

## TEŞEKKÜR

*Her an yanımda olan güzel ailem;*

*Annem, Babam, Eşim, Kardeşlerim ve neşe kaynağımız, biricik kızım Elif Zeynep'e,  
Uzmanlık eğitimin süresince desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım  
kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Yıldız'a,*

*Psikiyatri eğitimimde destekleri, katkıları ve emeklerinden dolayı değerli hocalarım; Prof.  
Dr. Ümit TURAL, Prof. Dr. Bülent Coşkun, Prof. Dr. A. Tamer AKER, Prof. Dr. İrem YALUĞ  
ULUBİL, Doç. Dr. Aslıhan POLAT, ve Doç. Dr. Cem CERİT'e*

*Tez sürecinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi SoCat Beyin Araştırma Laboratuvarında çalış-  
mamıza olanak tanıyan ve görüntülerin işlenmesinde değerli katkıları olan Prof. Dr. Ali Saffet*

*Gönül ve ekibine,*

*Tez sürecinde beyin görüntüleme alanında yardımlarını eksik etmeyen Prof. Dr. Yonca Anık'a,  
Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan ve paylaşmaktan keyif aldığım asistan ar-  
kadaşlarıma,*

*Tanıştıktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm mesai arkadaşlarıma,  
Tıp Fakültesi eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim teyzem*

*Hanım Ataş ve değerli eşi Rıza Ataş'a,*

*Çok şey öğrendiğim hastalarıma,*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>ÇİZİMLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>2.1 ŞİZOFRENİ</b>	<b>5</b>
2.1.1 TANIM	5
2.1.2 TANI	5
2.1.3 TARİHÇE	6
2.1.4 EPİDEMİYOLOJİ	7
2.1.5 ETYOLOJİ	7
2.1.6 ŞİZOFRENİDE SINIRGELİŞİMSEL VE SINIRSEL YOZLAŞMA VARSAYIMLARI	9
<b>2.2 BEYİN KORTEKSİ ANATOMİSİ VE İŞLEVLERİ</b>	<b>11</b>
2.2.1 FRONTAL LOB	11
2.2.2 PARYETAL LOB	12
2.2.3 TEMPORAL LOB	12
2.2.4 OKSİPİTAL LOB	13
2.2.5 PARYETO-TEMPORO-OKSİPİTAL KORTEKS	13
<b>2.3 ŞİZOFRENİDE BEYİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ</b>	<b>13</b>
2.3.1 ŞİZOFRENİDE YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI	15
2.3.2 ŞİZOFRENİDE BEYİN HACMİ VE ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLİŞKİSİNİ ARAŞTIRAN ÇALIŞMALAR	16

<b>3</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>ÖRNEKLEM</b>	<b>19</b>
3.1.1	HASTA GRUBU İÇİN KABUL ÖLÇÜTLERİ:	19
3.1.2	KONTROL GRUBU İÇİN KABUL ÖLÇÜTLERİ:	19
3.1.3	HASTA GRUBU İÇİN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ:	19
3.1.4	KONTROL GRUBU İÇİN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ:	19
<b>3.2</b>	<b>UYGULAMA</b>	<b>20</b>
3.2.1	PSİKİYATRİK GÖRÜŞME:	20
3.2.2	ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER	20
3.2.3	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)	21
3.2.4	İSTATİKSEL ÇÖZÜMLEME	24
<b>4</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>NÜFUS VE KLİNİK ÖZELLİKLER</b>	<b>25</b>
4.1.1	ÖRNEKLEMİN NÜFUS ÖZELLİKLERİ	25
4.1.2	HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	26
<b>4.2</b>	<b>KONTROL VE HASTA GRUPLARININ GRİ MADDE İSTATİSTİKSEL PARAMETRİK HARİTALAMA ANALİZİ</b>	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>HASTA GRUBUNDA KLİNİK VERİLERLE İLİŞKİLİ GRİ MADDE DEĞİŞİKLİĞİNİN İSTATİSTİKSEL PARAMETRİK HARİTALAMA ANALİZİ</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
5.1.1	ŞİZOFRENİ VE BÖLGESEL GRİ MADDE DEĞİŞİKLİKLERİ	38
5.1.2	KLİNİK VERİLER VE BÖLGESEL GRİ MADDE YOĞUNLUĞU İLİŞKİSİ	42
<b>6</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>47</b>

<b>7</b>	<b>KAYNAKÇA</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>EKLER</b>	<b>58</b>
<b>8.1</b>	<b>EK 1. NÜFUS İNCELEME FORMU</b>	<b>59</b>
<b>8.2</b>	<b>EK 2. POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLİ ÖLÇEĞİ (PNBÖ)</b>	<b>60</b>
<b>8.3</b>	<b>EK 3. KLİNİK GENEL İZLENİM ÖLÇEĞİ-ŞİDDET (KGiÖ-Ş):</b>	<b>61</b>
<b>8.4</b>	<b>EK 4. İŞLEVSELLİĞİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ ÖLÇEĞİ (İGDÖ)</b>	<b>62</b>



## ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE 1. ŞİZOFRENİ TANI ÖLÇÜTLERİ (DSM IV 'E GÖRE)	5
ÇİZELGE 2. 3 BOYUTLU FAST FIELD ECHO SAGİTTAL T1 AĞIRLIKLI İNCELEME	22
ÇİZELGE 3. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN NÜFUS ÖZELLİKLERİ	25
ÇİZELGE 4. HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	26
ÇİZELGE 5. HASTA-KONTROL GRUBU KARŞILAŞTIRMASINDA HASTA GRUBUNDA GRİ MADDE EKSİKLİĞİ OLAN ALANLAR	27
ÇİZELGE 6. HASTA-KONTROL GRUBU KARŞILAŞTIRMASINDA KONTROL GRUBUNDA GRİ MADDE EKSİKLİĞİ OLAN ALANLAR	32
ÇİZELGE 7. HASTALIK SÜRESİ İLE BÖLGESEL GRİ MADDE YOĞUNLUĞU ARASINDA ANLAMLIL İLİŞKİ OLAN ALANLAR	33
ÇİZELGE 8. PSİKOTİK ATAK SAYISIYLA BÖLGESEL GRİ MADDE YOĞUNLUĞU ARASINDA ANLAMLIL İLİŞKİ OLAN ALANLAR	33
ÇİZELGE 9. YAŞAMBOYU ANTİPSİKOTİK KULLANIMIYLA BÖLGESEL GRİ MADDE YOĞUNLUĞU ARASINDA ANLAMLIL İLİŞKİ OLAN ALANLAR	34

## ÇİZİMLER DİZİNİ

ÇİZİM 1. GÖRÜNTÜLERİN ÖN KOMİSSÜR BAŞLANGIÇ ALINARAK X, Y VE Z KOORDİNATLARINA GÖRE AYARLANMASI	23
ÇİZİM 2. SEGMENTASYON AŞAMASINDA OLUŞAN GRİ MADDE, BEYAZ MADDE VE BEYİN OMURİLİK SIVISI GÖRÜNTÜLERİ	23
ÇİZİM 3. GRUPLAR ARASI GRİ MADDE YOĞUNLUK FARKINI GÖSTEREN ALANLAR	29
ÇİZİM 4. FRONTAL LOBTA GRİ MADDE KAYBI	30
ÇİZİM 5. SOL TEMPORAL LOBTA GRİ MADDE KAYBI	31
ÇİZİM 6. SOL KAUDAT GÖVDESİNDE GRİ MADDE YOĞUNLUK FARKI	32
ÇİZİM 7. HASTALIK SÜRESİYLE NEGATİF İLİŞKİLİ GRİ MADDE ALANI (SOL PRECENTRAL GİRUS)	35
ÇİZİM 8. YAŞAMBOYU İLAÇ KULLANIMIYLA NEGATİF İLİŞKİLİ GRİ MADDE ALANI (SAĞ PRECUNEUS)	36
ÇİZİM 9. PSİKOTİK ATAK SAYISIYLA NEGATİF İLİŞKİLİ GRİ MADDE ALANI (UVULA)	37

## KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA	A-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit
APİ	Antipsikotik ilaç
BA	Broadmann alanı
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BM	Beyaz madde
BOS	Beyin omurilik sıvısı
DA	Dopamin
DTG	Diffüzyon tensor görüntüleme
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (Farklı şekilli anatomik kayıtların üslü cebirsel hesabı)</i>
DICOM	<i>The Digital Imaging and Communications in Medicine</i> (Tıpta dijital görüntüleme ve iletişim)
DSM-IV	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı 4. sürümü
DMN	<i>Default mode network</i> (Varsayılan mod ağı)
DYKG-I	DSM 4 Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme
GABA	Gama amino bitürik asit
İGDÖ	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği
GM	Gri madde
GLM	Genel lineer model
KGIÖ-Ş	Klinik Global İzlem Ölçeği-Şiddet
KOMT	Katekol-O-Metil-Transferaz
mg	Miligram
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> (Montreal

MRG	Nöroloji Enstitüsü) Manyetik rezonans görüntüleme
MRI	Manyetik resonance imaging
MRS	Manyetik rezonans spekstroskopi
NA	Noradrenalin
NAA	N-asetil aspartat
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i> (Beyin görüntüleme bilişim teknolojisi girişimi)
NMDA	N-metil D-aspartik asit
PBDÖ	Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	<i>Region of interest</i>
SCID-I	<i>Structurel Clinical Interview for DSM-IV</i>
SMG	<i>Supramarginal girus</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i> (İstatistiksel Parametrik Haritalama)
VBM	<i>Voxel based morphometry</i>
VTM	Voksel tabanlı görüntüleme



## ÖZET

**Amaç:** Etiyolojik etmenler, klinik görünüm ve tedavi yanıtı açısından şizofreninin oldukça ayrışık bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Yapısal görüntüleme çalışmalarında gri madde değişikliği olan alanlar, bu çeşitliliğin bir yansıması olarak görünmektedir. Hastalık süresi, antipsikotik tedavisi ve aktif psikoz dönemlerinin, beyindeki yapısal değişikliklerle ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızın amacı hastalığın ve hastalıkla ilgili süreçlerin (hastalık süresi, ilaç kullanımı, psikotik atak sayısı) beyin yapısına etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmamıza 33 şizofrenili hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllü katıldı. Hasta ve sağlıklı kontrollere nüfus özelliklerini değerlendiren anket formu verildi. Hastalara DSM IV'e göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-1) uygulandı. Hastaların yaşamboyu antipsikotik maruziyeti belirlendi ve klorpromazin eşdeğer dozları üzerinden doz-yıl birimine çevrildi. Olguların manyetik rezonans görüntüleri (MRG) 3 Tesla gücündeki cihaz ile elde edildi. Görüntüler İstatistiksel Parametrik Haritalama 8 programı kullanılarak voksel tabanlı morfometri (VTM) yöntemiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde veri özelliklerine göre t testi, Ki Kare testi, Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi çift yönlü  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi. VTM'de genel lineer model (GLM) kullanılarak yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matrisinde yer aldı. GLM'de iki grup karşılaştırmasında t-testi ve hastalık süreciyle ilişkili GM değişikliklerini araştırmada çoklu regresyon çözümlemesi yapıldı. VTM'de p değerinin 0,001'in altında ve küme oluşturan alanların 50 voksel üstünde olması koşulu arandı.

**Bulgular:** Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda GM yoğunluğunda *sağ orta temporal ve inferior temporal girus, bilateral orta frontal girus, sol singulat girus, sol presentral girus ve sol supramarginal girus*'ta azalma saptandı. Kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda GM yoğunluğunda *sağ uncus, sol kaudat ve sol posterior singulat korteks*'te artış saptandı. Hasta grubunda hastalık süresiyle *sol presentral girus ve sol postsentral girus* GM yoğunluğu arasında negatif ilişkili bulundu. Yaşamboyu APİ kullanımıyla pozitif ve negatif ilişkili alanlar sırasıyla; *sol inferior frontal girus ve sağ precuneus*'tu. Psikotik atak sayısı ile *sol medial frontal girus, sağ presentral girus ve sol parasentral lobül* GM yoğunluğu arasında pozitif ilişki saptanırken *uvula (serebellum)* GM yoğunluğu arasında negatif ilişki saptandı.

**Sonuç:** Şizofrenili hastalarda GM eksikliğinin frontal ve temporal alanlarda ön planda olduğu söylenebilir. Ayrıca hastalık süresi, antipsikotik tedavisi, psikotik atak sayısı beyindeki GM değişiklikleriyle ilişkili görünmektedir. Limbik lobta GM yoğunluğundaki artışı açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), voksel tabanlı morfometri (VTM), gri madde (GM)

## ABSTRACT

**Objective:** Schizophrenia is known to be quite heterogeneous disorder in terms of etiological factors, clinical features and treatment response. Changes in gray matter areas with structural imaging studies, seems to be a reflection of this diversity. The relationship of duration of illness, active psychosis periods and antipsychotic treatment with structural changes in the brain has not been clarified yet. The aim of our study is to investigate the effects of the disease and disease-related processes (duration of illness, antipsychotic treatment, number of psychotic episode) on the brain structures.

**Methods:** 33 schizophrenic patients and 35 age, gender and education matched healthy volunteers participated in our study. Patients and healthy controls were given a questionnaire assessing sociodemographic characteristics. Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID-I) was applied to the patients. Life time antipsychotic exposure determined for the patients and inverted dose/year unit over equivalent chlorpromazine doses. Magnetic resonance images were acquired with a 3 Tesla powered imaging unit. By using Statistical Parametric Mapping 8, images were compared with voxel-based morphometry (VBM) analysis. T-test, Chi-square test and Mann-Whitney U test for statistical evaluation based on the data characteristics were used. By using general linear model (GLM) age, gender and total brain volume were included as confounding factors in the analyze matrix in VBM. In GLM, t-test was used to compare two groups and to investigate disease process related GM changes, multiple regression analyze were applied. In VBM, p values of less than 0.001 and areas with a minimum expected number of voxels per cluster of 50 is required.

**Results:** Compared to controls, patients showed decrements in gray matter density in right middle and inferior temporal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, left cingulate gyrus, left precentral gyrus, left supramarginal gyrus. Nevertheless, patients showed increased GM density in *right uncus, left caudate and left posterior cingulate cortex* as compared to controls. In the patient group, duration of illness was negatively associated with GM density in left precentral gyrus and left postcentral gyrus. The lifetime exposure to antipsychotics correlated negatively and positively with gray matter density in, respectively; left inferior frontal gyrus and right precuneus. Number of psychotic episode was positively associated with GM density in left medial frontal gyrus, right precentral gyrus and left paracentral lobule whereas negatively in uvula (cerebellum).

**Conclusions:** It can be said that GM deficits in schizophrenic patients are prominent in frontal and temporal areas. In addition, illness duration, antipsychotic treatment and number of psychotic episodes seem to be associated with changes in brain GM. Further studies are needed to clarify the increase in the limbic lobe GM density.

**Keywords:** Schizophrenia, magnetic resonance imaging (MRI), voxel based morphometry (VBM), gray matter (GM)

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni genç yaşta başlayan, insanın kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü içe kapanım dünyasında yaşadığı; düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal bozukluktur.<sup>1</sup> Gidiş ve sonlanışı hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur.

Şizofreniyle ilgili ciddi davranışsal bulgular bu karmaşık hastalığın sinir biyolojisini anlamaya yönelik çabaları hızlandırmıştır. Beyin görüntüleme yöntemleri beyin yapılarının gerçek ortamda girişimsel olmayan yöntemlerle incelenmesine olanak vermektedir ve teknolojiye ilerlemelerin etkisiyle de hızlı bir biçimde gelişmektedir. Şizofreniyi anlama ve yeni yaklaşımlar geliştirme konusunda beyin görüntülemenin katkısı, bir yandan bütün beyindeki anormallikleri gösterirken diğer yandan bölgesel, morfolojik ve fizyolojik bozuklukları, klinik ve sinir-davranışsal araştırmalarla birleştirmesidir.<sup>2</sup>

Yapısal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) gri-beyaz madde ayırımına ve kortikal ve subkortikal yapıların hacim ölçümüne izin vermesi nedeniyle bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır. Yapısal MRG çalışmalarında sıklıkla total gri madde (GM) azalması ve lateral ventriküllerde genişleme bildirilmiştir.<sup>3</sup> Yaygın değişiklikler yanında bölgesel değişiklikler de önemli yer tutmaktadır. Medial temporal lob yapıları (amigdala/hipokampus, parahipokampal girus), frontal lob, anterior singulat, talamus GM hacimlerinde azalma, bazal gangliyonlarda hacim artışı bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> Voksel tabanlı morfometri (VTM) yöntemiyle yapılan çalışmalarda en tutarlı bölgesel değişiklikler superior temporal girus ve sol medial temporal lob yapıları olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Şizofrenili hastalarda beyin hacim bozukluklarının zamanla değişmediği bildirilse de bunun tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>6</sup> Uzunlamasına yapılan çalışmalardan oluşan bir derlemede gri madde hacminin giderek azaldığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Buna ek olarak beyin hacim değişikliklerinin özellikle gri madde hacminde azalma ve lateral ventrikül hacmindeki artışın hastalık boyunca aynı derecede olmadığı, özellikle hastalığın ilk 20 yılında ya da 45 yaş öncesinde belirgin olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Şizofrenide tedavi uyumsuzluğu ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi uyumsuzluğu veya tedavinin gecikmesi hastalığın klinik gidişini etkilemektedir. Nitekim tedavisiz geçen psikoz süresiyle kötü gidiş arasındaki ilişki belgelenmiştir.<sup>9</sup> Tedavisiz geçen süreyle beyin hacim değişikliği ilişkisini bildiren<sup>10,11</sup> ve bildirmeyen<sup>12</sup> çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalara rağmen tedavisiz geçen psikozun/psikotik atak sıklığının beyinde

oluşturduğu değişiklikler netleşmemiştir.

Antipsikotik ilaçların (API) beyin yapısı üzerine etkisi sıklıkla araştırılmaktadır. API etkisinin daha çok bölgesel olduğu, beyinde farklı yapılara farklı etkilerinin olduğu ve doz bağımlı olabileceği öne sürölmüştür.<sup>13</sup> İlk atak şizofrenili hastalarda yapılan izlem çalışmasında tüm gri madde hacminde %3 azalma saptanmıştır. Nitekim bu hacim değişikliğinin yaşam boyu API kullanımıyla pozitif olarak ilişkili olduğu ve API tipiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>14</sup> API kullanımının beyin hacmine etkisinin yanı sıra API tipinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>15</sup> Daha önceki çalışmalara rağmen API ilaç kullanımının bölgesel beyin yapılarıyla ilişkisi halen netlik kazanmamıştır.

Sonuç olarak araştırmanın temel amacı; şizofrenili hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırarak beyinde bölgesel GM değişikliklerinin araştırılması ve şizofrenili hastalarda hastalık süresi, psikotik atak sayısı ve yaşam boyu API kullanımının beyinde bölgesel GM değişiklikleriyle ilişkisinin incelenmesidir. Bu bağlamda şizofreni hastalığının, hastalık süreci ve API kullanımının beyindeki yapısal değişiklere etkisi konusundaki tartışmaya katkıda bulunulacağı düşünölmektedir.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Şizofreni

#### 2.1.1 Tanım

Şizofreni kişinin düşünce, algılama ve davranışlarını önemli derecede etkileyerek iş, toplumsal ve özel yaşamında çeşitli düzeylerde sorunlara neden olan bir hastalıktır. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabının 4. sürümünde (DSM-IV), şizofreni işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan, en az altı ay süren ve aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin bulunması ile ayırt edilen bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Bu belirtiler: Sanrılar, varsanılar, dağınık konuşma, dağınık ya da donakalım davranışları, yoksunluk belirtileri (duygulanımda küntleşme, düşünce fakirleşmesi, istenç bozulması) olarak belirtilmiştir.<sup>16</sup>

#### 2.1.2 Tanı

Klinik uygulamada günümüzde yaygın biçimde kullanılan DSM sınıflama sistemlerinde şizofreni için önerilen tanı ölçütleri Çizelge 1’de gösterilmiştir.

**Çizelge 1.** Şizofreni tanı ölçütleri (DSM IV'e göre)

DSM-IV
<p>A- Ayırddedici belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) sanrılar</li><li>2) varsanılar</li><li>3) dağınık konuşma (örneğin çağrışımlarda dağınıklık ya da tutarsızlık)</li><li>4) ileri derecede dağınık ya da donakalım davranışı</li><li>5) yoksunluk belirtileri, yani duygulanımda küntleşme, düşünce fakirleşmesi, istenç bozulması</li></ol> <p>Not: Sanrılar tuhaf ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.</p>
<p>B- Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).</p>
<p>C- Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; öncü ya da kalıntı belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, öncü ya da kalıntı dönemlerde, sadece yoksunluk belirtileriyle ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.</p>
<p>D- Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda Major Depresif, Manik ya da Karma Dönemler ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve kalıntı dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.</p>

E- Madde kullanımının ve genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F- Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

### 2.1.3 Tarihçe

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirtiler gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. Orta çağda şeytana tutulmuş diye bilinen ruh hastalarının önemli bir kısmı kuşkusuz şizofreni hastalarıydı. 17. yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılda Pinel'in bu hastalığı az çok tanımladığına ilişkin yazılar vardır. 18. yüzyılın başında İngiltere'de John Haslam ve George Man'ın gençlik çağında başlayan içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden ve bir ad veremedikleri iç kökenli bozukluğun şizofreni olduğu düşünülebilir.<sup>1</sup>

Bleuler 1911 de "schizophrenia" terimini kullanana dek, Morel 1860 da "Démence précoce" (erken bunama) deyimini kullanmış, 1871 de Hecker "hebefreni"yi ve 1874'de Kahlbaum "katatoni"yi tanımladıktan sonra, 1896'da Kraepelin bu iki hastalık tipine "paranoid" ve "basit" tiplerini ekleyerek, hepsini "démence précoce" tanısı altında toplamıştır.<sup>1</sup> Bu terimle bozukluğun bilişsel süreci (démence) ile erken başlaması (precoce) arasındaki fark vurgulanmıştır. Kraepelin normal işlevsellik dönemi ve ataklarla giden hastalığı "manik-depresif psikoz" olarak sınıflayarak bu hastalığın ayrımını yapmıştır.<sup>17</sup>

Bleuler, Kraepelin'in tanımladığı gibi hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını 1911'de yayınladığı "Dementia Praecox ya da Şizofreniler Grubu" adlı kitabında göstermiş ve bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek "schizophrenia", yani zihin bölünmesi, yarılmaya adını önermiştir.<sup>1</sup>

Bleuler hastalardaki zihinsel bölünme konusundaki kuramını geliştirmek için şizofreni için temel (ya da birincil) belirtileri tanımlamıştır. 4A olarak isimlendirilen bu belirtiler, çağrışımlarda çözülme, duygulanımda kısıtlılık, içe kapanım ve ikircikliği içermektedir.<sup>17</sup> Bozukluğun gidişi süresince temel belirtilerin kaldığı, psikotik belirtilerin ise gidiş içinde dalgalanmalar gösterdiğini vurgulamış ve sanrılar, varsanılar, katatoni ve motor bozuklukları "ikincil" belirtiler olarak adlandırmıştır.<sup>18</sup>

Adolph Meyer, biyolojik yatkınlıkla çevresel stresin etkileşimi sonunda hastalığın oluştuğunu iddia etmiştir. Sullivan, şizofreniye toplumsal yalıtımın yol açtığını savunmuştur. Langfeldt psikotik belirtileri gerçek şizofreni ve şizofreniye benzer psikozlar şeklinde iki

grupta sınıflamıştır. Kurt Schneider şizofreninin birinci sıra belirtilerini tanımlamıştır. Bu belirtiler DSM ölçütlerini oluşturmada temel alınmıştır.<sup>18</sup>

#### **2.1.4 Epidemiyoloji**

Şizofreninin yetişkinler arasındaki yaygınlık değerleri % 0.5 ile % 1.5 arasında öngörülmüştür. Ortalama %1 kabul edilen yaygınlık oranı şizofreni yelpazesindeki diğer hastalıklar da katılırsa % 5'e kadar çıkmaktadır. Yıllık sıklıklar genellikle onbinde 0.5 ile 5 arasındadır.<sup>16,19</sup> Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda bulunur, sıklık ve yaygınlık oranları dünyanın her yerinde aşağı yukarı eşit bulunmuştur. Bununla birlikte bazı nüfus grupları için bu değerlerin üstünde sıklık tahminleri bildirilmiştir (Örn; ABD'de yaşayan ikinci kuşak Afrika Karayiplilerinde).<sup>16</sup> Türkiyede yapılan sistematik bir gözden geçirmede şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 1000'de 8.9 olarak belirtilmiştir.<sup>20</sup>

#### **2.1.5 Etyoloji**

##### **1.1.1.1 Cinsiyet ve Yaş**

Erkeklerde hastalık başlangıç yaşı 18-25 arası iken, kadınlarda 25-30 arasındadır. Erkeklerde geç başlangıç çok daha az görülürken, kadınların yaklaşık % 3-10'unda başlangıç yaşı 40 yaş sonrasıdır. İleriki yaşta ikinci bir zirve yapan kadınlar için başlangıç yaşı dağılımı iki biçimli iken erkeklerde tek biçimlidir.<sup>16</sup> Hastalığın başlangıcı 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra nadirdir.<sup>17</sup>

Erkeklerin hastalık öncesi uyumları daha bozuktur, okul başarıları daha düşüktür. Kadınlarda hastalığın gidişi erkeklere göre daha iyidir.<sup>16</sup> Şizofreni yaygınlığı erkek ve kadınlarda farklılık göstermemekle birlikte son yıllarda yapılan iki ayrı sistematik gözden geçirmede erkek/kadın oranı 1.4 olarak belirtilmiştir<sup>21,22</sup>

##### **1.1.1.1 Sosyoekonomik etkenler**

Şizofreni tüm kültürler ve sosyoekonomik katmanlarda tanımlanmıştır. Endüstrileşmiş toplumlarda şizofreni olguları sıklıkla düşük sosyoekonomik gruplardadır. Bu ilişki iki varsayımla açıklanmaktadır. "Kayma varsayımına" göre ya etkilenen kişiler düşük sosyoekonomik düzeye kayarlar, ya da hastalık nedeniyle düşük sosyoekonomik düzeyden kurtulamazlar. "Neden olma varsayımına" göre düşük sosyoekonomik düzeydekilerin zorlu yaşam olayları şizofreni gelişme riskini artırmaktadır.<sup>19</sup>

Şizofreninin heterojen bir hastalık olduğu düşünüldüğünde, her iki yaklaşımın da geçerli olduğu vakaların olması beklenebilir.<sup>23</sup>

### **2.1.5.1 Şehir etkisi ve göçmenlik**

Şizofreni kentlerde kırsal alanlara göre daha fazla görülür. Kentlerde şizofreninin daha sık görülmesi önceleri sosyal kayma olgusuna bağlanırken, daha sonra yapılan çalışmalarda kentleşme derecesinin şizofreni için göreceli risk olduğu bulunmuştur. Şehirde yetişmiş olmanın kırsal alanda yetişmiş olmaya göre şizofreni riskini 1.6 kat artırdığı bildirilmektedir.<sup>24</sup> Şizofreni gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha ağır seyretme eğiliminde olduğu bildirilmektedir.<sup>19</sup>

Göçmenlerde şizofreni riskinin 2-13 kat arttığı ve göçmenliğin şizofreni oluşumunda en büyük etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>22,25</sup> Bu bulgu beklenmedik kültürel değişmelerin bir zorlayıcı etmen olarak şizofreninin nedeni olabileceğini göstermektedir.<sup>19</sup> Şehir etkisini açıklamak için birey ve ortama ait enfeksiyon, doğumsal art sorunlar, beslenme, zehirler, nüfus yoğunluğu, kalabalık ev halkı, toplumsal yalıtım ve diğer toplumsal kültürel zorlanmalar incelenmiştir. Ancak şehir etkisinin varlığını gösteren birçok araştırma bulursa da bu etkinin hangi düzeneklerle hastalık gelişiminde rol aldığı henüz gösterilememiştir.<sup>23,26</sup>

### **2.1.5.2 Doğum Mevsimi ve Enfeksiyon**

Şizofreni gelişme olasılığının kış ve baharın erken dönemlerinde doğanlarda daha fazla ve baharın geç dönemi ve yaz mevsiminde doğanlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durumun virüs veya beslenmedeki değişiklikler gibi mevsimsel risk etkenlerine bağlı olabileceği iddia edilmiştir.<sup>19</sup>

Gebeliğin ikinci üç ayı sırasında influenza virüsüyle karşılaşılmasından sonra şizofreni sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Toksoplazmaya karşı İgG antikoru taşıyan annelerin çocuklarında ve prenatal rubella enfeksiyonuna maruz kalanlarda şizofreni gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup>

### **2.1.5.3 Baba Yaşı**

55 yaş üstü babaların çocuklarında 25 yaş altı babaların çocuklarına göre şizofreni riskinin yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>28</sup>

### **2.1.5.4 Madde Kullanımı**

Esrar kullanımının şizofreni gelişme riskini iki kat artırdığı bildirilmiştir.<sup>29</sup>

### **2.1.5.5 Genetik**

Şizofrenisi olan bireylerin birinci derece akrabalarında topluma göre şizofreni geliştirme riski yaklaşık 10 kat artmıştır.<sup>16</sup> Ailede etkilenmiş birey arttıkça risk artmaktadır. Hem anne hem de babası hasta olanlarda %50, tek yumurta ikizinin hasta olduğu durumlarda ise %60-84



olduğu bildirilmektedir.<sup>30,31</sup> Tek yumurta ikizleri en yüksek eş hastalanma oranına sahiptir. Evlat edinilmiş tek yumurta ikiz çalışmalarında, evlatlık alan aileler tarafından yetiştirilen ikizlerin, onların biyolojik ebeveyni tarafından yetiştirilen ikiz kardeşleri ile aynı hastalanma orana sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu genetik etkenlerin çevresel etkenlerden daha güçlü olduğunu düşündürmektedir.<sup>19</sup>

22q11 yerleşimli silinme ve 1. ve 11. kromozomlardaki yer değiştirme kromozomlarla ilişkili yatkınlık bölgeleridir. İlişki bulunan aday genler içinden en çok veri toplanmış olanlar DAOA/G72, RGS4, Nörogülin-1 (NRG1) ve Disbindindir.<sup>32</sup>

### **2.1.5.6 Nörokimyasal Değişiklikler**

*Dopamin Varsayımı:* DA2, DA3, DA4 almaçlarının duyarlılığındaki artış taşkınlık belirtilerinden, DA1 ve DA5 almaçlarının duyarlılığındaki azalma yoksunluk belirtilerinden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmuştur.<sup>17</sup>

Ayrıca mezensefalondan limbik sisteme uzanan dopamin yolaklarındaki etkinlik artışı taşkınlık belirtilerine, mezensefalondan frontal kortekse uzanan dopamin yolaklarındaki etkinlik azalması ise yoksunluk belirtilerine ve bilişsel bozukluğa neden olmaktadır.<sup>17</sup>

Sinirgelişimsel yaklaşıma uygun olan bir görüşe göre; frontal korteks DA yetersizliğini gidermek üzere, işlevsel olarak ve yaygın bir şekilde limbik alanlarda DA etkinliği artmakta ve bu durum taşkınlık belirtilerine neden olmaktadır.<sup>17</sup>

*Serotonin Varsayımı:* Şizofreninin oluşumunda 5HT1, 5HT1D, 5HT2, 5HT3, 5HT6 ve 5HT7 almaçlarının duyarlılığındaki değişiklikler de sorumlu tutulmuştur.<sup>17</sup>

*Glutamat* sinir sistemi gelişimi sırasında sinir uzantılarının hedeflerine yönelmelerinde ve gerek genetik, gerek bağlantısal, gerekse yapısal düzeylerdeki sinirsel uyumun oluşumunda rol almaktadır. Şizofrenide beynin belirli bölgelerinde glutamatla ilgili sinir iletim anormalliklerinin olabileceği ve bozukluğun NMDA almaç sayısının düşmesi ve almaç etkinliğinin azalması sonucu ortaya çıkan “azalmış glutamat etkinliği” ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. NMDA almaçlarının olası rolü daha fazla vurgulanmakla beraber AMPA ve kainat almaçlarının ifade bozukluklarından da söz edilmektedir.<sup>17</sup>

*GABA* nöronlarının dopamin ve glutamat nöronları üzerine güçlü baskılayıcı etkisi olduğundan, alın kabuğundaki GABA değişikliklerinin şizofrenide rolü olabileceği düşünülmektedir.<sup>17</sup>

### **2.1.6 Şizofrenide Sinirgelişimsel ve Sinirsel Yozlaşma Varsayımları**

Sinirgelişimsel varsayım, hastalığın beyin gelişimindeki bozukluktan kaynaklandığını öne

sürmektedir. Bu varsayıma göre genetik ve erken gelişimsel etkenlerin biraraya gelmesiyle nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Bu etkilenme, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu aşamalarında olabilir.<sup>33</sup> Özellikle gelişmekte olan beyinde bağlantıların tamamlanmasından önce özgül olarak ventral hipokampüste bir eksitotoksitenin oluşması durumunda, prefrontal korteksin gelişimi etkilenerek nöronlar arası bağlantılar hatalı gelişmektedir. Nörondaki bu değişiklikler ilerleyen dönemlerde şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açıyor olabilir.<sup>34</sup>

Beyin gelişiminin erken dönemlerinde oluşan aquadukt darlığı, araknoid ve septal kistler, korpus kallosum agenezisi gibi yapısal bozukluklar şizofrenide sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmesi ve şizofrenili hastalarda minör fiziksel anormalliklerin bildirilmiş olması sinirgelişimsel süreçte bozukluk olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ölüm ardı çalışmalarda, kortikal hücre dizilimi ve dağılımıyla bildirilmiş olan anormallikler sadece beyin gelişiminin erken döneminde oluşmaktadır.<sup>33</sup> Bununla birlikte şizofrenili hastaların beyinde gliozis reaksiyonunun oluşmuyor olması da sinirgelişimsel varsayımı destekleyen bulgulardandır.<sup>17</sup>

Sinirsel yozlaşma varsayımına göre, hastalığın oluşumunda, süregelen ve ilerleyici yıkım rol oynamaktadır. Anormal apoptoz, kritik nöronların sonradan kaybı, prenatal dönemde anoksi, toksin, enfeksiyon, kötü beslenme gibi etkenlere maruz kalma, eksitotoksit gibi nöron kaybına yol açan durumların sinirsel yozlaşma varsayımında olası etkenler olduğu düşünülmüştür. Eğer nöronlar pozitif belirtilerin ortaya çıkması sırasında uyarılıyor ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı uyarıcı sinir iletimi nedeniyle ölüyorlarsa, bu durum artan tükenmişlik durumuna ve negatif belirtilere yol açacaktır.<sup>34</sup>

Hastalık başlangıcı sonrasında klinik kötüleşmenin olması, negatif belirtilerin kronik hastalarda daha belirgin olması tedavi almamış hastalarda bilişsel kaybın fazla olması, beyin hacmindeki azalmanın ve ventriküllerdeki genişlemenin ilerleyici olduğunun gösterilmesi psikotik ataklar sonrası iyileşme sürelerinin her defasında daha uzun olması, tekrarlayan ataklar sonrası antipsikotik tedavi etkinliğinin azalması sinir yozlaşması varsayımını destekleyen bulgulardır.<sup>34-36</sup>

Karma varsayım; yaşamın erken evresinde tamamlanan, hastalık başlayana dek belirti göstermeyen, hastanın giderek kötüleşmesine yol açan, bununla birlikte beyinde gliozis reaksiyonu oluşturmayan bir klinik tablonun, yalnız sinirgelişimsel ya da sinirsel yozlaşma varsayımıyla açıklanması zor görünmektedir. Bu nedenle şizofreninin sinirgelişimsel bir bozukluğun üzerine eklenen sinirsel yozlaşma bozukluğu olabileceği belirtilmektedir.<sup>33</sup>

## 2.2 Beyin Korteksi Anatomisi ve İşlevleri

Beyin korteksinde duyuların bilince ulaştığı duyu bölgeleri ile motor işlevlerin istemli bir şekilde başlatıldığı ve sonlandırıldığı motor bölgeleri belirtilmiştir. Bunların dışında, insanlarda diğer canlılara göre çok daha gelişmiş olan ilişkilendirme (asosiyasyon) bölgeleri vardır. İlişkilendirme bölgeleri karmaşık bağlantıları sayesinde birçok duyunun bir arada ve edinilmiş deneyimler doğrultusunda değerlendirilmesi, bellekte bulunan bilgileri çağırarak kişiye özel davranış özelliklerinin ortaya konulması gibi daha üst düzey işlevlerin oluşturulduğu bölgedir.<sup>37</sup>

Birçok araştırmacı, çeşitli bölgelerde sinir hücresi tipleri ve bunların dağılımı ile myelinli liflerin seyirindeki farklılıkları değerlendirerek beyin korteksinin sitolojik haritalarını çıkarmışlardır. Bunların günümüzde en yaygın olarak kullanılanı Brodmann'ın 1909 yılında ortaya koyduğu haritadır. Oldukça eski olmasına rağmen beyin korteksinin işlevsel bölgelerini tanımlamada oldukça faydalıdır.<sup>37</sup>

Beyin korteksi, frontal, paryetal, temporal ve oksipital lob olmak üzere dört lobtan oluşur.

### 2.2.1 Frontal Lob

İnsan beynindeki en büyük lobtur ve beynin lateral yüzeyinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Arka sınırını santral sulkus oluşturur. Alt sınırlarda yer alan lateral fissür (Sylvian fissür) ile temporal lobtan ayrılmıştır. Medial yüzeyi, paryetal ve oksipital loblarda olduğu gibi, superior longitudinal fissür boyunca uzanır.<sup>37</sup>

Yapısal ve işlevsel olarak farklı bölümlerden oluşur. Yatay olarak superior, orta (middle) ve inferior frontal giruslara ayrılır. Dikey olarak posterior (sadece frontal ya da frontal motor korteks de denir) ve anterior (prefrontal korteks) bölümlere ayrılır. Bu bölgelerin histolojik yapıları da farklıdır.<sup>37</sup>

Dorsolateral prefrontal korteks Brodmann alanı (BA) 8,9 ve 46'yı, ventromedial prefrontal korteks BA 44, 45 ve 47'yi, orbitofrontal korteks BA 11 ve 47'yi içerir.<sup>37</sup>

#### 2.2.1.1 Medial Prefrontal Korteks

Medial prefrontal korteks temel olarak talamus, hipotalamus, amigdala, hipokampus, limbik ve medial temporal korteksten ağırlıklı olarak dopaminerjik ve serotonerjik uzantılar alır. Bu sistem davranışın duygularla, içgüdüyle ve duygulanımla düzenlenen kısmından sorumludur. İnferomedial frontal korteks içsel dürtü durumlarını işleme ve/veya düzenlemede rol alırken dorsomedial frontal korteksin optimal uyarılmışlık ve motivasyonda önemli olduğu bilinmektedir.<sup>37</sup>

### **2.2.1.2 Lateral Prefrontal Korteks**

Temel olarak lateral talamus, dorsal kaudat çekirdek ve neokorteksle bağlantıları vardır. Frontal korteksin yönetici işlevleri genel olarak bu bölge tarafından düzenlenir. Dorsolateral prefrontal korteksin denetimi altındaki yönetici işlevler şu şekilde özetlenebilir:<sup>37</sup>

- Özellikle uzun dönemdeki amaçlara yönelik davranışların başlatılması ve sürdürülmesi
- Dürtülerin düzenlenerek “kendilik farkındalığı” duygusu oluşturulması
- Optimal düzeyde bir uyarılmışlık hali sağlamak ve dikkatin toplanması ve yönlendirilmesi
- Bir eylemi planlarken çevresel şartların ve davranışın potansiyel sonuçlarının gözden geçirilmesi
- Problem çözmede bilişsel esnekliğin sağlanması

### **2.2.1.3 Orbitofrontal Korteks**

Orbitofrontal kortekse temel talamik girdi, mediodorsal çekirdeğin medialinden gelir. Bu çekirdek amigdala da dahil olmak üzere temporal lob yapılarından girdiler alır. Kaudal orbitofrontal korteks amigdaladan doğrudan uzantılar yanında, olfaktör, gustatuvar, somatosensöryel ve görsel girdiler de alır. Medial ve lateral orbitofrontal korteks anterior singulattan da girdiler alır. Ayrıca bazal gangliyonlar, hipotalamus, beyin sapı, inferior temporal korteks, amigdala ve singulat kortekse uzantılar gönderir. Bu anatomik bağlantıları, tıpkı amigdala gibi, farklı kaynaklardan gelen duyuşsal bilgiyi bütünleştirmesini, duygusal ve diğer bilişsel süreçleri düzenlemesini, motor ve otonomik cevaplar üzerinde etki göstermesini sağlar. Aynı zamanda çalışma belleği işlevleri açısından da önemlidir.<sup>37</sup>

### **2.2.2 Paryetal Lob**

Paryetal lob yüzeyinde *postsantral girus* (birincil somatosensöryel korteks) olup, arka kısımları intra paryetal sulkus ile superior ve inferior paryetal giruslara ayrılır. İnferio paryetal girus *supramarginal* ve *angular girusları* içerir.<sup>37</sup>

Paryetal lobun temel işlevi, gelen duyuşsal bilgiyi toplamak, ne anlama geldiğini çözmek, birleştirmek ve depolamak, bu vasıtayla frontal lobun işlevlerini sürdürmesine destek olmaktadır.<sup>37</sup>

### **2.2.3 Temporal Lob**

Anterior temporal lobun dorsal sınırları lateral fissürün posterior horizontal kolu

tarafından çizilir. Paryetal lobla arasında olan posterior sınırı ise net değildir. İnferomedial yüzünde hipokampal yapıyı içeren parahipokampal girus vardır. Parahipokampal girusun anterior kısmının medial yüzünde *uncus* bulunur. Temporal loblardaki önemli alanlar; *Heschl'in girusu* (primer işitme korteksi), ile işitme ve ilişkilendirme korteksini oluşturan *planum temporale*, superior-orta-inferior temporal giruslar ve oksipitotemporal (*fuziform*) girusdur.<sup>37</sup>

#### 2.2.4 Oksipital Lob

Oksipital lobun ana parçası yarımkürenin medial yüzündedir. Yüzeyindeki en belirgin yapı *kalkarin sulkustur ve kuneusla lingual girusu* birbirinden ayırır. *Kalkarin sulkus* optik bilginin birincil yansıtma alanıdır. Üst taraftaki kuneus, karşı taraftan ve inferior görsel alandan gelen görsel bilgiyi, alt taraftaki ise lingual girus ile üst görsel alandan gelen bilgiyi algılar.<sup>37</sup>

Oksipital lobun temel işlevi renk, şekil ve hareket de dahil olmak üzere görsel algıdır. Fakat oksipital, paryetal ve temporal lobların arasındaki etkileşme düşünüldüğünde oksipital lobun aynı zamanda uzamsal, dil ile ilişkili ve nesne tanınması işlevlerini de gösterdiği söylenebilir.<sup>37</sup>

#### 2.2.5 Paryeto-temporo-oksipital Korteks

Paryetal, temporal ve oksipital lobların yarımkürenin lateral kısmındaki birbirleriyle olan sınırları net olmadığı için, bu alana sıklıkla "*paryeto-temporo-oksipital*" korteks denir. Bu alan komşu işitme, görme ve somatosensöryel ilişkilendirme kortekslerinden gelen bilgilerin birleştirilerek çok yönlü bir algılanmanın yapıldığı bir alandır. Dolayısıyla dil, soyutlama, problem çözme ve diğer karmaşık bilişsel aktiviteler için dayanak oluşturur.<sup>37</sup>

### 2.3 Şizofrenide Beyin Görüntüleme Yöntemleri

Şizofreniyle ilgili ciddi davranışsal bulgular bu karmaşık hastalığın nörobiyolojisini anlamaya yönelik çabaları hızlandırmıştır. Beyin görüntülemedeki gelişmelerle, şizofreninin klinik bulgularını beyin sistemlerinin bozulmuş işlevine bağlayan birçok sonuca varılmıştır. Klinik ve temel sinirbilim arasındaki bağlantılardaki önemli gelişmeler, şizofreninin mekanizmalarını göstermiş ve tedaviye katkıda bulunmuştur. Bu çabaya, beyin görüntülemenin katkısı, bir yandan bütün beyindeki anormallikleri gösterirken diğer yandan bölgesel, morfolojik ve fizyolojik bozuklukları klinik ve sinirdavranışsal araştırmalarla birleştirmesidir.<sup>2</sup>

Beyin görüntüleme yöntemleri beyin yapılarının gerçek ortamda girişimsel olmayan yöntemlerle incelenmesine olanak vermektedir ve teknolojiye ilerlemelerin etkisiyle de hızlı

bir biçimde gelişmektedir. Beyin anatomisiyle ilgili çalışmalarda pnömoensefalografi 1919'da, ekoensefalografi ve bilgisayarlı beyin tomografisi 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları 1980'lerden bu yana yapılmaktadır.<sup>38</sup> Şizofreni hastalarında yapılan pnömoensefalografi çalışmalarında kortikal ve subkortikal anormallikler, ventriküler sistem bozuklukları ve beyin atrofisini destekleyecek bulgular saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında ventikül hacminde artma ve kortikal atrofi bildirilmiştir.<sup>39</sup> Manyetik rezonans görüntülemesi gri-beyaz madde ayırımına ve kortikal ve subkortikal yapıların hacim ölçümüne izin vermesi nedeniyle bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır. Yapısal MRG bulguları aşağıda detaylı bir şekilde anlatılacaktır.

Spect ve PET ile beyin kan akımı ve glukoz kullanımının çalışmalarında şizofrenili hastalarda frontal loblarda beyin kan akımı ve glukoz kullanımının normalden düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>40</sup> Hipokampusta, sözel bellek testleri sırasında şizofrenili hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı kanlanma artışı gösterilememiştir.<sup>41</sup> Temporo-limbik yolların kanlanmasında bozulmanın subkortikal dopamin salınımının baskılanmasında bozukluk ve pozitif belirtilerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda işitsel varsanların, subkortikal, medial temporal ve limbik bölgelerde artmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>38</sup>

Şizofrenide beyinde in vivo metabolik durumu değerlendirecek proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) çalışmaları yapılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri ile hücre içi bir nöron belirteci olan N-asetil aspartat (NAA) ölçülerek in vivo koşullarda nöron gruplarının durumu değerlendirilebilmektedir. Şizofrenili hasta ve kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda hastalarda frontal lob gri madde (GM) ve beyaz madde (BM) ve hipokampusta azalmış NAA tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu azalmanın kronik hastalarda ilk atak hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup>

Yeni sayılabilecek bir beyin görüntüleme tekniği olan Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) tekniği ise dokudaki su moleküllerinin 3 boyutlu hareket yönünü ölçme esasına dayanır. Beyin dokusundaki yollar hakkında ayrıntılı bilgi sağlama amacıyla uygulanmaktadır. Bir gözden geçirme çalışmasında 19 DTG çalışmasının 16'sında değişiklik saptanmış. 14 çalışmada azalmış fraksiyonel anizotropi ve 2 çalışmada da normal asimetrisinin kaybı bildirilmiştir. Bununla birlikte en sık incelenen bölgelerin korpus kallozum ve singulum olduğu bildirilmiştir.<sup>43</sup>

Şizofrenide fonksiyonel MRG çalışmaları günümüzde giderek artmaktadır ve motor beceriler, işlem belleği, dikkat, duygusal işleme ve karar verme alanlarında anormal aktivite ile ilişkili veriler sunmaktadır.<sup>44</sup> Sözcük belleğinin çalışıldığı bir araştırmada sözcük

kodlama sırasında hastaların anterior prefrontal, posterior singulat ve retrosplenial alanlarında azalmış aktivasyon gösterilmiştir.<sup>2</sup>

### 2.3.1 Şizofrenide Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide beyin hacim değişikliklerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bir üst-çözümleme çalışmasında şizofreni hastalarında beyin-hacim anormallikleri ikna edici bir şekilde gösterilmiştir. Lateral ventrikül hacminin artışı (%16) ve tüm beyin hacminin azalması (%2) temel bulgudur. Beyin hacmindeki azalma gri madde hacmindeki azalmaya (%2) dayandırılmıştır. Medial temporal lob yapıları (amigdala/hipokampus, parahipokampal girus) ve frontal lob, talamus hacimlerinde azalma saptanırken putamen, globus pallidus, caudat çekirdek'te hacim artışı bildirilmiştir.<sup>3</sup> İlk atak hastalarıyla yapılan bir üst çözümleme çalışmasında da sağlıklı kontrollere göre tüm beyin hacmi ve hipokampüste anlamlı hacim azalması ve lateral ve üçüncü ventriküllerde hacim artışı saptanırken, temporal lob ve amigadala hacimlerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır.<sup>45</sup>

Şizofrenili hastalarda beyin hacim anomalilerinin zamanla değişmediği bildirilse de bunun tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>6</sup> Uzunlamasına yapılan çalışmalardan oluşan bir derlemede gri madde hacminin giderek azaldığı gösterilmiştir.<sup>7,46</sup> Bununla birlikte uzunlamasına yapılan 27 çalışmanın meta analizinde tüm beyin, tüm beyin gri madde ve frontal lob hacimleri ve bunların yanı sıra frontal, pariyetal ve temporal lob beyaz madde hacimlerinde ilerleyici azalma ve lateral ventrikül hacminde zamanla ilerleyici artış gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bu bulguların tersine hipokampus, amigdala ve amigdala-hipokampus kompleksinde ilerleyici hacim azalması saptanmamıştır. Buna ek olarak beyin hacim değişikliklerinin özellikle gri madde hacminde azalma ve lateral ventrikül hacmindeki artışın hastalık boyunca aynı derecede olmadığı özellikle hastalığın ilk 20 yılında ya da 45 yaş öncesinde belirgin olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Şizofreni patogeneğinde kortikal ve subkortikal anomaliler önemli bir yere sahiptir.<sup>3</sup> Hipokampus'un öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli rol üstlendiği düşünülmektedir. Bellek, dikkat ve karar verme süreçlerinde bozulma şizofrenide gözlenen çekirdek belirtileridir. Bu nedenle hipokampus şizofrenide en çok çalışılan beyin bölgelerinden biridir.<sup>48</sup> Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında şizofrenili hastaların hipokampus hacminde anomaliler olduğu bildirilmiştir.<sup>47,49,50</sup> Bu bulgularla uyumlu olmayan çalışmalar da bildirilmiştir.<sup>51</sup> Psikoz geliştirme riski yüksek kişilerde ve şizofrenili hastaların etkilenmemiş akrabalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı hipokampus hacim azalması gösterilmiştir.<sup>52,53,54</sup> Bunun tersine psikoz geliştirme riski yüksek kişilerde yapılan bir çalışmada

hipokampus hacmi normal sınırlarda bulunduğu bildirilmektedir.<sup>55</sup> Sol hipokampus hacmi ilk atak şizofrenili hastalarda azalmış saptanırken kronik şizofrenili hastalarda bilateral hipokampus hacminde azalma olduğu bildirilmektedir.<sup>55,56</sup> Böylece daha küçük sol hipokampus hacmi şizofreni yatkınlığı göstergesi olarak yorumlanmıştır.<sup>57</sup> Buna rağmen hipokampus hacim ölçümü şizofreni için tanı koydurucu değildir. Ayrıca azalmış hipokampus hacminin şizofreniye özgü olmadığı düşünülmektedir. Depresyon, alkolizm ve travma sonrası stres bozukluğu gibi birçok psikiyatrik bozuklukta da benzer patoloji olduğu bildirilmektedir.<sup>58,59</sup> Bunun yanı sıra sağ hipokampus hacmi kronik şizofrenili hastalarda hastalık süresiyle ve belirtilerdeki değişimle ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>60,61</sup> Sağ hipokampus hacmindeki azalmanın belirtilerde kötüleşmeyle, artmanın ise belirtilerde iyileşmeyle ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.<sup>60</sup>

### **2.3.2 Şizofrenide Beyin Hacmi Ve Antipsikotik İlaç Kullanımı İlişkisini Araştıran Çalışmalar**

Antipsikotik ilaçların etkisinin daha çok bölgesel olduğu, beyinde farklı yapılara farklı etkilerinin olduğu ve doz bağımlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>13</sup> Farklı etki düzeneklerine sahip olmalarından dolayı tipik ve atipik antipsikotik ilaçların beyin yapılarına olası etkileri farklıdır.<sup>62</sup> Atipik antipsikotiklerin hücrel dayanıklılığı artırdığı, NMDA almaçları üzerine agonistik etkili olduğu, besleyici etmelerin (trofik faktörler) dışavurumunu (ekspresyon) artırdığı ve sinir gelişimini (nörogenez) uyardığı bildirilmektedir.<sup>63-65</sup> Bunun yanı sıra tipik antipsikotiklerin muhtemel zehirli etkilerinin olduğu, oksidatif stres ve sinir hücresi zehirlenmesine (nörotoksisite) neden olduğu bildirilmektedir.<sup>66</sup>

İlk atak şizofrenili hastalarda yapılan bir yıllık bir izlem çalışmasında tüm gri madde hacminde %3 azalma saptanırken bu hacim değişikliğinin yaşam boyu antipsikotik kullanımıyla pozitif olarak ilişkili olduğu ve antipsikotik tipiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Antipsikotik kullanımının beyin hacmine etkisinin yanı sıra antipsikotik tipinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kısa süreyle (8 hafta) tipik veya atipik antipsikotik tedavisi alan ve hiç ilaç kullanmayan şizofrenili hastalardan tipik antipsikotik kullananlarda hiç ilaç kullanmayanla karşılaştırıldığında frontal alan, temporal-insular alanda ve precuneusta gri madde hacminde azalma gösterilmiştir.<sup>15</sup> İlk atak şizofrenili hastalarda yüksek doz haloperidol kullananlar düşük doz haloperidol kullanan hastalara göre tüm beyin gri madde hacmi anlamlı olarak daha küçük saptanmıştır. Bununla birlikte araştırmacılar yapısal bozukluğu belirgin olan hastaların tedaviye daha az yanıt vereceği ve dolayısıyla da daha yüksek doz ilaç kullanabilecekleri uyarısında bulunmuşlardır.<sup>67</sup> Buna karşın kısa süreli



ziprasidon ve risperidon –tipik antipsikotiklerde değil- kullanımını sonrasında kortikal gri madde hacminde anlamlı artış gözleendiği bildirilmektedir.<sup>68</sup> Rastgele- kontrollü bir izlem çalışmasında ise haloperidol ile frontal gri madde hacmi azalmış, olanzapin ile korunmuş olarak saptandığı belirtilmiştir.<sup>62</sup> İlk atak hastalarda yapılan kısa süreli tipik antipsikotik ile izlem ve 2.5 yıllık izlem çalışmalarında tüm kabuk ve prefrontal kabuk alanlarında hacim değişikliği saptanmadığı bildirilmektedir.<sup>69,70</sup> Araştırmacılar bu durumun tedavinin hastalığın ilerlemesine bağlı muhtemel hacim kaybını önleyebileceğiyle ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>13</sup>

Hipokampus hacminin antipsikotik kullanımıyla ilişkisi de araştırılan ve halen merak uyandıran konulardan biridir. Şizofrenili hastalarda yapılan bir kesitsel çalışmada, olanzapin ve risperidon tedavisi alanlar haloperidol tedavisi alanlara göre daha büyük hipokampus hacmiyle ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki hastalığın ilk yıllarındaki hastalarda gösterilirken kronik hastalarda gösterilememiştir.<sup>71</sup> Benzer biçimde bu ilişki kronik şizofrenili hastalarla yapılan diğer bir çalışmada da gösterilememiştir.<sup>72</sup> Bir takip çalışmasında daha yüksek doz atipik antipsikotik kullanan şizofrenili hastalarda daha az hipokampus hacim azalması gözlenirken daha yüksek doz tipik antipsikotik kullananlarda daha fazla hipokampus hacim azalması gözlenmiştir.<sup>73</sup> Bunlara ek olarak, 2 takip çalışmasında antipsikotik tipi ile hipokampus hacmi arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>60,74</sup>

Bazal gangliyon yapılarındaki hacim değişikliğinin APİ kullanımıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>15,69,75</sup> Daha önce tipik APİ kullanmış hastalara klozapin başlandıktan sonra caudat çekirdek hacminde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>76</sup> Bir izlem çalışmasında iki yıl atipik antipsikotik kullanımı sonrası sağlıklı kontrollere göre caudat çekirdek hacminde çok az artış saptanmış olması atipik antipsikotiklerin caudat çekirdek hacmini tipiklerden daha az etkilediği varsayımını güçlendirse de başka bir çalışmada daha önce hiç ilaç almayan hastaların risperidon ile izlemi sonucu sol caudat çekirdek hacmindeki artışın ilaç dozu ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>62,77,78</sup> Bu durumun risperidonun yüksek dozlarda tipik antipsikotik benzeri etkisi olabileceğinden dolayı olduğu varsayılmıştır.<sup>13</sup> Kısa süreli atipik kullanan ve hiç tedavi almayan hastalara göre talamus hacminde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bununla birlikte talamus hacmiyle o anki antipsikotik ilaç dozuyla ilişki bildirilmese de yaşam boyu antipsikotik dozu ile talamus hacmi arasında pozitif ilişki bildirilmiştir.<sup>79,80</sup> Tipik antipsikotik kullanan hastalarda olanzapin başlandıktan sonra talamus hacimlerinin azaldığı belirtilmiştir.<sup>81</sup> Antipsikotik tedavisi aracılı subkortikal hacim değişikliğinin de alması ketlenmesine bağlı yapısal uyumla ilişkili olduğu düşünülmüştür.<sup>80</sup>

Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların hasta gruplarının özelliklerinde, antipsikotik türü,

dozu ve kullanım süresine, MRG çekim yöntemleri ve görüntü çözümü yöntemlerindeki değişiklikten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.<sup>13</sup> Bunların yanı sıra hacim ölçümlerindeki farklılıklar sinirsel ve sinirsel olmayan doku bölmelerindeki değişikliklere ek olarak beyin dokusundaki fizyolojik değişiklikler, vücut ağırlığı, alkol alımı, steroid uygulanması ve hormon düzeyi gibi değişkenlerden de kaynaklanabilir.<sup>82</sup>

Şizofrenide altta yatan patolojik sürecin bütün santral sinir sisteminde mevcut olduğunun anlaşılması, sinir iletiminde merkezi bir bozukluğun olduğunu ve nöronların uyarıları işleminde ve yanıt vermesinde bozulma olduğu düşüncesini desteklemektedir. Ancak, bu bozukluklar içinde, bazı sinirsel sistemler farklı etkilenmektedir. Daha hassas olan beyin bölgeleri (hipokampus, prefrontal korteks gibi) dinamiktir ve beyin olgunlaşması ve sonrasında yüksek derecede plastiklik gösterirler.<sup>2</sup>

Yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları, APİ almamış ilk dönem hastalarda yaygın bozuklukların olduğunu göstermektedir. Bu durum sinirdavranışsal ve nöropsikiyatrik bulgularla ilişkilendirilebilir. Bu araştırma yöntemleri yüksek riskli kişilere endofenotipik ölçümler olarak uygulanabilir. Buna ek olarak, ilerleyici değişiklikler takip çalışmaları ihtiyacını göstermektedir.<sup>2</sup>

Sonuç olarak; MRG bulgularının en tutarlısı, gri madde hacminde azalmadır. Beyaz madde değişikliğine dair bildirimler de artmaktadır. Difüzyon tensör görüntülemenin bulunması, bölümsel anormallikleri değerlendirme çabalarını artıracaktır. Çocuklardan elde edilen MRG verileri ve beyin gelişiminin anlaşılmasının artması, normal gelişimin yaygın olarak bozulduğunu gösteren şizofrenideki nöroanatomik beyin görüntüleme çalışmalarını desteklemektedir. Bu nedenle, şizofrenide azalmış bilişsel kapasiteyle ilgili yapısal anormallikler hakkında net kanıtlar vardır. En çok etkilenen beyin yollarının haritasını çıkarmak için gelecekte belki daha geniş bilgisayarlı bölme metotlarıyla çalışmalara gereksinim vardır.<sup>2</sup>

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Örneklem

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğinde şizofreni tanısıyla takip edilen hasta grubu ile yapıldı. Ön görüşmeleri yapılan ve çalışmanın taslağı hakkında bilgi verilen hasta grubu içerisinde bilgilendirilmiş onam formunu imzalayanlar çalışmaya alındı. Kontrol grubu, çalışmaya katılmayı kabul eden hasta grubunun yaş, cinsiyet ve eğitim dağılımları göz önünde bulundurularak seçildi. 33 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü çalışmaya katıldı.

##### 3.1.1 Hasta Grubu İçin Kabul Ölçütleri:

- 1) DSM 4 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan hastalar
- 2) Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- 3) Pozitif belirtileri orta-hafif düzeyde olan veya tam remisyondaki hastalar

##### 3.1.2 Kontrol Grubu İçin Kabul Ölçütleri:

- 1) Herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler
- 2) Birinci derece yakınlarında psikotik bozukluğu olmayan sağlıklı gönüllüler
- 3) Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüler

##### 3.1.3 Hasta grubu için dışlama ölçütleri:

- 1) DSM-4 'e göre son 6 aydır Alkol ve Madde bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayan hastalar (kafein ve nikotik bağımlılığı hariç)
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da ruhsal bir bozukluğunun (klostrofobi) olması
- 3) Herhangi bir süreğen nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün olması
- 4) Gebe olması
- 5) Görüşme ve tetkik yapıldığı dönemde intihar riski olması

##### 3.1.4 Kontrol Grubu İçin Dışlama Ölçütleri:

- 1) DSM-4'e göre son 6 aydır Alkol ve Madde bağımlılığı tanı kriterlerini karşılayan hastalar (kafein ve nikotik bağımlılığı hariç)
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da ruhsal bir bozukluğunun (klostrofobi) olması

- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün olması
- 4) Gebe olması
- 5) Görüşme ve tetkik yapıldığı dönemde intihar riski olması

## 3.2 Uygulama

### 3.2.1 Psikiyatrik Görüşme:

Çalışmaya alınan hastalarla birebir görüşme yapıldı, şizofreni öyküsü ile bilgilerin elde edilmesinde, hasta ile hasta yakınlarının bildiriminden ve hastalara ait verilerin kayıtlı olduğu poliklinik dosyasından yararlanıldı.

Hastalara nüfus özelliklerini değerlendiren anket formu ile DSM IV'e göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-1), Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGDE), Klinik Genel İzlenim ölçeği (KGI) uygulandı.

Kontrol grubu için nüfus özelliklerini değerlendiren anket formu ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı dışlamak amacıyla psikiyatrik değerlendirme yapılarak, DYKG-1 uygulandı.

### 3.2.2 Çalışmada Kullanılan Gereçler

#### 3.2.2.1 Nüfus İnceleme Formu:

Hastaların nüfussal özelliklerini değerlendirmek amacıyla hazırlanan bu form; yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, hastalık tipi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastanede yatış sayısı ve süresi ve psikotik atak sayısı ve yaşam boyu toplam antipsikotik kullanımı bilgilerinden oluşmaktadır. Veriler hastane kayıtları, hasta ve hasta yakınlarının verdiği bilgilere başvurularak tamamlandı. Hastaların kullandığı antipsikotik ilaçların klorpromazin eşdeğer dozları miligram (mg) cinsinden hesaplanarak doz-yıl birimine dönüştürüldü.<sup>83</sup>

#### 3.2.2.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-I):

Denek veya hastalarda 1. eksen bozukluk tanısını araştırmak amacıyla geliştirilmiş, yapılandırılmış klinik görüşme anketidir. Türkçe formunun güvenilirliği için tüm tanılarda uyuma yüzdesi %98,1 ve kappa katsayısı 0,86 olarak bulunmuştur<sup>84</sup>

#### 3.2.2.3 Pozitif Ve Negatif Belirti Ölçeği (PNBÖ):

Kay ve ark.<sup>85</sup> tarafından geliştirilmiştir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi

içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. PNBÖ'nin kapsadığı 30 psikiyatrik değişkenden 7'si pozitif belirti altölçeğine, 7'si negatif belirti alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji altölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark.<sup>86</sup> tarafından yapılmıştır.

#### **3.2.2.4 İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ):**

DSM-IV'ün V. ekseninde hastanın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Hastayı inceleyen klinisyen, kendi yargısını kullanarak kişinin genel uyum düzeyini 0-100 arasında değişen bir ölçek puanı üzerinden değerlendirir. Ölçeğin kullanımını kolaylaştırmak için, belli aralıklarla (her 10 puanda bir), işlevleri o düzeyde olan olguların toplumsal ve mesleki işlevleri ile belirtilerinin ağırlık derecesi, örneklerle açıklanmıştır. Puan arttıkça işlevselliğin daha iyi olduğunu ve puan düştükçe işlevselliğin kötüleştiğini gösterir.<sup>16</sup>

#### **3.2.2.5 Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGIÖ-Ş):**

Klinik genel izlenim ölçeği ruhsal hastalıkların genel değerlendirmesi için ölçünlü bir ölçektir.<sup>87</sup> Her bir alan 0 (saptanmadı) ve 7 (en ağır hastalar ) arasında puanlanmaktadır. Yüksek puan klinik belirtilerin şiddetli olduğunu gösterir.

### **3.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

#### **3.2.3.1 MRG Çekim Protokolü**

Çekimler 3T Philips MRG ünitesinde, hasta supin pozisyonda yatarken 8 kanallı kafa sargısı ile gerçekleştirilmiştir. (Philips Achievea Intera Release Eindhoven, Netherlands, Philips Medical Systems Achievea 1 2008-07-18 Release, Software 22)

*Konvansiyonel MRG:* Hasta grubuna kranial MRG tetkiki yapılmıştır. Alınan sekanslar; aksiyal T1AG, sagittal T2AG, dual PD görüntülerinden oluşmaktadır.

*Volümetrik Görüntüleme:* Sagittal planda elde edilen 3 Boyutlu Fast Field Echo T1 Ağırlıklı Görüntü (3D FFE T1AG) sekansı alındı. Kullanılan MRG parametreleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

**Çizelge 2. 3 Boyutlu Fast Field Echo sagittal T1 ağırlıklı inceleme**

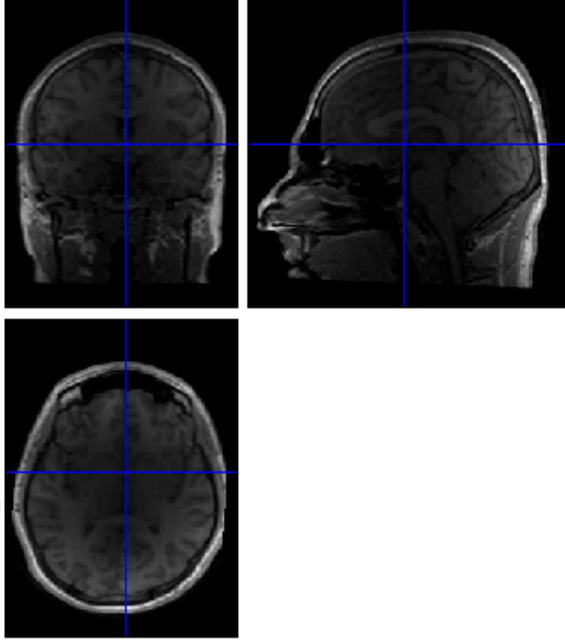
<b>Tarama modu</b>	<b>3D</b>
<b>Teknik</b>	<b>FFE</b>
<b>Görüntü kontrastı</b>	<b>T1</b>
<b>Hızlı görüntüleme modu</b>	<b>TFE</b>
<b>TFE faktörü</b>	<b>232</b>
<b>TE</b>	<b>2.3 ms</b>
<b>TR</b>	<b>5.1ms</b>
<b>Flip angle</b>	<b>8°</b>
<b>Yağ baskılama</b>	<b>Yok</b>
<b>ACQ voksel MPS (mm)</b>	<b>0.99 / 1.01 / 1.00</b>
<b>REC voksel MPS (mm)</b>	<b>0.85 / 0.85 / 1.00</b>
<b>TFE shots</b>	<b>46</b>
<b>TFE duration shot / acq (ms)</b>	<b>1227.0 / 1192.1</b>
<b>PNS/Level</b>	<b>%49 / Normal</b>
<b>FOV ( FH/AP/RL) (mm)</b>	<b>220 / 227 / 160</b>
<b>Voksel size ( FH/AP/RL) (mm)</b>	<b>1 / 1 / 1</b>
<b>Matrix</b>	<b>432x166</b>
<b>SENSE (P reduction – AP/ P os factor/ S reduction – RL)</b>	<b>(+) / 1 / 1 / 2</b>
<b>Kesit</b>	<b>65</b>
<b>Kesit Kalınlığı</b>	<b>1 mm</b>
<b>Kesit oryantasyonu</b>	<b>Sagittal</b>

### **3.2.3.2 Görüntülerin İşlenmesi**

Voksel tabanlı analiz yapabilmek için bilgisayara MATLAB ve SPM (İstatistiksel Parametrik Haritalama) programları yüklendi. Elde edilen 3D FFE T1 ağırlıklı görüntüler olguların isimlerinden bağımsız olarak kodlandıktan sonra SPM versiyon 8 ile DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) formatından NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına çevrildi.<sup>88</sup>

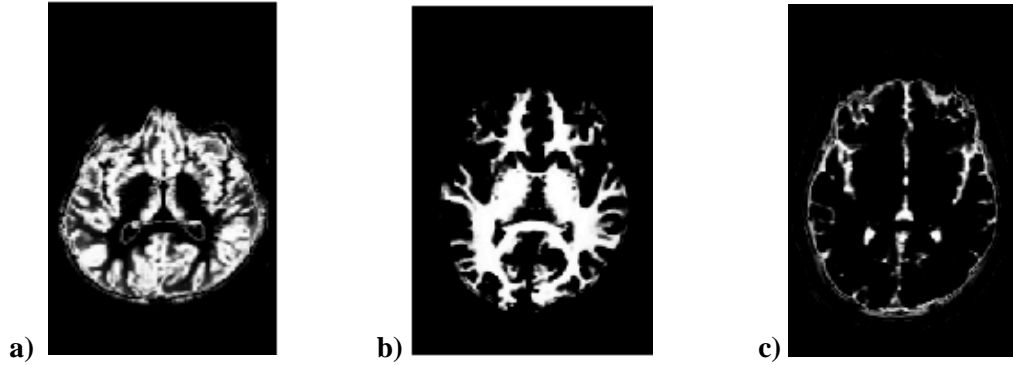
Her olgunun NIfTI formatı ile oluşturulan sagittal plandaki görüntüleri üzerinde ön komissür (orta hat boyunca iki yarımküreyi bağlayan sinir lifi demeti) başlangıç alınarak koordinat merkezi kabul edildi. Tüm olguların x, y, z eksenlerindeki sağ-sol ve ön-arka doğrultuları ön komissür üzerinde sıfırlanmış koordinat sistemine göre düzeltildi. Doğrultu ve simetri ayarları yapılan veriler x, y ve z eksenleri üzerinde bu koordinat değerlerinde sıfırlandı (Çizim 1).

**Çizim 1.** Görüntülerin ön komissür başlangıç alınarak x, y ve z koordinatlarına göre ayarlanması



Oryantasyon ve koordinat ayarları yapılmış veriler segmentasyon sekmesi kullanılarak SPM programına aktarıldı. Bu verilerden, beyin görüntüleri üzerinde, gri madde (GM), beyaz madde (BM) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) hacimleri saptandı (Çizim 2).

**Çizim 2.** Segmentasyon aşamasında oluşan gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı görüntüleri



a) GM: Gri madde, b) BM: Beyaz madde, c) BOS: Beyin omurilik sıvısı,

Görüntüler SPM 8, bölütleme (segmentation) işlevi ile ayrıştırıldıktan sonra, SPM 8 DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) kullanılarak yeni taslaklar üretildi. DARTEL formatında oluşturulup, şekilsel düzeltmeleri yapılmış ve modüle edilmiş görüntüler MNI (Montreal Neurological Institute) alanına uyarlandı.

Bu taslaklar ile eldeki görüntüler yeniden karşılaştırıldı ve bu işlem sonrasında elde edilen

görüntüler düzleştirildi (smoothing). Düzleştirme, görüntülerin izotropik bir Gauss kernel değeri ile filtrelenmesi işlemidir. Normalleştirilmiş görüntüler, üzerinde istatistiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla Full Width at Half Maximum (Yarı yükseklikteki maksimum genişlik) 8 mm kernel değeriyle düzleştirildi.

VTM tekniğiyle dokular yoğunluk farklarına göre birbirinden ayrılır. Bu teknikte gri madde olasılığı olan alanları saptandığı ve sonuçlar voksel sayısı üzerinden alındığı için çalışmamızda “hacim” yerine “yoğunluk” terimini kullanıldı.

### **3.2.4 İstatiksel Çözümleme**

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilerin istatiksel çözümlemesinde SPSS for Windows 20 istatistik paket programı kullanıldı. İstatiksel olarak normal dağılım özelliği gösterip göstermediği test edildikten sonra istatiksel çözümleme için uygun olan parametrik ve non parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası farkları karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki-kare testi ve sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel çözümleme açısından  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. VTM’de ise genel lineer model kullanıldı; yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matriksinde yer aldı. Genel lineer modelde, ilk çözümleme iki grubun karşılaştırılması t-testi ile yapılmış. İkinci çözümlemede, hastalık süresi, yaşamboyu antipsikotik kullanımı ve psikotik atak sayısı ile bölgesel gri madde hacim ilişkisi araştırmak için genel lineer modelde (GLM) çoklu regresyon çözümlemesi yapıldı. Yanlış negatif sonuçları önlemek için VTM’de p değerinin 0,001’in altında ve küme oluşturan alanların 50 voksel üstünde olması koşulu arandı.



## 4 BULGULAR

### 4.1 Nüfus ve Klinik Özellikler

#### 4.1.1 Örneklemin Nüfus Özellikleri

Çalışmamıza 33 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü katıldı. Hasta grubunda 10 kişi (%30.3) kadın, 23 kişi (%69.7) erkek şeklinde dağılım varken, kontrol grubunda 10 kişi (28.6) kadın, 25 kişi (%71.4) erkek şeklinde dağılım vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $36.42 \pm 10.42$  iken sağlıklı kontrol grubun yaş ortalaması  $36.42 \pm 10.04$  bulundu. Başarıyla bitirilen eğitim yılı ortalamaları hasta grubunda  $11.45 \pm 3.67$  iken kontrol grubunda  $12.09 \pm 6.67$  olarak bulundu. Hasta grubunun çoğunluğu (% 66.7) evli değilken kontrol grubunun çoğunluğu (%60) evliydi.

İki grup cinsiyet, medeni durum, yaş ve başarı ile bitirilen eğitim süresi açısından karşılaştırıldı. Veriler Çizelge 3'te sunuldu. Yaş ortalamaları, cinsiyet ve ortalama eğitim yılı açısından gruplar arasında fark saptanmazken medeni durum açısından anlamlı bir fark vardı.

Çizelge 3. Hasta ve kontrol grubunun nüfus özellikleri

	<i>Hasta, n=33</i>		<i>Kontrol, n=35</i>		<u>Sayımsal Çözümleme</u>
	<u>Sayı</u>	<u>Yüzde</u>	<u>Sayı</u>	<u>Yüzde</u>	
<u>Cinsiyet</u>					
Kadın	10	%30.3	10	%28.6	$\chi^2=0.25$ df=1 p=0.876*
Erkek	23	%69,7	25	%71.4	
<u>Medeni durum</u>					$\chi^2=4.85$ df=1 p=0.028*
Evli	11	%33.3	21	%60	
Evli değil	22	%66.7	14	%40	
	<u>Ortanca</u>	<u>Ortalama <math>\pm</math> Std Sapma</u>	<u>Ortanca</u>	<u>Ortalama <math>\pm</math> Std Sapma</u>	
<u>Yaş (yıl)</u>	35	$36.42 \pm 10.42$	35	$36.42 \pm 10.04$	T=0.25, df=66, p=0.980**
<u>Başarı ile bitirilen eğitim süresi (yıl)</u>	11	$11.45 \pm 3.67$	11	$12.09 \pm 6.67$	U=562.000, z=- 0.193, p=0.847***

\* Kikare testi, \*\* Bağımsız t testi, \*\*\*Mann-Whitney U testi

#### 4.1.2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması  $24.58 \pm 8.07$  ve hastalık süresi ortalaması  $11.88 \pm 8.05$  yıldır. Ortalama hastanede yatış sayısı  $2.18 \pm 2.53$  iken hastanede toplam yatış süresi  $64.42 \pm 75.96$  gün bulundu. Hastaların toplam psikotik atak sayısı ortalaması  $4.18 \pm 3.85$  idi. Hastaların yaşamboyu kullandığı toplam antipsikotik dozu klorpromazin eşdeğer dozları hesaplanarak doz-yıl (*1 doz-yıl; 1 yılda alınan günlük 100 mg klorpromazin dozuna eşittir*) birimine çevrildi<sup>83</sup>. Yaşamboyu toplam antipsikotik kullanımı (doz-yıl) ortalaması  $14.48 \pm 12.43$  idi. Hasta grubunun klinik özellikleri ve klinik ölçek puanları ortalamaları Çizelge 4'de gösterildi.

Çizelge 4. Hasta grubunun klinik özellikleri

Hastalık Özellikleri ve Klinik Ölçek Puanları	Ortalama	Standart Sapma
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	24.58	8.07
Hastalık süresi (yıl)	11.88	8.05
Hastanede yatış sayısı	2.18	2.53
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	64.42	75.96
Yaşamboyu toplam APİ kullanımı (doz-yıl)*	14.48	13.13
Psikotik atak sayısı	4.18	3.85
PNBÖ toplam puanı	75.76	24.61
PBAÖ puanı	16.33	8.29
NBAÖ puanı	21.03	7.27
GPAÖ puanı	38.48	11.34
İGDÖ puanı	59.82	12.43
KGIÖ puanı	3.67	1.19

PNBDÖ: Pozitif ve negatif belirti ölçeği, PBAÖ: Pozitif belirti alt ölçeği, NBAÖ: Negatif belirti alt ölçeği, GPAÖ: Genel psikopatoloji alt ölçeği, İGDÖ: İşlevselliğin genel değerlendirilmesi ölçeği, KGIÖ: Klinik genel izlenim ölçeği, AP: Antipsikotik, \*doz-yıl = yılda günlük 100 mg klorpromazin alınması (1 doz-yıl=1 yılda alınan günlük 100 mg klorpromazin dozu)

#### 4.2 Kontrol ve Hasta Gruplarının Gri Madde İstatistiksel Parametrik Haritalama

##### Analizi

Voksel tabanlı morfometri (VTM)'de genel lineer model (GLM) kullanılmış; yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matrisinde yer almıştır. Gri madde karşılaştırmalarında hasta grubu ile 'kontrol' grubu bireylerinin birbirleri arasında farklılık olup olmadığını saptamak için SPM programında T testi uygulandı. Farklılıklar her bir alan için voksel sayısı olarak verildi. Buna göre voksel değeri 50 ve üzerinde ise karşılaştırmalar arasında fark olduğu kabul edildi. 50 voksel ve altındaki voksel değerleri ise önemsenmedi ve

hatalı olarak değerlendirildi. Yanlış negatif sonuçları önlemek için VTM'de p değerinin 0,001'in altında ve küme oluşturan alanların 50 voksel üstünde olması koşulu arandı.

Kontrol ve hasta grubu karşılaştırmasında hasta grubunda *frontal, temporal, limbik ve paryetal loblarda* gri madde yoğunluğunda azalma saptandı.(Çizelge 5 ve Çizim3)

**Çizelge 5.** Hasta-kontrol grubu karşılaştırmasında hasta grubunda gri madde eksikliği olan alanlar

Sıra	Anatomik Yerleşim	Voksel	T	P	X	Y	Z
1	Sağ Orta Temporal Girus (Brodmann alanı 21)	1209	4.57	<0.001	64	-34	-5
2	Sağ Orta Temporal Girus (Brodmann alanı 22)	1209	4.11	<0.001	62	-37	5
3	Sağ İnfierior Temporal Girus (Brodmann alanı 37)	1209	4.09	<0.001	58	-53	-4
4	Sol Supramarginal Girus (Brodmann alanı 40)	282	4.19	<0.001	-58	-41	37
5	Sol Singulat Girus (Brodmann alanı 32)	182	4.09	<0.001	-2	26	26
6	Sol Singulat Girus (Brodmann alanı 24)	182	3.65	<0.001	0	14	33
7	Sol Inferior Frontal Girus (Brodmann alanı 9)	410	3.95	<0.001	-58	10	24
8	Sol Orta Frontal Girus (Brodmann alanı 9)	410	3.80	<0.001	-51	12	34
9	Sağ Orta Frontal Girus (Brodmann alanı 6)	52	3.92	<0.001	30	8	46
10	Sol Orta Frontal Girus (Brodmann alanı 6)	197	3.86	<0.001	-44	-1	43
11	Sol Orta Frontal Girus (Brodmann 6)	197	3.71	<0.001	-35	-10	43
12	Sol Presentral Girus (Brodmann alanı 6)	197	3.39	<0.001	-47	-4	34

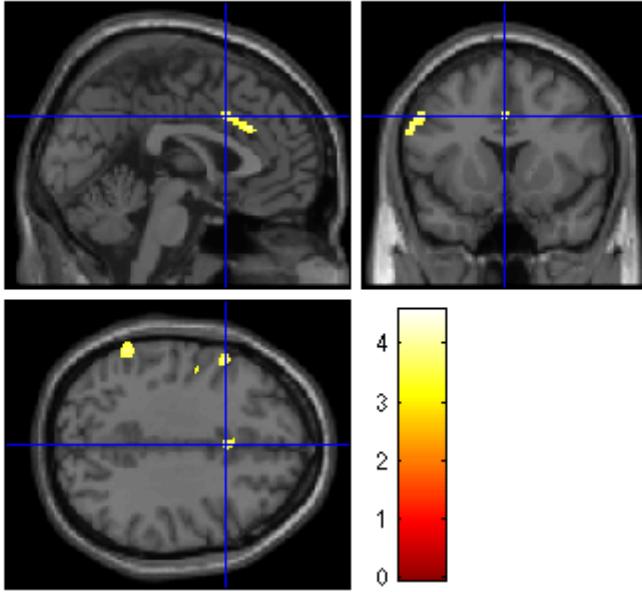
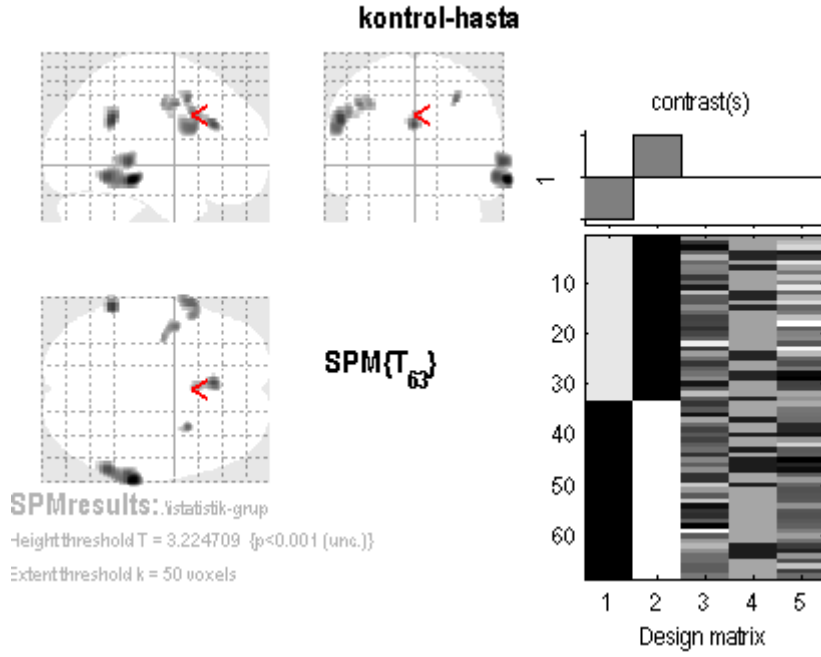
T=SPM'de (istatistiksel parametrik haritalama) yapılan t test analizi, **x,y,z:** Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatları  
Sunulan sonuçların hepsi için p değeri 0,001'den küçüktür ve voksel değeri 50 ve altındaki hacim farkları değerlendirmeye alınmadı.

Frontal lobta, sol inferior frontal girusta (Brodmann 9) ( k:410 voksel, T=3.95, p<0.001), sol orta frontal girusta (Brodmann 9) (k:410 voksel, T=3.80, p<0.001), sağ orta frontal girusta

(Brodman 6) (k=52 voksel, T=3.92, p<0.001), sol orta frontal girusta (Brodmann 6) (k=197, T=3.86, p<0.001 ve k=197, T=3.71, p<0.001) ve sol presentral girusta (Brodmann 6) (k=197, T=3.39, p<0.001) gri madde eksikliği saptandı (Çizim 3 ve 4 ve Çizelge 5).



Çizim 3. Gruplar arası gri madde yoğunluk farkını gösteren alanlar.



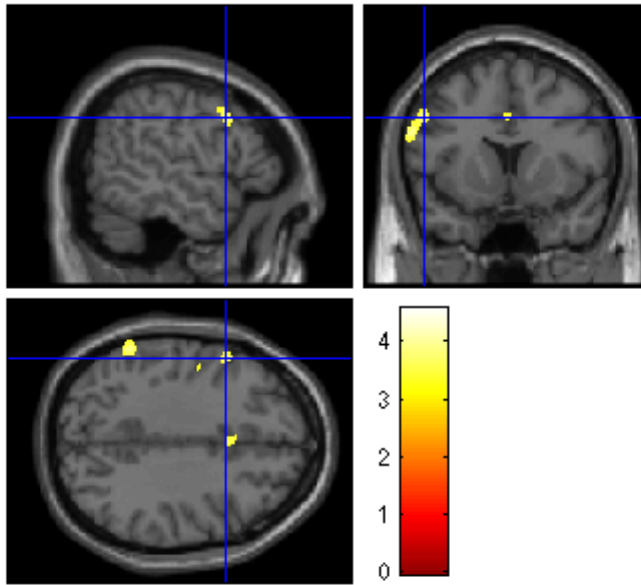
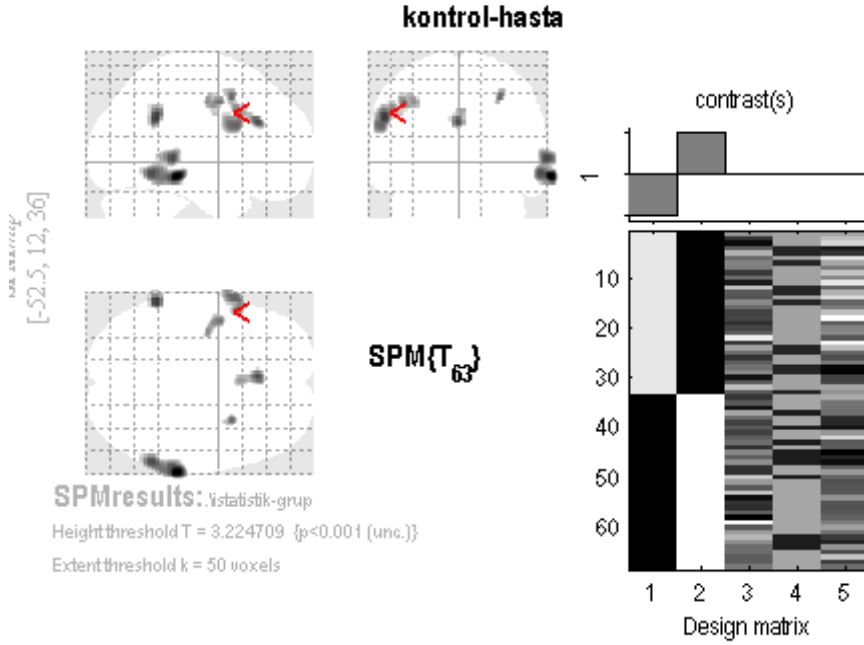
T=3.22, p<0.001(düzeltilmemiş), k=50 vöksel  
gri madde eksikliği sagittal, koronal ve aksiyal düzlemlerde renkli alanlar olarak gösterildi.

Temporal lobta, sağ orta temporal girusta (Brodmann 21, k=1029 vöksel, T=4.57, p<0.001 ve Brodmann 22, k=1209 vöksel, T=4.11, p<0.001) ve sağ inferior temporal girusta (Brodmann 37, k=1209 vöksel, T=4.09, p<0.001) gri madde eksikliği saptandı (Çizelge 5 ve Çizim 5).

Paryetal lobta, sol supramarginal girusta (Broddmann 40, k=282 vöksel, T=4.19, p<0.001) gri madde eksikliği saptandı (Çizelge 5).

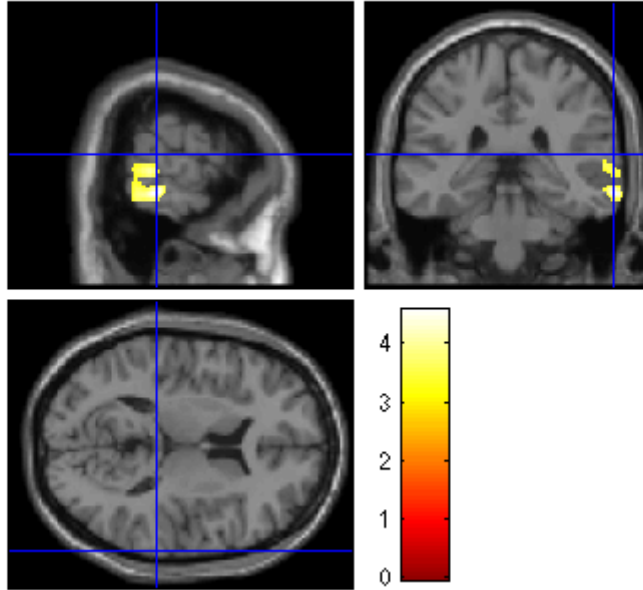
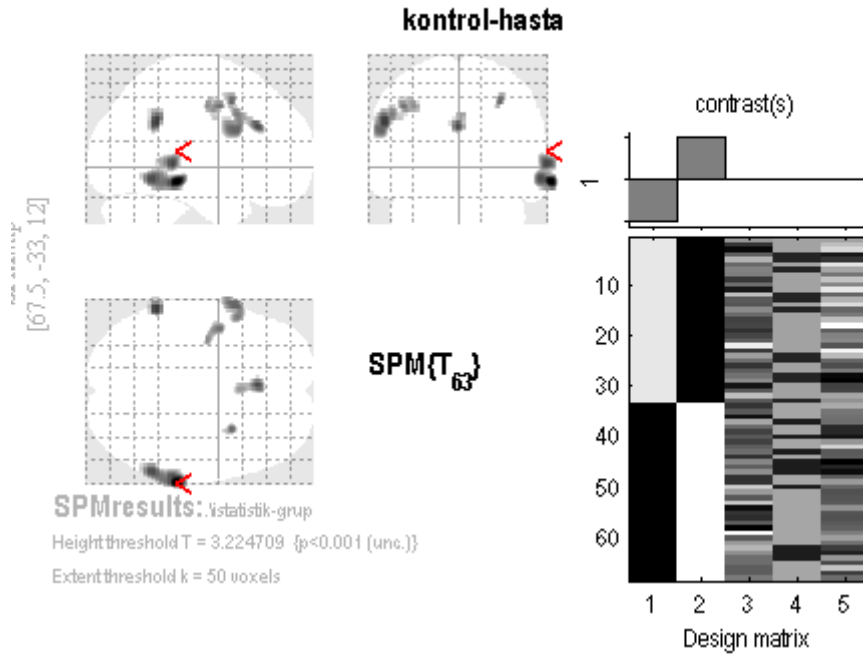
Limbik lobta, sol singulat girusta (Brodmann 32, k=182 voksel, T=4.09, p<0.001 ve Brodmann 24, k=182 voksel, T=3.65, p<0.001) gri madde eksikliği saptandı (Çizelge 5)

Çizim 4. Frontal lobta gri madde kaybı



Parlak renkler kontrol grubunda daha küçük olan gri madde alanını göstermektedir. k=783 voksel, T=4.31, p<0.001, Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):-51,12,34, k=1209 voksel, T=4.57, p<0.001(düzeltilmemiş)

Çizim 5. Sol temporal lobta gri madde kaybı



Parlak renkler kontrol grubunda daha küçük olan gri madde alanını göstermektedir.  $k=783$  vöksel,  $T=4.31$ ,  $p<0.001$ , Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):64,-34,-5,  $k=410$  vöksel,  $T=3.80$ ,  $p<0.001$ (düzeltilmemiş)

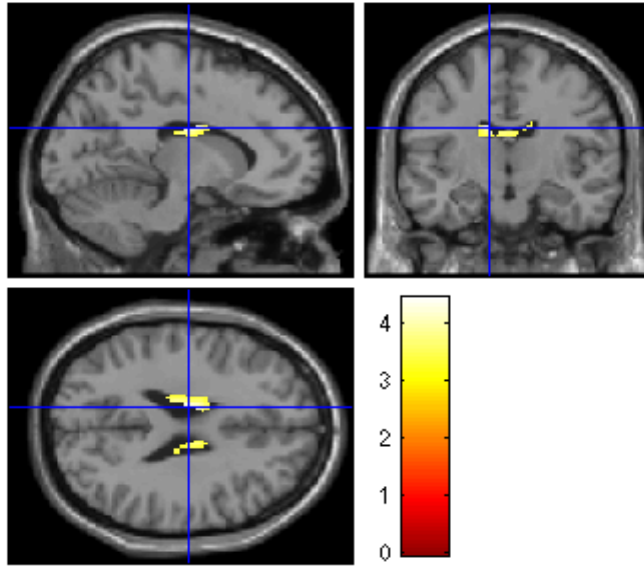
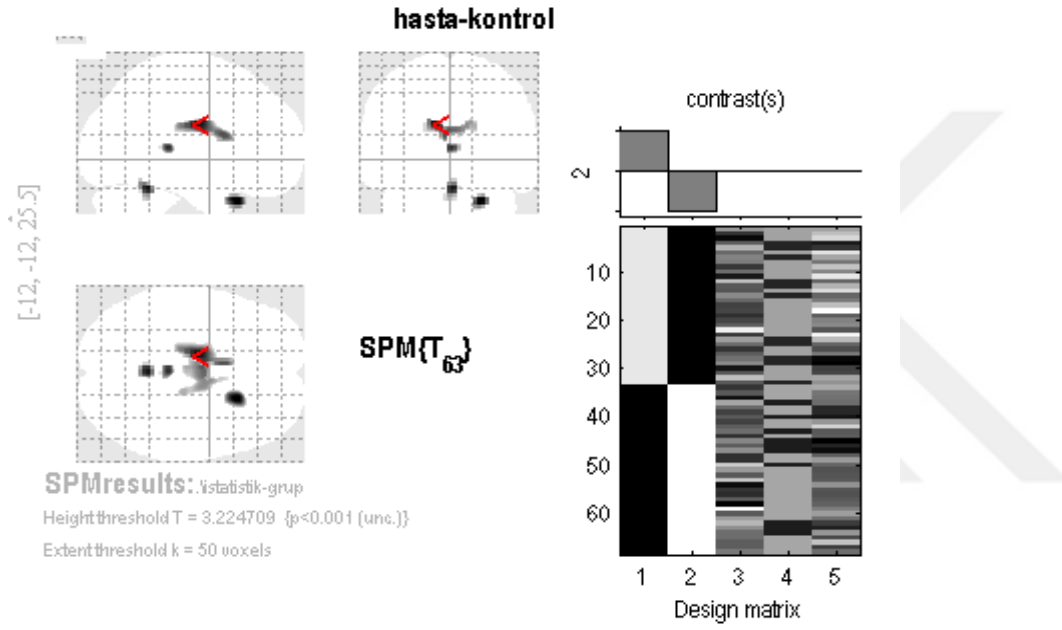
Hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında kontrol grubunda sağ uncusta (Brodmann 38,  $k=249$  vöksel,  $T=4.44$ ,  $p<0.001$ ), sol kaudat gövdesinde ( $k=783$  vöksel,  $T=4.31$ ,  $p<0.001$  ve  $k=783$  vöksel  $T=3.98$ ,  $p<0.001$  ve  $k=783$  vöksel,  $T=3.98$ ,  $p<0.001$ ) ve sol posteryor singulat kortekste ( $k=180$  vöksel,  $T=4.30$ ,  $p<0.001$ ) gri madde kaybı izlenmektedir (Çizelge 6, Çizim 6).

**Çizelge 6.** Hasta-kontrol grubu karşılaştırmasında kontrol grubunda gri madde eksikliği olan alanlar

Sıra	Anatomik Yerleşim	Voksel	T	P	X	Y	Z
1	Sağ Uncus (Brodmann 38)	249	4.44	<0.001	20	12	-26
2	Sol Kaudat Gövdesi	783	4.31	<0.001	-11	-12	24
3	Sol Kaudat Gövdesi	783	3.98	<0.001	-5	6	18
4	Sol Posteryor Singulat Korteks (Brodmann 23)	180	4.30	<0.001	0	-47	24

T=SPM'de (istatistiksel parametrik haritalama) t test, **x,y,z**: Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatları  
Voksel değeri 50 ve altındaki hacim farkları değerlendirmeye alınmadı. p<0.001(düzeltilmemiş)

**Çizim 6.** Sol kaudat gövdesinde gri madde yoğunluk farkı



Parlak renkler kontrol grubunda daha küçük olan gri madde alanını göstermektedir. k=783 voksel, T=4.31, p<0.001(düzeltilmemiş), Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):-11,-12,24



SPM programı ile oluşturulan genel lineer modelde yapılan grup analizinde sağ ve sol hipokampüste anlamlı hacim değişikliği saptanmadı [ $p<0.001$ (düzeltilmemiş) ve 50 voksel üstü alanlar anlamlı kabul edilmiştir].

#### 4.3 Hasta Grubunda Klinik Verilerle İlişkili Gri Madde Değişikliğinin İstatistiksel Parametrik Haritalama Analizi

Hastalık süresi, yaşamboyu APİ kullanımı ve psikotik atak sayısı ile bölgesel gri madde yoğunluğu ilişkisi araştırmak için genel lineer modelde (GLM) çoklu regresyon analizi yapıldı. Yaş, cinsiyet, toplam beyin hacmi karıştırıcı etkenler olarak analiz matrisinde yer aldı.

Hastalık süresiyle, sol presentral girus (Brodmann 6,  $k=166$ ,  $Z=3.67$ ,  $p<0.001$ ,  $x/y/z = -52/-2/21$ ) ve sol postsentral girus (Brodmann 43,  $k=166$ ,  $Z=3.28$ ,  $p<0.001$ ,  $x/y/z = -57/-10/19$ ) GM yoğunluğu arasında negatif ilişki saptandı (Çizelge 7 ve Çizim 7).

Hastalık süresiyle pozitif ilişkili bölgesel gri madde alanı saptanmadı.

**Çizelge 7.** Hastalık süresi ile bölgesel gri madde yoğunluğu arasında anlamlı ilişki olan alanlar

	Anatomik Yerleşim	Voksel Sayısı (k)	Z	P	X	Y	Z*
Negatif İlişki	Sol Presentral Girus (Brodmann 6)	166	3.67	<0.001	-52	-2	21
	Sol Postsentral Girus (Brodmann 43)	166	3.28	<0.001	-57	-10	19

\* $x,y,z$ : Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatları. Voksel değeri 50 ve altındaki hacim farkları değerlendirmeye alınmadı.  $p<0.001$ (düzeltilmemiş) anlamlı kabul edildi.

**Çizelge 8.** Psikotik atak sayısı ile bölgesel gri madde yoğunluğu arasında anlamlı ilişki olan alanlar

	Anatomik Yerleşim	Voksel Sayısı (k)	Z	P	X	Y	Z*
Pozitif İlişki	Sol Medial Frontal Girus (Brodmann 6)	188	4.43	<0.001	-9	-11	65
	Sağ Presentral Girus (Brodmann 4)	72	3.58	<0.001	55	-2	15
	Sol Parasentral Lobül (Brodmann 6)	64	3.52	<0.001	-8	-28	65
Negatif İlişki	Uvula (Sağ Sebellum Posterior Lob)	181	3.35	<0.001	12	-84	-25

\* $x,y,z$ : Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatları. Voksel değeri 50 ve altındaki hacim farkları değerlendirmeye alınmadı.  $p<0.001$ (düzeltilmemiş) anlamlı kabul edildi.

Psikotik atak sayısı ile, sol medial frontal girus GM (Brodmann 6,  $k=188$ ,  $Z=4.43$ ,  $p<0.001$ ,  $x/y/z = -9/-11/65$ ), sağ presentral girus GM (Brodmann 4,  $k=72$ ,  $Z=3.58$ ,  $p<0.001$ ,

x/y/z= 55/-2/15) ve sol parasentral lobül GM (Brodmann 6, k=64, Z=3.52, p<0.001, x/y/z=-8/-28/65) arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte Uvula GM (k=181, Z=3.35, p<0.001, x/y/z=12/-84/-25) ile psikotik atak sayısı arasında negatif ilişki saptanmıştır. (Çizelge 8)

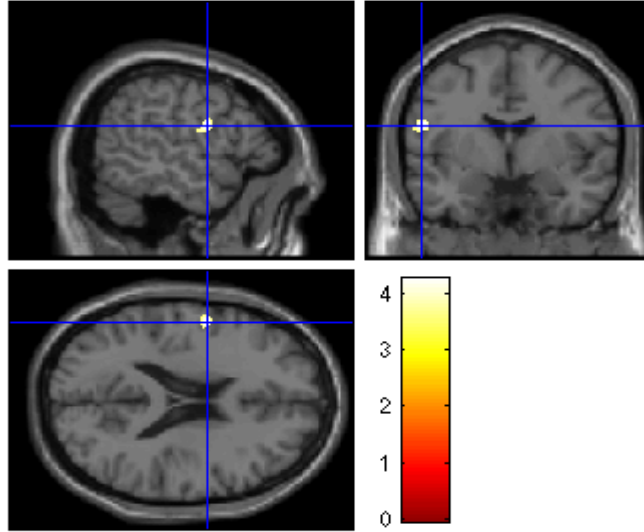
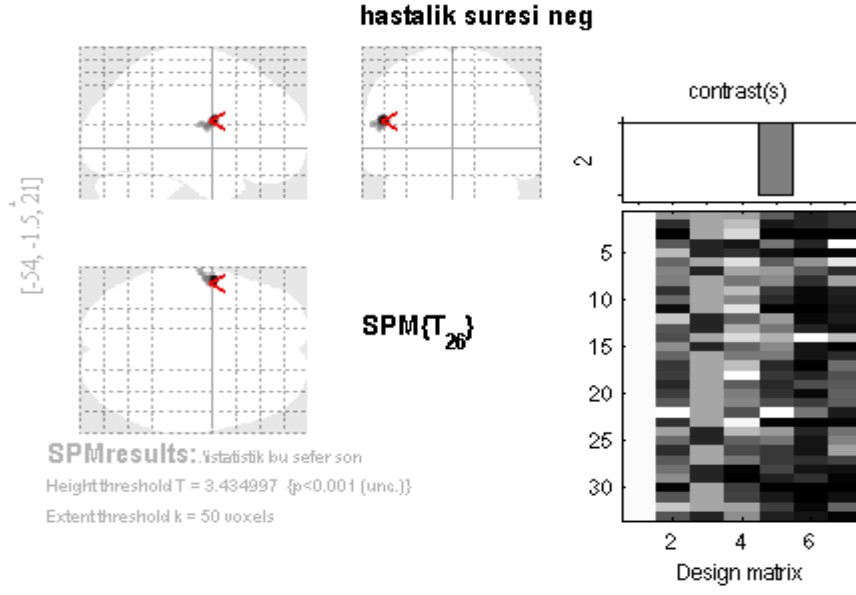
**Çizelge 9.** Yaşamboyu antipsikotik kullanımıyla bölgesel gri madde yoğunluğu arasında anlamlı ilişki olan alanlar

	Anatomik Yerleşim	Voksel Sayısı (k)	Z	P	X	Y	Z*
<b>Pozitif İlişki</b>	Sol İnferior Frontal Girus (Brodmann 9)	63	3.62	<0.001	-52	4	24
<b>Negatif İlişki</b>	Sağ Precuneus	109	3.47	<0.001	29	-75	34

\*x,y,z: Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatları. Voksel değeri 50 ve altındaki hacim farkları değerlendirmeye alınmadı. p<0.001(düzeltilmemiş) anlamlı kabul edildi.

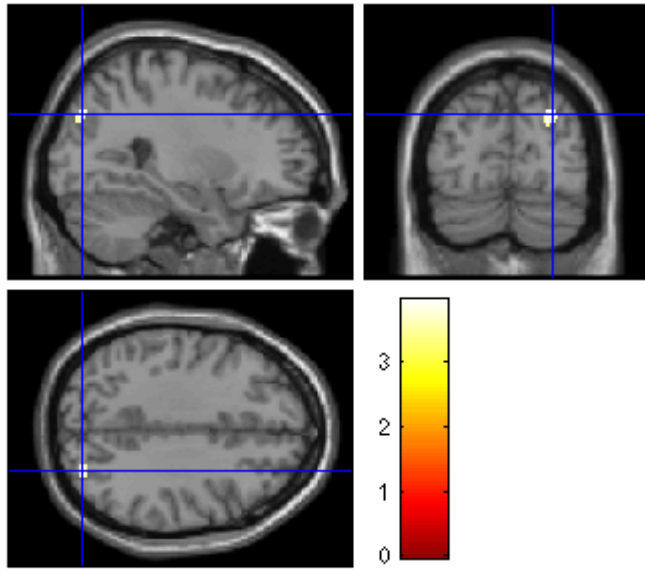
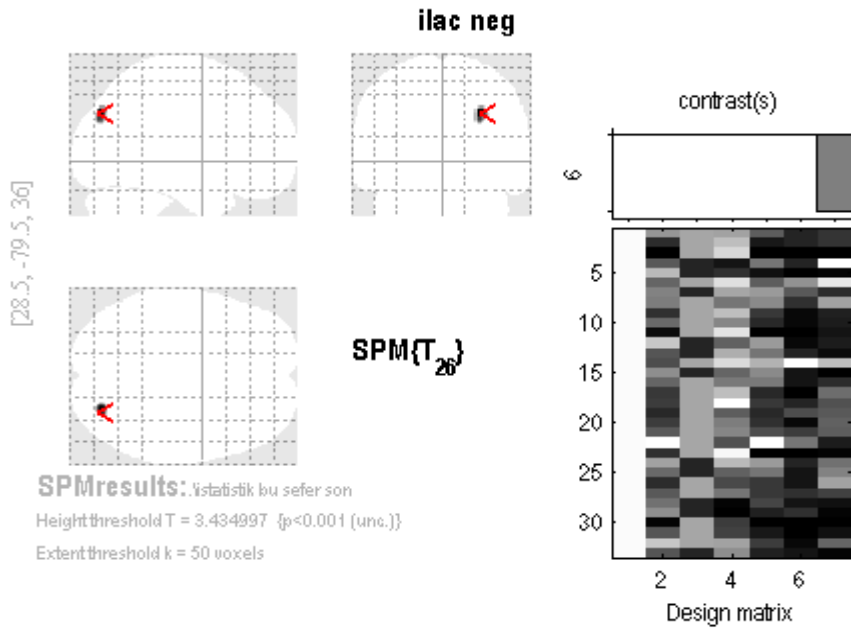
Yaşamboyu antipsikotik kullanımıyla sol inferior frontal girus GM (BA 9, k=63,Z=3.62, p<0.001, x/y/z=-52/4/24) yoğunluğu ile pozitif ilişki, sağ precuneus GM (k=109, Z=3.47, p<0.001, x/y/z=29/-75/34) yoğunluğu ile negatif ilişki saptandı. (Çizelge 9,Çizim 8)

Çizim 7. Hastalık süresiyle negatif ilişkili gri madde alanı (sol presentral girus)



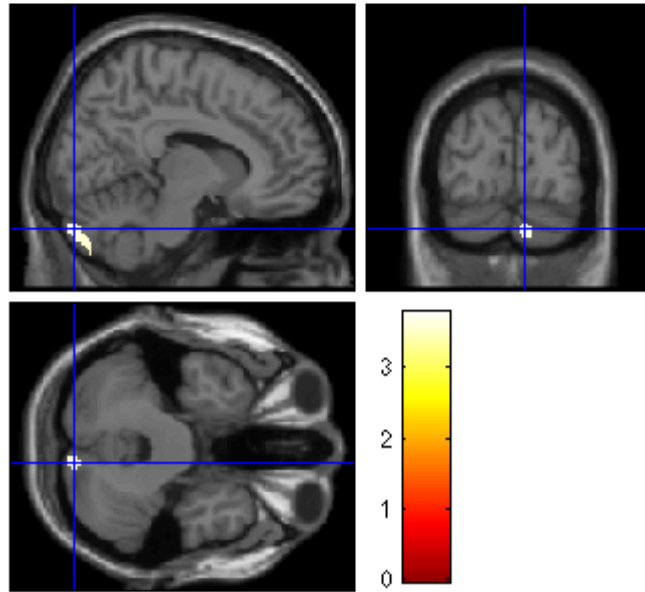
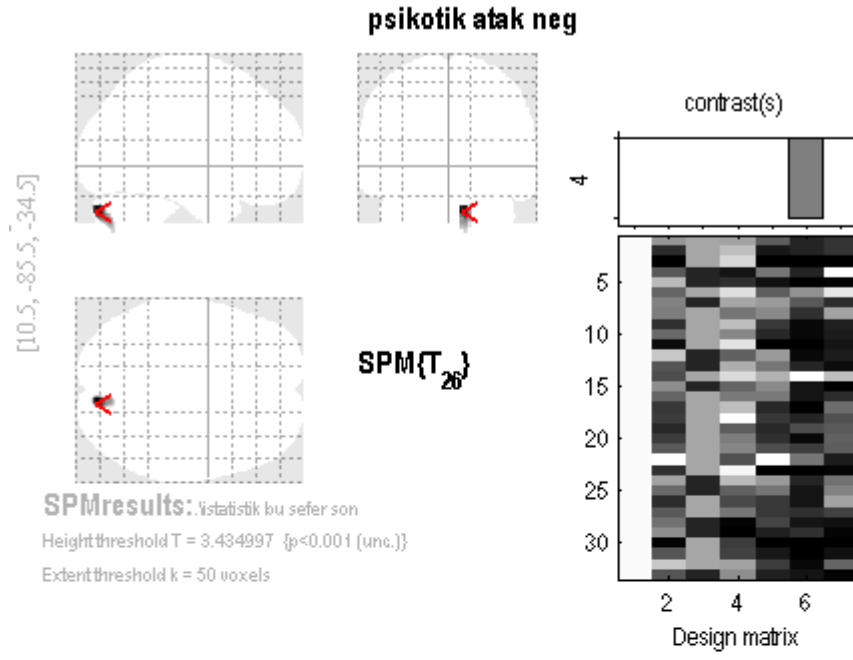
k=166 voksel, Z=3.67, p<0.001(düzeltilmemiş), Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):-52,-2,21

Çizim 8. Yaşamboyu ilaç kullanımıyla negatif ilişkili gri madde alanı (sağ precuneus)



k=181 voksel, Z=3.35, p<0.001(düzeltilmemiş), Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):12,-84,-25

Çizim 9. Psikotik atak sayısı ile negatif ilişkili gri madde alanı (uvula)



k=109 voksel, Z=3.67, p<0.001(düzeltilmemiş), Talairach Atlası göre koordinatlar(x,y,z):29,-75,34

## 5 TARTIŞMA

Çalışmamızda 33 şizofrenili hasta ile 35 sağlıklı kontrolden oluşan iki grup nüfus özellikleri ve beyinde bölgesel GM değişiklikleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunda hastalık süresi, yaşam boyu API kullanımı ve psikotik atak sayısı ile beyinde bölgesel GM değişiklikleri arasındaki ilişki incelendi.

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve eğitim süresi ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktur. Ancak medeni durum ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark anlamlıydı ( $p=0.028$ ). Hasta grubunun çoğu (%66.7) evli değildi. Bu bulgu şizofreni hastalarında evli olmayanların oranının evli olanlara göre fazla olduğu genel bilgileriyle uyumludur.<sup>19</sup>

Hasta grubunda erkek oranı (%69.7), kadın oranından (%30.3) yüksekti. Bu durum genel ortalamayı yansıtmıyor olmakla birlikte kontrol grubuyla arasında bir fark olmamış olması çalışmanın verilerinin anlamlı olacağını göstermektedir.<sup>22</sup>

### 5.1.1 Şizofreni Ve Bölgesel Gri Madde Değişikleri

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun MRG ile elde edilen T1 ağırlıklı görüntüleri voksel tabanlı morfometri (VTM) yöntemi ile karşılaştırıldı. Buna göre şizofreni grubunda temporal, frontal, paryetal ve limbik loblarda gri madde yoğunluğunda azalma vardı. Çalışmamızda özellikle temporal ve frontal loblardaki (sağ orta temporal girus, sağ inferior temporal girus, sol orta frontal girus, sol presentral girus ve sağ orta frontal girusta) gri madde değişiklikleri ön plandadır. Bunun yanında limbik ve paryetal loblarda da -sırasıyla, sol singulat girus ve sol supramarginal girusta -GM yoğunluğunda azalma saptandı. Bulgularımız önceki birçok çalışmada bildirilen sonuçlarla uyumludur<sup>89-91</sup>.

Şizofrenide temporal lob kortikal yapılarında GM anormalliği çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte sol superior temporal girus GM değişikliği en sık bildirilen bulgulardan birisidir.<sup>92</sup> VTM yöntemiyle yapılan 15 çalışmanın alındığı bir derlemede sol superior temporal girus ve medial temporal lob yapılarında GM değişiklikleri, sırasıyla çalışmaların %57 ve %69'unda bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bununla birlikte çalışmamızda değişiklik saptadığımız sol orta frontal girus, sol presentral girus, sol inferior frontal girus, sol anterior singulat girus, sağ orta temporal girus ve sağ inferior temporal girus alanlarında GM azalması VTM yöntemiyle yapılan daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir.<sup>90,91,5,93</sup>

Beyin korteksi hücre yapısı ve organizasyonuna göre alanlara ayrılmış ve her bir alan

numaralandırılmıştır. Brodmann alanları (BA) olarak bilinen ve numaralandırılan alanlar aynı zamanda çeşitli kortikal işlevlerle de ilişkilidir. Çalışmamızda GM değişiklikleri saptanan bölgeler BA 6, 9, 21, 22, 24, 37, 40 sınırları içerisinde bulunmaktadırlar.

Orta temporal girus, temporal lobun lateral yüzeyinde, superior temporal girusun ventralindedir. Inferior temporal gyrus, temporal lobun lateral ve inferior yüzeyindedir ve orta temporal girusun da ventralinde yer almaktadır. Çalışmamızda orta temporal girustaki değişiklikler BA21 ve 22'deyken, inferior temporal girustaki GM değişiklikleri BA 37 yer almaktadır.

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında orta temporal ve inferior temporal girusların dil, semantik bellek (orta temporal girus) ve görme algısı (inferior temporal girus) gibi bilişsel süreçlerde yer aldığı ve sol orta temporal girusun varsanılarla ilişkili bölge olduğu bildirilmiştir.<sup>94-96</sup> Bunun yanında çalışmamızda değişiklik saptadığımız sağ orta temporal girusun da varsanılarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>97</sup> Şizofrenide dil, semantik bellek ve karmaşık görsel algı gibi bilişsel alanlarda işlevsel bozukluklarının bildirildiği düşünüldüğünde inferior ve orta temporal girus'un şizofreni patofizyolojisinde önemli olduğu söylenebilir.<sup>98-100</sup>

Whitford ve ark.<sup>91</sup> tarafından VTM yöntemiyle yapılan yapısal MRG çalışmasında 91 şizofrenili hasta ve 113 sağlıklı gönüllü başlangıçta ve 5 yıl sonra değerlendirilmiş ve kortikal kalınlık azalması, beyinin sol tarafında özellikle frontal ve temporal kortekslerde saptanırken, beyinin sağ tarafında frontal lob, posterior inferior temporal korteks ve cuneusta saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak sağ inferior, orta temporal ve orta frontal giruslarda, sol orta ve inferior frontal giruslarla birlikte presentral girus ve singulat girusta GM kalınlığında azalma gösterilmiştir.<sup>101</sup> GM yoğunluğunu araştıran 31 VTM çalışmasından 1195 hasta 1262 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği üst çözümlene çalışmasında bilateral anterior singulat ve sol orta frontal girus GM azalması saptanan bölgelerdendir.<sup>4</sup> Çalışmamızda değişiklikler saptanan bu bölgelerin BA sırasıyla 32 ve 9'dır. Bu bölgelerde GM azalması şizofreninin merkez belirtilerinden olduğu kabul edilen bilişsel kontrol bozukluklarıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>102</sup> Bunun yanında psikoz geliştirme riski yüksek kişilerde yapılan bir takip çalışmasında psikoz gelişen hastalarda (şizofreni ve psikotik duygudurum bozukluğu) gelişmeyen hastalara göre frontal alanların hacmi daha az saptanmıştır. Dazzan ve ark.<sup>103</sup> frontal lob disfonksiyonun psikoz gelişiminde önemli olabileceğini belirtmişlerdir. Frontal alanlardaki değişiklikler şizofrenide önde gelen bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anterior singulat girus, singulat korteksin frontal bölümüdür ve anatomik olarak

prefrontal korteksin bir alanı olarak kabul edilmiştir. Çeşitli çalışmalar bu alanın duygulanımla ilişkili uyarıların işlenmesi, duygulanım dışavurumu, duygulanımın düzenlenmesi ve yüksek bilişsel işlevlerin düzenlenmesi (planlama, problem çözme, karar verme) görevlerinde yer aldığını bildirmektedir.<sup>104,105</sup> Bir üst çözümlenme çalışmasında Baiano ve ark.<sup>104</sup> şizofrenide anterior singulat girus hacminin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir. Whitford ve ark.<sup>91</sup> VTM yöntemiyle yaptığı çalışmada sol singulat girus GM azalması göstermiştir. Bunun yanında değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur.<sup>106,107</sup> Bunlardan Szendi ve ark.<sup>106</sup> yaptığı çalışmanın örneklemin tek erkeklerden oluşması ve örneklem sayısının az olması (13 hasta, 13 kontrol) açısından kısıtlılıklar içeriyordu. Nitekim, Takahashi ve ark.<sup>108</sup> çalışmasında kadınlarda sağ anterior singulat GM hacminde azalma saptanmış olması cinsiyetin önemini akla getirmektedir.

Bu çalışmalar, hasta- kontrol grubu karşılaştırmasında singulat girusta saptadığımız GM değişikliğini desteklemektedir. Çalışmamızdaki hasta grubu eksiklik sendromu olan/olmayan ve duygudurum bozukluğunun eşlik edip/etmemesi açısından incelenmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Anterior singulatın şizofrenide rolünün daha iyi anlaşılması için ileriki çalışmalarda hasta alt gruplarıyla çalışılmasının önemli olabileceği söylenebilir.

VTM ile yapılan bir görüntülenme çalışmasında şizofreniye özgül olduğu düşünülen *explatory eye movement* testindeki bozuklukla ilişkili bölgelerden bazıları çalışmamızda da GM azalması saptadığımız sağ orta temporal korteks, sağ inferior temporal korteks ve bilateral presentral girus'tur.<sup>109</sup> Bunun yanında şizofreni yatkınlığında yer aldığı düşünülen Katekol-O-Metil-Transferaz (KOMT) geninin valin ve metionin polimorfizminin beyinde GM değişikli saptanan bölgelerle ilişkisini araştıran bir çalışmada, çalışmamızda GM azalması saptadığımız singulat girusun KOMT geni polimorfizmiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ohnishi ve ark.<sup>110</sup> KOMT geni polimorfizminin şizofrenide yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceğini iddia etmiştir. Görüldüğü gibi değişiklik saptadığımız alanların bir kısmının birbirleriyle de ilişkisi vardır. Yapısal değişiklikleri göstermenin yanında alanların birbirleriyle ilişkisini ve biyolojik yansımalarını aydınlatmanın önemli olacağı söylenebilir.

Inferior paryetal lob [Supramarginal girus (SMG) ve angular girus] heteromodal ilişkilendirme alanı esas bölümlerindedir. Bu merkez ayrıca dorsolateral prefrontal korteks (BA9 ve 46), Broca alanı (BA6,44,45), superior temporal girusu (BA 22) içerir. Bu merkezin özellikle singulat korteks, parahipokampal girus ve kaudal orbitofrontal korteks ile zengin bağlantıları vardır. Pearlson ve ark.<sup>111</sup> şizofreniye temel oluşturan bozukluğun bu alandan kaynaklandığını öne sürmüştür. Nitekim, inferior parietal lobülü oluşturan supramarginal ve



angular giruslar kelimelerin anlamlandırılarak düşüncelere dönüştürüldüğü semantik-leksikal ağın önemli parçalarıdır.<sup>92</sup> Çalışmamızda GM azalması saptadığımız supramarginal girusun (BA40) kontrol grubuna göre karşılaştırılıp küçük bulunduğu çalışmalar vardır. Hulshoff ve ark.<sup>112</sup> VTM yöntemini kullanmış ve sağ SMG’de GM yoğunluğunda azalma saptamışken, Zhou ve ark.<sup>113</sup> ROI yöntemiyle yapmış ve sol SMG’de hacim azalması saptamışlardır.

Bulduğumuz sonuçlar genelleme yapmamıza izin vermese de SMG GM değişiklikleri şizofreni patogenezinde önemli olduğu söylenebilir. Heteromodal ilişkilendirme alanıyla ilgili yapılacak işlevsel görüntüleme çalışmaları SMG’nin şizofreni patolojisindeki önemini anlamamızda yardımcı olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ uncus, sol kaudat ve sol posterior singulat girus GM yoğunluğunda artış saptadık.

Kaudat hacim artışı önceki çalışmalarla uyumludur<sup>69,70</sup>. Levitt ve ark.<sup>114</sup> yaptığı bir derleme çalışmasında 6 çalışmayı incelemişler, hiçbirinde kaudat hacminde azalma saptanmazken, %83.5’inde (5/6) hacim değişikliği saptanmamış, %16.5’inde (1/6) bilateral kaudat hacminde artış olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan iki çalışma, ilk epizod şizofreni hastalarında takip eden tipik antipsikotik tedavisiyle beraber kaudat hacim artışını ortaya koymaktadır.<sup>69,70</sup>

Bir izlem çalışmasında iki yıl atipik antipsikotik kullanımı sonrası sağlıklı kontrollere göre kaudat çekirdek hacminde çok az artış saptanmış olması atipik AP ilaçların kaudat çekirdek hacmini tipiklerden daha az etkilediği varsayımını güçlendirse de başka bir çalışmada daha önce hiç ilaç almayan hastaların risperidon ile izlemi sonucu sol kaudat çekirdek hacmindeki artışın ilaç dozu ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>62,77,78</sup> Bu durumun risperidonun yüksek dozlarda tipik antipsikotik benzeri etkisi olabileceğinden dolayı olduğu varsayılmıştır.<sup>13</sup>

Görüldüğü gibi kaudat hacmini API ve API türü etkilemektedir. Ancak hasta grubunda yaşamboyu antipsikotik kullanımıyla kaudat GM yoğunluğu arasında ilişki saptayamadık. Ancak ilaç eşdeğer dozlarının tipik/atipik ayrımı yapılmadan hesaplanması ve ilaç ismi ve dozunun hasta dosyası, ilaç bilgi sistemi gibi veri kaynaklarının yanında hasta ve yakınlarından alınan anamneze göre belirlenmesi nedeniyle bu ilişkiyi gösterememiş olabiliriz. Bununla birlikte şizofrenili hastalarda ilaç uyumunun düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların verilen ilacı önerilen doz ve sürede kullanmamış olması ihtimalini de akla getirmektedir.<sup>115</sup> Öte yandan antipsikotik kullanımıyla ilişki saptanmamış olması, her ne kadar önceki verilerle desteklenmese de, kaudat hacminin ilaç dozundan bağımsız olarak şizofrenililerde büyük olabileceğini düşündürebilir. Bu ilişkiyi saptamada

şizofreni riski yüksek hastalarda yapılacak takip çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

İşlevsel MRG çalışmalarında dinlenme halindeki beyin aktivitesinin ölçümünün bozukluğa duyarlı bir belirteci keşfetmede önemli olabileceği belirtilmiştir.<sup>116</sup> Spontan sinirsel aktivite-dinlenme hali işlevsel bağlantı- uzamsal olarak bölünerek organize olmuş işlevsel bağlantı ağları çeşitli beyin bölgeleriyle ilişkili bulunmuş.<sup>117</sup> Bunlar içinde, default-mod ağı (DMN) medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks, precuneus ve lateral posterior korteksi içine alır.<sup>118</sup> Şizofrenide DMN'nin bozuk olduğuna dair kanıtlar artmakla birlikte bulgular karışıktır. Kimi çalışmalarda bağlantı artmış saptanırken, kimisinde de azalmış olarak bildirilmiştir.<sup>119,120</sup> DMN'nin bir üyesi olan posterior singulat uzun süreli bellek ve işlem belleği gibi çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkilidir.<sup>121</sup> İşlevsel MRG çalışmalarında posterior singulat girusta dinlenme halinde artmış aktivite gösterilmiş bununla beraber bellekle ilişkili görevler verildiğinde azalmış aktivite gösterilmiştir.<sup>122,123</sup> Bu durumun ya artan fazla taleplere cevap verememenin dinleme durumunda aşırı derecede telafiye neden olduğuyula bir başka deyişle şizofrenide posterior singulatin işlevsel potansiyelinin azalmasıyla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>120</sup> Ayrıca yapısal MRG çalışmasında Zhou ve ark.<sup>124</sup> şizofrenili hastalarda posterior singulatta hacim azalması olduğunu bildirmişlerdir.

Uncus ile ilgili daha önceki bildirimler kısıtlıdır. Yapılan bir metaanalizde uncus/amigdala bölgesinde ilk atak ve kronik şizofrenili hastalarda GM yoğunluğunda azalma bildirilmiştir.<sup>125</sup> Uncus ve posteriror singulat girus GM yoğunluğunun hasta grubunda fazla saptanması önceki çalışmalarla uyuşmamaktadır.<sup>124,125</sup> Bu bölgelerin şizofrenideki rolü henüz tam aydınlatılamamıştır. Bu ilişkiyi aydınlatmak için gelecekte yapılacak işlevsel görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

### **5.1.2 Klinik Veriler ve Bölgesel Gri Madde Yoğunluğu İlişkisi**

Çalışmamızın ikinci kısmında hasta grubunda hastalık süresi, psikotik atak sayısı ve yaşamboyu APİ kullanımıyla ilişkili olarak beyin bölgelerinin durumu araştırıldı.

Yaşamboyu APİ kullanımıyla sol inferior frontal girus GM yoğunluğuyla pozitif ilişki saptanırken sağ precunes GM yoğunluğuyla negatif ilişki saptandı. Literatürde APİ kullanımının beyinde GM hacmine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Lieberman ve ark.<sup>62</sup> APİ kullanımının beyin morfolojisi üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, haloperidol kullanan grupta anlamlı GM azalmasını saptarken olanzapin grubunda saptamamıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi APİ kullanımının bazal ganglionlar üzerinde çeşitli etkilerinden bahsedilmektedir.<sup>69,70,78</sup> Tipik ve atipik APİ farklı etkileri olduğu gösteren bir çalışmada tipik

APİ kullananlarda bazal ganglionda artış ve kortikal alanlarda hacim azalması saptanırken atipik APİ kullananlarda talamus hacminde artış gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada precuneus hacim azalması tipik APİ kullanımıyla negatif ilişkili olarak saptanmıştır.<sup>15</sup> Dazzan ve ark.<sup>15</sup> precuneus'un şizofreni patolojisinde yer alabileceğini ve antipsikotiklerin potansiyel etki alanı olabileceğini iddia etmiştir. Öte yandan ilaç kullanımıyla frontal alanlarda da değişiklikler gözlenmektedir. Yaklaşık 5.5 aylık ketiyapın kullanımıyla bilateral inferior frontal girus GM yoğunluğunda artış saptanmıştır.<sup>126</sup>

Görüldüğü gibi çalışmamızda saptadığımız APİ kullanımıyla pozitif ve negatif ilişkili GM alanları, sırasıyla sol inferior frontal girus ve sağ precuneus, önceki çalışmalarla uyumludur.. Bizim çalışmamızın kronik ya da daha önceden antipsikotik kullanmış hastalarla yapılmış olması bu konuda bir güçlük olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak önceki çalışmaların çoğunluğunda bu kısıtlılık mevcuttur. Ayrıca çalışmamızın kesitsel deseni nedeniyle APİ kullanımıyla ilişkili sonuçları genellemenin zor olduğunu ve APİ kullanımının beyin morfolojisine etkisini anlamada ilk atak, ilaç kullanmamış hastalarla yapılan daha fazla takip çalışmalarına ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalık süresiyle sol presentral girus (BA6, Frontal lob) GM yoğunluğu ve sol postsentral girus (BA 43, Paryetal lob) GM yoğunluğu arasında negatif ilişki saptandı. Hastalık süresi ve beyin hacim değişikliği arasındaki ilişkiyi araştıran bir takip çalışmasında beyin hacim değişikliklerinin özellikle gri madde hacminde azalma ve lateral ventrikül hacmindeki artışın hastalık boyunca aynı derecede olmadığı özellikle hastalığın ilk 20 yılında ya da 45 yaş öncesinde belirgin olduğu bildirilmiştir. Van Haren ve ark.<sup>8</sup> hastalardaki GM azalmasının özellikle hastalığın ilk yıllarında olmakla birlikte 20 yıla kadar sürdüğünü, sonrasında da sağlıklı kontrollerdeki yaş ilişkili azalmaya benzer şekilde devam ettiğini bildirmişlerdir. Buna ek olarak yapılan kesitsel bir çalışmada kronik hastalarda hastalık süresiyle korteks hacminin negatif ilişkili olduğu, bunun özellikle prefrontal alanlarda olduğu bildirilmiştir.<sup>127</sup> Bu sonucun, çalışmanın özellikle prefrontal alana odaklanarak ROİ (region of interest) yöntemiyle yapılması ve örneklem sayısının kısıtlılığından kaynaklandığını söylenebilir. Nitekim Tomelleri ve ark.<sup>128</sup> çalışmasında hastalık süresiyle frontal, temporal (postsentral girusu da içine alacak şekilde) ve paryetal korteksler arasında negatif ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda önceki çalışmayla bölgesel olarak uyumlu ama daha az alanda değişiklik saptanmıştır.

Çalışmamızın kesitsel deseni hastalık süresinin etkisini, 1 yıldan 35 yıla dek değişen sürelerde, araştırmamıza izin vermiş olsa da hastalardaki zamanla değişimi gösteren takip çalışmalarının gücünden yoksundur. Bununla birlikte örneklem sayısı da kısıtlılık olarak

karşımıza çıkmaktadır. Yine de çalışmamızın literatürdeki şizofrenide hastalık süresiyle bölgesel GM yoğunluğu ilişkisine dair bulgulara yeni veriler eklediğini söyleyebiliriz.

Psikotik atak sayısı ile sol medial frontal girus (BA 6), sağ presentral girus (BA 4) ve sol parasentral lobül (BA 6) arasında pozitif ilişki saptarken sağ uvula (sağ serebellum posterior lob) arasında negatif ilişki saptadık.

Loebel ve ark.<sup>9</sup> tedavisiz geçen psikoz süresiyle kötü gidiş arasındaki sıklıkla saptanan ilişkiyi, tedavi edilmeyen psikozun toksik etkisi olarak yorumlamışlardır. Sheitman ve Lieberman<sup>129</sup> nörotoksisitenin nöronların uzun süre fazla uyarılmasından dolayı oluştuğunu ve böylece hastalığın ilerlemesi ve patogeneziyle ilgili üç aşamalı patofizyolojik sürecin olduğunu varsaymıştır. Bunlar; endojen nörokimyasal duyarlılığın oluşumu, bundan dolayı limbik striatumdaki presinaptik dopamin salınımında düzensizlik oluşması ve böylece tepki yanıtızlığının oluşumudur. Son evrede uzun süren duyarlılık sonucu yapısal nöronal değişiklikleri meydana gelir.

Tedavisiz geçen süreyle beyin hacim değişikliği ilişkisi olan<sup>10,11</sup> ve olmayan<sup>12</sup> çalışmalar vardır. Guo ve ark.<sup>130</sup> tedavisiz geçen psikoz süresiyle temporal ve oksipitotemporal GM azalması arasında ilişki bildirmişlerdir. Seong Jeong ve ark.<sup>11</sup> yaptığı işlevsel görüntüleme çalışmasında psikotik atak sayısı ile sağ inferior frontal ve sağ frontal presentral girus arasında negatif ilişki saptanmıştır. Daha sonradan psikoza giren yüksek riskli hastalarla ilk atak psikoz hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada sonradan psikoza giren hastalarda daha büyük bilateral temporal GM ve daha küçük sağ lentiform nükleus saptanmış ve bu bulgu psikozun beyin yapısına etkisi olarak yorumlanmış.<sup>131</sup> 14 VTM çalışmasının ele alındığı bir üst çözümlene çalışmasında ilk atak psikotik hastalar ve psikoz için yüksek riskli kişilerin karşılaştırılmasında psikoz başlangıcında sol anterior singulat, sağ temporal, serebellum ve insula bölgelerinde GM azalması olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklik temporal alanda psikotik belirtilerin şiddetiyle ilişki bulunmuştur.<sup>132</sup> Bu çalışma hiç APİ kullanmamış hastalarla yapıldığı için APİ kullanımının etkisi dışlanmış. Bilindiği gibi APİ kullanımıyla ilişkili GM değişiklikleri bildirilmiştir.<sup>126</sup>

Bir diğer varsayım da aktif psikozun nöronal bağlantıyı azaltarak nörotoksisite yapabileceğiyle ilgilidir.<sup>133</sup> Mc Glash<sup>134</sup> belirtilerin negatif ve pozitif bilgi geri beslenmesi döngüsü yoluyla sinirlerde bağlantıları değiştirebileceğini iddia etmiştir. Örneğin kronik ve yoğun pozitif belirti meşguliyeti sinir bağlantılarında içerik odaklı değişiklikler yapacaktır; bazı sinir devrelerinde kullanılmamaya bağlı atrofi olurken bazılarında fazla kullanılmaya bağlı hipertrofiyle sonuçlanacaktır. Bu durum da ya sinir bağlantılarının kaybı ve negatif belirtilerle körleşen bir sisteme ya da bağlantıların yanlış dağılımı ve bilişsel yetilerde bozulma olan bir

sisteme neden olacaktır. Böyle bir sistemde herhangi bir tedavi, antipsikotikler, kişinin gerçekte olan bilişsel iletişimini yeniden sağlayacak bu da sinir bağlantısının artışı için uygun bir durum olacaktır. Böylece antipsikotikler sinir koruyucu olmaktansa hasta için daha zengin bir ortam düzenlemesi yaparak etki ediyor olabilir.<sup>134</sup>

Andreasen ve ark.<sup>135</sup> kortikal-serebellar-talamik devre bozukluğunu temel alan şizofrenideki “bilişsel dismetri” modelini öne sürmeleri, şizofreni alanında serebelluma olan ilgiyi artırmıştır. Şizofreni hastalarının serebellum hacimlerinde eksiklik bulan çalışmalar bu varsayımı doğrular görünmektedir.<sup>136,137</sup> Serebellum, kortiko-serebellar-talamik-kortikal ağ ile beyin korteksinin çeşitli bölgelerine bağlanarak kortikal aktiviteyi düzenleme ve ayarlama önemli rol oynar.<sup>138</sup>

Yukarıda bahsi geçen çalışmalar serebellum ile psikotik atak arasındaki negatif ilişkiye dair bulgumuzu destekler görünmektedir. Bunun yanında pozitif ilişki saptadığımız frontal ve paryetal alanların psikotik atak sayısı ile ilişkisini açıklayamadık. Psikoz durumunun beyin yapısına/işlevine etkisini inceleyen çalışmaların çoğu “tedavisiz geçen psikoz süresini”<sup>67,130</sup> almakla birlikte bizim çalışmamızda yalnızca geçirilmiş olan “psikotik atak sayısını” aldık. Buna benzer çalışmalar da vardır.<sup>139</sup> Biz de çalışmamızda psikotik atak sayısı ile beyinde GM yoğunluğunun ilişkisini inceledik. Psikotik atak sayısı hasta kayıtlarının yanı sıra hasta ve yakınlarından alınan anamnez ile temin edildiğinden olası hatırlama güçlükleri kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk atak, daha önce ilaç kullanmamış ve daha homojen hasta grubuyla yapılacak takip çalışmaları bu ilişkiyi saptamada yardımcı olabilir.

Çalışmamızda görüntü incelenmesinde voksel tabanlı morfometri yöntemini kullandık. VTM yöntemi, beynin anatomik yapısındaki farklılıkları ortaya çıkararak hasta-normal karşılaştırmalarını istatistiksel olarak yapmaya izin veren ve bu farklılıkları *stereotaksik* bir harita üzerinde gösteren bir yöntemdir. Bu teknik, görüntülerdeki yoğunluk farklarını dikkate alarak görüntüleri farklı doku tiplerine ayırmaya dayanır. Her ne kadar elle çizim yöntemi olan ROI (*region of interest*=ilgilenilen bölge) yöntemi altın standart olarak kabul görse de VTM yönteminin tam otomatik, objektif, hızlı olması ve ön hipotez gerektirmemesi nedeniyle ROI'ye göre avantajları vardır. ROI ve VTM ölçümünde tutarlılık izlenmektedir.<sup>89</sup>

Şizofrenide ek tanının beyin yapısına etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle hasta grubunda ek tanınların etkisini dışlamamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Yalnızca son altı ay içinde DSM 4'e göre alkol/madde bağımlılığı/kötüye kullanımı tanısı alan hastalar dışlanmıştır. Her ne kadar önceki çalışmalarda benzer olarak son altı aylık dönem alınmış olsa da yaşamın herhangi bir döneminde alkol/madde bağımlılığı/kötüye kullanımının dışlanmamış olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Tipik ve atipik APİ ilaçların beyinde farklı yapısal

değişikliklere sebep olduğu bildirilmektedir.<sup>62</sup> Bu nedenle yaşamboyu APİ kullanımı öyküsü alırken tipik/atipik ayrımı yapmamış olmamız bir kısıtlılık olarak düşünölmelidir. Bunun birlikte ilk atak şizofrenili hastalarda yapılan bir yıllık bir izlem çalışmasında tüm gri madde hacminde %3 azalma saptanırken bu hacim değişikliğinin yaşam boyu antipsikotik kullanımıyla pozitif olarak ilişkili olduğu ve APİ tipiyle ilişkili olmadığı da gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca hatırlamayla ilgili kişisel güçlükler ya da doğru bilginin verilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Bununla birlikte geçmişe yönelik bilgi toplanan hemen hemen tüm psikiyatri çalışmalarında benzer kısıtlılıklar bulunmakla beraber, bu kısıtlılık ayrıntılı psikiyatrik görüşmelerle hastalara yeterli zaman ayrılarak aşılmaya çalışılmıştır.



## 6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofrenide beyin bölgelerinde değişiklik olduğunun belirlenmesi ve hastalık, hastalık süreci ve ilaç tedavileriyle nedensellik ilişkisi kurulması şizofreniyi anlamak ve yeni yaklaşımlar geliştirmek açısından oldukça önemlidir. Ancak hem hastalığa neden olan etmenler, hem klinik görünümler hem de tedavi yanıtı açısından oldukça heterojen bir hastalık olan şizofrenide beyindeki yapısal değişiklikleri kuramsal ve yöntemsel güçlüklerle beraber değerlendirmek gerekmektedir.

*Voksel tabanlı morfometri* yöntemiyle yaptığımız çalışmada daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak hasta grubunda *frontal, temporal, pariyetal ve limbik* alanlarda GM yoğunluğunda azalma olduğunu gösterdik. Bununla beraber sol posterior singulat, sağ uncus ve sol kaudat GM yoğunluğunda artış olduğunu gözlemledik. Hastalık süresi, yaşamboyu APİ kullanımı ve psikotik atak sayısı ile ilişki saptanmayan bu bölgeleri mevcut verilerle açıklayamadık. Şizofrenide bölgesel GM yoğunluğundaki azalmanın özellikle frontal ve temporal alanlarda kümelenildiği ve önceki kanıtları destekler nitelikte olduğu söylenebilir.

Sol presentral ve postsentral girusta GM yoğunluğuyla hastalık süresi arasında negatif ilişkili saptandı. Bu ilişkinin gösterilmesi GM değişikliklerinin hastalık süresinden bağımsız olmadığı görüşünü destekliyor gibi görünmektedir.

Yaşamboyu APİ kullanımıyla sağ precuneus GM arasında negatif ilişki gösterilirken sol inferior frontal lob GM yoğunluğu arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. APİ kullanımıyla ilişkili alanların olması APİ kullanımının kimi alanlarda GM azalmasını yavaşlattığı kimi alanlarda da hızlandırdığını düşünebilir. Bununla birlikte çalışmamızda APİ türünün ayırımının yapılmadığı dikkate alınmalıdır.

Psikotik atak sayısı ile uvula (serebellum) GM yoğunluğu arasında negatif ilişki saptanırken sol medial frontal girus, sağ presentral girus ve sol parasentral lobül GM yoğunluğu arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Bu bulgu aktif psikozun, şizofreni patolojisinde önemli yeri olduğu düşünülen serebellumda nörotoksik etkisi olabileceğini düşündür. Ancak şizofrenideki yapısal değişikliklerle ilişkisi daha önceden bildirilen “tedavisiz geçen psikoz süresinin” araştırdığımız değişkenler arasında yer almadığı dikkate alınmalıdır. Psikotik atak sayısı ile pozitif ilişkili alanları mevcut verilerle açıklayamadık. Bu açıdan tedavisiz geçen psikoz süresinin de dikkate alındığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Çalışmalarda şizofreniyle ilişkili GM azalması bildirilen birçok bölge vardır. Bu bölgelerin bir kısmının birbirleriyle ilişkileri de vardır. Bu da şizofrenide belli alanların işlevleri veya yapısal değişikliklerin araştırılmasının yanı sıra yapısal ya da işlevsel değişiklik saptanan bölgelerin birbirleri arasındaki ilişkinin ve de genetik ve biyolojik değişkenlerle olan

ilişkinin araştırılmasının da önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, şizofrenili hastalarda GM eksikliği frontal ve temporal alanlarda ön planda olduğu söylenebilir. Limbik lobta saptanan GM artışını açıklamak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bunlara ek olarak psikotik atak sayısı, hastalık süresi ve antipsikotik ilaç kullanımının beyin GM yoğunluğunu etkilediği düşünülmektedir. Tedavisiz geçen psikoz süresinin ve hastanın kullandığı APİ türünün dikkate alındığı, daha homojen ve büyük örneklem sayısına sahip ilk atak şizofrenili hastalarla uzunlamasına desende yapılacak yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.





## 7 KAYNAKÇA

1. Öztürk O, Uluşahin A. Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, yenilenmiş 11. Basım. Ankara: Tuna Matbaacılık. 2008:242–324.
2. Gur RE, Gur RC. Şizofrenide Beyin Görüntüleme: Nöropsikiyatrik Bulguların Nörobiyoloji ile İlişkisi. Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry, Çeviri:Aydın H, Bozkurt A. 8. baskı, cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007: 1396–1416.
3. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW ve ark. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000;157:16–25.
4. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I ve ark. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. Biol Psychiatry. 2008;64:774–81.
5. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry. 2005;162:2233–45.
6. DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H ve ark. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. Biol Psychiatry. 1992;31:241–54.
7. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD ve ark. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. Lancet. 2003;36:281–8.
8. Van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG ve ark. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. Biol Psychiatry. 2008;63:106–13.
9. Loebel A, Lieberman J. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1992;149:1183-8
10. Rizos EN, Michalopoulou PG, Siafakas ve ark. Association of serum brain-derived neurotrophic factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia. Neuropsychobiology. 2010;62:87–90.
11. Seok Jeong B, Kwon JS, Yoon Kim S ve ark. Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia. Psychiatry Res. 2005;139:219–28.
12. Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S ve ark. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:540–6.
13. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. Psychol Med. 2009;39:1763–77.
14. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EBTE ve ark. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:1002–10.
15. Dazzan P, Morgan KD, Orr K ve ark. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. Neuropsychopharmacology. 2005;30:765–74.
16. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal El Kitabı, 4.Basım (DSM-IV)(1994)*. Çev. Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998

17. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni Kavramı. Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry, Çeviri:Aydın H, Bozkurt A. 8. baskı, cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007:1329–44.
18. Soygür H, Erkoç Ş. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C ve ark. ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007: 1–13.
19. Brown AS, Bresnahan Michaeline, Susser ES. Şizofreni: Çevresel Epidemiyoloji. Sadock B j., Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry. Çeviri:Aydın H, Bozkurt A. 8. Basım, Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007: 1371–81.
20. Binbay T, Ulaş H, Elbi H ve ark. Türkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistematik Bir Gözden Geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi. 2011;22:40-52.
21. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Meta-analysis EF. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: evidence from metaanalysis. 2003;60:565-71.
22. McGrath J, Saha S, Welham J ve ark. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC. 2004; 2:13.
23. Saka MC, Atbaşoğlu C. Şizofreni Epidemiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C ve ark. ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007; 13–28.
24. Lewis G, David A, Andréasson S ve ark. Schizophrenia and city life. Lancet. 1992;340:137–40.
25. Cantor-graae E, Selten J. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. Am J Psychiatry. 2005;162:12–24.
26. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. Schizophr Bull. 2005;3:795–9.
27. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32:200–2.
28. Malaspina D, Harlap S, Fennig S ve ark. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:361–7.
29. Arseneault L. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. Br J Psychiatry. 2004;184:110–7.
30. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet. 1995;346:678–82.
31. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B ve ark. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:162–8.
32. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2006;19:158–64.
33. Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C ve ark. ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007: 28–53.

34. Stahl SM. Psikoz ve Şizofreni. Stahlın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Çeviri: Uzbay T. 1. Basım. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2012: 247–327.
35. Lieberman JA. Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disorder? A Clinical and Neurobiological Perspective. *Biol Psychiatry*. 1999;46:729-39.
36. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34:312–21.
37. Sayın A. Nöroanatomi. Yüksel N, Soygür H, Tural Ü ve ark., ed. Temel Psikofarmakoloji. 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010: 16–37.
38. Tümüklü M. Şizofrenide Beyin Görüntüleme Bulguları. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C ve ark. ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007:106–23.
39. Weinberger DR, Wagner RL, Wyatt RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull*. 1983;9:193–212.
40. Parellada E, Catafau A, Bernardo M. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic. *Biol Psychiatry*. 1998;44:787-90
41. Weiss AP, Schacter DL, Goff DC, Rauch SL ve ark. Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53:48–55.
42. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1949–62.
43. Kanaan R, Kim J, Kaufmann W. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005;58:921–9.
44. Gur RE, Gur RC. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12:333–43.
45. Vita a, De Peri L, Silenzi C ve ark. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006;82:75–88.
46. DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H ve ark. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol Psychiatry*. 1992;31:241–54.
47. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM ve ark. Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*. 2011;70:88–96.
48. Verma S, Sitoh Y, Ho Y ve ark. Hippocampal volumes in first-episode psychosis. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21:24–9.
49. Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ ve ark. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52:37–46.
50. Whitworth a B, Honeder M, Kremser C ve ark. Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1998;31:73–81.

51. Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H ve ark. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:471–80.
52. Walter A, Studerus E, Smieskova R ve ark. Hippocampal volume in subjects at high risk of psychosis: a longitudinal MRI study. *Schizophr Res*. 2012;142:217–22.
53. Ganzola R, Maziade M, Duchesne S. Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: Research synthesis. *Schizophr Res*. 2014;156:76–86.
54. Boos HBM, Aleman A, Cahn W ve ark. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:297–304.
55. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH ve ark. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:139–49.
56. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD ve ark. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:133–41.
57. Seidman LJ, Faraone S V., Goldstein JM ve ark. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:839–49.
58. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJ ve ark. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:3719–35.
59. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2005;10:160–84.
60. Panenka WJ, Khorram B, Barr AM ve ark. A longitudinal study on the effects of typical versus atypical antipsychotic drugs on hippocampal volume in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94:288–92.
61. Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD ve ark. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34:113–26.
62. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C ve ark. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:361–70.15809403
63. Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999;4:418–28.
64. Angelucci F, Aloe L, Iannitelli A ve ark. Effect of chronic olanzapine treatment on nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:311–7.
65. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW ve ark. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1063–9.

66. Wright AM, Bempong J, Kirby ML ve ark. Effects of haloperidol metabolites on neurotransmitter uptake and release: possible role in neurotoxicity and tardive dyskinesia. *Brain Res.* 1998;788:215–22.
67. Zipursky RB, Zhang-Wong J, Lambe EK ve ark. MRI correlates of treatment response in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 1998;30:81–90.
68. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Cerebral cortical gray expansion associated with two second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry.* 2005;58:62–6.
69. Chakos M, Lieberman J. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1430–6
70. Lieberman J, Chakos M, Wu H ve ark. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;49:487–99.
71. Chakos MH, Schobel S a, Gu H, Gerig G ve ark. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2005;186:26–31.
72. Arango C, Breier A, McMahon R ve ark. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1421–7.
73. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Cahn W ve ark. Hippocampal volume change in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:737–44.
74. McClure RK, Phillips I, Jazayerli R ve ark. Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res.* 2006;148:121–32.
75. Corson PW, Nopoulos P, Miller DD ve ark. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1200–4.
76. Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE ve ark. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:47–54.
77. Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophr Res.* 2004;66:137–42.
78. Massana G, Salgado-Pineda P, Junqué C ve ark. Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:111–7.
79. Deicken RF, Eliaz Y, Chosiad L, Feiwell R, Rogers L. Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients with schizophrenia. 2002;58:135–44.
80. Gur RE, Maany V, Mozley PD ve ark. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1711–7.
81. Khorram B, Lang DJ, Kopala LC ve ark. Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163:2005–7.
82. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:553–8.

83. Andreasen N, Pressler M, Nopoulos P. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry*. 2010;67:255–62.
84. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Derg*. 1999;12:233–6.
85. Kay S, Flszbein A, Opfer L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-276
86. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A ve ark. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Derg*. 1999 ;14:23–32.
87. Guy W. The Clinical Global Impression Scale. *ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology*, Revised Rockville: National Institute of Mental Health. 1976: 218–22.
88. SPM 8. Erişim tarihi:1 Aralık 2014, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>.
89. Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*. 2002;17:1711–9.
90. Job DE, Whalley HC, McConnell S ve ark. Structural Gray Matter Differences between First-Episode Schizophrenics and Normal Controls Using Voxel-Based Morphometry. *Neuroimage*. 2002;17:880–9.
91. Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TFD ve ark. Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006;32:511–9.
92. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M ve ark. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49:1–52.
93. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1603–11.
94. Chao LL, Haxby J V, Martin A. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nat Neurosci*. 1999 ;2:913–9.
95. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A ve ark. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9379–84.
96. García-Martí G, Aguilar EJ, Martí-Bonmatí L ve ark. Multimodal morphometry and functional magnetic resonance imaging in schizophrenia and auditory hallucinations. *World J Radiol*. 2012;4:159–66.
97. Lennox BR, Park SB, Medley I ve ark. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000;100:13–20.
98. Kuperberg GR, McGuire PK, David AS. Reduced sensitivity to linguistic context in schizophrenic thought disorder: evidence from on-line monitoring for words in linguistically anomalous sentences. *J Abnorm Psychol*. 1998;107:423–34.
99. Nestor PG, Akdag SJ, O'Donnell BF ve ark. Word recall in schizophrenia: a connectionist model. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1685–90.
100. Tek C, Gold J, Blaxton T ve ark. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:146–53.

101. Van Haren NEM, Schnack HG, Cahn W ve ark. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:871–80.
102. Cannon TD, Glahn DC, Kim J ve ark. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1071–80.
103. Dazzan P, Soulsby B, Mechelli A ve ark. Volumetric Abnormalities Predating the Onset of Schizophrenia and Affective Psychoses: An MRI Study in Subjects at Ultrahigh Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2011;38:1083–91.
104. Baiano M, David A, Versace A Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res*. 2007;93:1–12.
105. Gray JR, Braver TS, Raichle ME. Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:4115–20.
106. Szendi I, Kiss M, Racsmány M ve ark. Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2006;147:47–55.
107. Riffkin J, Yücel M, Maruff P ve ark. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005;138:99–113.
108. Takahashi T, Kawasaki Y, Kurokawa K ve ark. Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res*. 2002;55:69–81.
109. Qiu L, Tian L, Pan C ve ark. Neuroanatomical circuitry associated with exploratory eye movement in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *PLoS One*. 2011; 6:e25805.
110. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T ve ark. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006;129:399–410.
111. Pearlson GD, Petty RG, Ross CA ve ark. Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:1–17.
112. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC ve ark. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* . 2001;58:1118–25.
113. Zhou S-Y, Suzuki M, Takahashi T ve ark. Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2007;89:35–48.
114. Levitt JJ, Bobrow L, Lucia D ve ark. A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:243–81.
115. Çobanoğlu Ü S, Aker AT, Çobanoğlu N. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluğu Olan Hastalarda Tedaviye Uyum Sorunları. *Düşünen Adam*. 2003;16:211–8.
116. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S ve ark. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:279–96.
117. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL ve ark. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:9673–8.

118. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ ve ark. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:676–82.
119. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA ve ark. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull*. 2007;33:1004–12.
120. Zhou Y, Liang M, Tian L ve ark. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*. 2007;97:194–205.
121. Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci*. 1999;22:310–6.
122. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM ve ark. Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1802–8.
123. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S ve ark. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1279–84.
124. Zhou S-Y, Suzuki M, Hagino H ve ark. Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res*. 2005;139:127–39.
125. Ellison-Wright I, Glahn DC ve ark. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1015–23.
126. Stip E, Mancini-Marie A, Letourneau G ve ark. Increased grey matter densities in schizophrenia patients with negative symptoms after treatment with quetiapine: a voxel-based morphometry study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24:34–41.
127. Molina V, Reig S, Sanz J ve ark. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;80:61–71.
128. Tomelleri L, Jogia J, Perlini C ve ark. Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:835–40.
129. Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998;32:143–50.
130. Guo X, Li J, Wei Q ve ark. Duration of untreated psychosis is associated with temporal and occipitotemporal gray matter volume decrease in treatment naïve schizophrenia. *PLoS One*. 2013;8:e83679.
131. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J ve ark.. Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51:69–75.
132. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A ve ark. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1175–85.
133. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:637–48.
134. McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull*. 2006;32:609–13.



135. Andreasen NC, Paradiso S, O’Leary DS. “Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull.* 1998;24:203–18.
136. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P ve ark. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res.* 2003;122:153–67.
137. Salgado-Pineda P, Junqué C, Vendrell P ve ark. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage.* 2004;21:840–7.
138. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;64:81–8.
139. Hýža M, Huttlová J, Keřkovský M ve ark. Psychosis effect on hippocampal reduction in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:186–92.



## 8 EKLER

**Ek 1: Nüfus İnceleme Formu**

**Ek 2: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği**

**Ek 3: Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti**

**Ek 4: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği**



## 8.1 EK 1. Nüfus İnceleme Formu

İsim:..... Tarih: ...../...../.....

İletişim Tlf No: .....

Yaş:..... Cins:..... Eğitim (BTY): .....

Medeni durum: ..... Yaşam biçimi: .....

İşi (meslek ve şimdiki iş yaşamı):.....

Bedensel hastalık:.....

Ek ruhsal hastalık:..... (IQ:.....)

Sigara: ..... Madde kull: .....

Hastalığın başlangıç yaşı: ..... Hastalığın süresi (yıl): .....

Toplam hastane yatış sayısı: ..... Toplam hastanede kalış günü: .....

Özkıym girişimi: .....

İnsana fiziksel şiddet: .....

Son 6 aydır kullandığı ilaçlar (doz): .....

Daha önce yarar gördüğü tedavi şekli: .....

Geliş şekli: ( ) Kendiliğinden ( ) Yakınları tarafından ikna ile ( ) Zorla (polis vs)

Ailede psikoz öyküsü: .....

Ailede diyabet, şişmanlık, KVH ölüm: .....

Aile ve çevresel destek: .....

TANI: .....

## 8.2 EK 2. Pozitif Ve Negatif Belirtili Ölçeği (PNBÖ)

(Şiddet: 1: Yok, 2: Çok hafif, 3: Hafif, 4: Orta, 5: Orta/ağır, 6: Ağır, 7: Çok ağır)

<b>P1</b>	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P2</b>	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P3</b>	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P4</b>	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P5</b>	Büyüklik duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P6</b>	Şüphencilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>P7</b>	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N1</b>	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N2</b>	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N3</b>	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N4</b>	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdaki çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N5</b>	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N6</b>	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>N7</b>	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G1</b>	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G2</b>	Anksiyete	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G3</b>	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G4</b>	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G5</b>	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G6</b>	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G7</b>	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G8</b>	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G9</b>	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G10</b>	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G11</b>	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G12</b>	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G13</b>	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G14</b>	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G15</b>	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
<b>G16</b>	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	<b>TOPLAM PUAN</b>							

### 8.3 EK 3. Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGIÖ-Ş):

- 1 (1) Normal, rahatsız değ.
- 2 (2) Sınırdaki bir ruhsal rahatsızlık.
- 3 (3) Hafif derecede rahatsız,
- 4 (4) Orta derecede rahatsız
- 5 (5) Belirgin derecede rahatsız
- 6 (6) Ciddi derecede rahatsız
- 7 (7) En şiddetli derecede rahatsız



#### 8.4 Ek 4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	<b>Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu</b>
81-90	<b>Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması</b> (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), <b>tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması</b> (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan)
71-80	<b>Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir</b> (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); <b>toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur</b> (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	<b>Birtakım hafif semptomlar</b> (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), <b>ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.</b>
51-60	<b>Orta derecede semptomlar</b> (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte <b>orta derecede bir zorluğu vardır</b> (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	<b>Ağır semptomlar</b> (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte <b>ciddi bir bozukluk vardır</b> (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini
31-40	<b>Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır</b> (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi <b>birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır</b> (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	<b>Davranışları hezeyanlar ve varsanıllardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır</b> (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA <b>hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür</b> (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	<b>Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır</b> (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA <b>ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez</b> (örn. dışkı sürer) YA DA <b>iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır</b> (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm)
1-10	<b>Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır</b> (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA <b>kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.</b>
0	<b>Bilgi yetersiz</b>

PUAN