA'ların psikoz yaşantısının

sürekliliğine işaret eden belirteçler olabileceği ihtimali bakımından ayrıca önemlidir.

Teşekkür

Bu çalışmada kullandığımız MFA bataryasını ve değerlendirme yaparken ihtiyaç duyduğumuz gerekli bilgiyi bizimle paylaşan Dr. Thomas F. McNeil'e teşekkürlerimizi sunarız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu tarafından incelenmiş ve etik bakımdan onaylanmıştır (23.12.2016 tarih ve 7519 sayılı karar).

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.B., Dizayn: B.B., B.N.Ö., Veri Toplama veya İşleme: B.N.Ö., Z.G.D., H.Ü., N.T., D.D., Y.Ç., G.K., A.K., Y.K., B.Y., Analiz veya Yorumlama: B.B., Y.K., A.K., Literatür Arama: B.B., A.K., Y.K., B.Y., Yazan: B.B., A.K., U.M.A.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmayla ilgili olarak tüm yazarlar herhangi bir çıkar ilişki-çatışmalarının olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek: Çalışmayı destekleyen herhangi bir fon veya kuruluş yoktur. Çalışmanın tasarımı, veri toplanması, verilerin analizi ve yorumlanması, makale yazımı ve yayına hazırlanması sürecinde tüm giderler yazarlar tarafından karşılanmıştır.

Kaynaklar

1. Buckley PF. The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186:79-86.
2. Green MF, Bracha HS, Satz P, et al. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994;53:119-127.
3. Smith DW. *Recognizable Patterns of Human Malformations: Genetic, Embryologic and Clinical Aspects.* Philadelphia: WB Saunders; 1976.
4. Lane A, Kinsella A, Murphy P, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med.* 1997;27:1155-1164.
5. Mcgrath JJ, van Os J, Hoyos C, et al. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.* 1995;15:17-18.
6. Mcgrath JJ, Féron FP, Burne THJ, et al. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: A review of recent developments. *Ann Med.* 2003;35:86-93.
7. O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C, et al. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 1995;38:516-524.
8. Davies EJ. Developmental aspects of schizophrenia and related disorders: possible implications for treatment strategies. *Adv Psychiatr Treat.* 2007;13:384-391.

9. Trixler M, Tényi T, Csábi G, et al. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: Beyond the waldrop scale. *Am J Psychiatry*. 1997;154:691-693.
10. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: Are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2008;35:425-436.
11. Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, et al. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am J Psychiatry*. 1982;139:640-643.
12. Lohr JB, Flynn K. Minor Physical Anomalies in Schizophrenia and Mood Disorders. *Schizophr Bull*. 1993;19:551-556.
13. Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, et al. Minor Physical Anomalies and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Prospective Investigation. *Am J Psychiatry*. 2002;159:238-243.
14. John JP, Arunachalam V, Ratnam B, et al. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiatry*. 2008;49:78-86.
15. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007;89:72-85.
17. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack LT, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*. 2007;94:64-73.
18. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: Cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res*. 2000;34:45-56.
19. Franco JG, Valero J, Labad-Alquezar A. Minor physical abnormalities and clinical features in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Rev Neurol*. 2012;54:468-474.
20. Sivkov ST, Akabaliev VH. Discriminating Value of Total Minor Physical Anomaly Score on the Waldrop Physical Anomaly Scale Between Schizophrenia Patients and Normal Control Subjects. *Schizophr Bull*. 2004;30:361-366.
21. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e24129.
22. Tarrant CJ, Jones PB. Precursors to Schizophrenia: Do Biological Markers Have Specificity? *Can J Psychiatry*. 1999;44:335-349.
23. Hata K, Iida J, Iwasaka H, et al. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:17-21.
24. Dean K, Fearon P, Morgan K, et al. Grey matter correlates of minor physical anomalies in the _SOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:221-228.
25. Waddington JL, Lane A, Scully P, et al. Early cerebro-craniofacial dysmorphogenesis in schizophrenia: A lifetime trajectory model from neurodevelopmental basis to "neuroprogressive" process. *J Psychiatr Res*. 1999;33:477-489.
26. Waddington JL, Lane A, Larkin C, et al. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: Clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999;46:31-39.
27. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2008;39:179-195.
28. Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RO. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev*. 1968;39:391-400.
29. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. New York: Oxford University Press; 1990.
30. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, et al. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987;110:531-537.
31. Smith DW. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: WB Saunders; 1970.
32. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1695-1702.
33. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15:155-163.
34. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised*. ECDEU Assess Man; 1976.
35. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, et al. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:20-24.
36. Andreasen. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Univ Iowa*. 1984;a.
37. Andreasen. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *Univ Iowa*. 1984;b.
38. Erkoç Ş, Arkonaç O AC ve ark. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:16-19.
39. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM- III-R criteria. *Schizophr Bull*. 1991;17:555-564.
40. Şener A, Bora E, Tekin I, et al. Şizotipal Kişilik Ölçeğinin Üniversite Öğrencilerindeki Geçerlik ve Güvenilirliği. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2006;16:84-92.
41. Eckblad M, Chapman LJ. Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51:215-225.
42. Atbaşoğlu EC, Kalaycıoğlu C, Nalçacı E, et al. Büyüsel Düşünce Ölçeği'nin Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerindeki Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türkiye Psikiyatr Derg*. 2003;14:31-41.
43. Baskak B, Munir K, Ozguven HD, et al. Total exposure duration and proximity of cessation of cannabis use predict severity of sub-clinical psychotic symptoms among former users. *Psychiatry Res*. 2012;198:316-318.
44. Garzitto M, Picardi A, Fornasari L, et al. Normative data of the Magical Ideation Scale from childhood to adulthood in an Italian cohort. *Compr Psychiatry*. 2016;69:78-87.
45. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57:289-300.
46. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan Ş, et al. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. 2011;190:85-90.
47. Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH, et al. Schizophrenia and manic-depressive disorder: The biological roots of mental illness as revealed by the landmark study of identical twins. New York: Basic Books; 1994.
48. Kelly BD, McNeil TF, Lane A, et al. Is craniofacial dysmorphology correlated with structural brain anomalies in schizophrenia? *Schizophr Res*. 2005;80:349-355.
49. DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, et al. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 1993;50:193-199.
50. Swayze VW, Andreasen NC, Ehrhardt JC, et al. Developmental Abnormalities of the Corpus Callosum in Schizophrenia. *Arch Neurol*. 1990;47:805-808.
51. Kumar P, Burton B. *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management*. New York: Mc-Graw-Hill; 2008.
52. Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. External ear abnormalities in existing scales for minor physical anomalies: are they enough? *Psychiatry Res*. 2012;198:324-326.
53. Bleuler E. *Dementia Praecox or The Group of Schizophrenias*. New York International Univ Press; 1911.
54. Ott SL, Roberts S, Rock D, et al. Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;58:231-239.
55. Wahlberg KE, Wynne LC, Oja H, et al. Thought disorder index of Finnish adoptees and communication deviance of their adoptive parents. *Psychol Med*. 2000;30:127-136.
56. Crow TJ. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci*. 1997;20:339-343.