

T.C.  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı



**Şizofreni Hastalarının Kaudat Çekirdek Hacimlerinin  
Yapısal Manyetik Rezonans Görüntülemeleri ile  
Üç Boyutlu Değerlendirilmesi**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

Dr. Cem ÇINAR

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Bülent KAYAHAN

İzmir

Ocak 2013

## TEŞEKKÜR

Psikiyatri eğitimimde destekleri, katkıları ve emeklerinden dolayı, kendileriyle çalışmaktan son derece mutluluk duyduğum başta Prof. Dr. Hakan Coşkunol ve diğer tüm hocalarıma,

Beraber çalıştığımız 5 yıl boyunca eğitim hayatımda önemli rol oynayan, tez sürecim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, sabrı ve anlayışlılığından çok şey kazandığım tez danışmanım Doç. Dr. Bülent Kayahan'a ve Prof. Dr. Ali Saffet Gönül'e,

Eğitim hayatım boyunca bilimselliğinden çok şey öğrendiğim, tez sürecimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, aynı zamanda arkadaşım ve dostum olan Doç.Dr. Çağdaş Eker'e,

Tez süreci boyunca beyin görüntüleme alanında her zaman kolaylık sağlayan, çizimlerime yardım eden ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer Kitiş'e

Tezimin önemli aşamalarında bana yardımcı olan arkadaşlarım başta Onur Uğurlu olmak üzere, Dr. Melih Bilgi ve Dr. Buğçe Vedin'e

Eğitim hayatım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm arkadaşlarıma,

Güler yüzlerini hiç esirgemeyen ve her zaman çalışmaktan keyif aldığım tüm EÜTF çalışanlarına,

Çok şey öğrendiğim hastalarımıza,

Sevgili annem, babam ve canım eşim Yasemin Çınar'a sonsuz destek ve sevgileri için teşekkür ederim.

Cem Çınar

Ocak 2013

## ÖZET

**ÇINAR C. (2013), ŞİZOFRENİ HASTALARININ KAUDAT ÇEKİRDEK HACİMLERİNİN YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İLE ÜÇ BOYUTLU DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

**AMAÇ:** Bu çalışmanın ana amacı, şizofreni hastalarında sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, kaudat çekirdek yapısında yapısal bir değişiklik olup olmadığı sorusuna ışık tutmaktır.

**YÖNTEM:** Çalışmaya EÜTF Psikiyatri AD.'da tedavi görmekte olan 27 şizofreni hastası ile 23 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubu ile ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapıp SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders, SCID-CV) ile tanıları doğrulandıktan sonra hastalık şiddetini ölçmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ) uygulanmıştır. Hastaların kullanmış oldukları antipsikotik ilaçların klorpromazin üzerinden eşdeğer dozları hesaplanmıştır. Tüm örneklemin kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeleri (MRG) çekilerek, ITK-SNAP programı ile kaudat çekirdeğin hacimleri ölçülmüş, SPHARM kullanılarak çekirdeğin şekil ve konformasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar yineleyici ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Çalışmamızın sonucunda; hasta ve kontrol grubu sağ ve sol kaudat çekirdek hacimleri açısından ANOVA ile analiz edildiğinde sağ ve sol kaudat hacmi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha büyük saptanmıştır. Sol kaudat hacmi açısından bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Klozapin kullanan hasta grubunda sağ ve sol kaudat çekirdek hacmi klozapin kullanmayan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunda PNSÖ ile alt grup ölçekleri ve eşdeğer dozları ile anlamlı korelasyon bulunamamıştır. SPHARM kullanılarak yapılan şekil analizinde şizofreni hastalarında, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında çekirdeğin baş ve kuyruk kısmında yapısal bir takım değişiklikler de gösterilmiştir.

**TARTIŞMA:** Şizofreni hastalarındaki kaudat çekirdek hacmindeki büyüme tipik antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkili bulunurken, klozapin kullanan grupta bu büyümenin olmadığı görülmektedir. Şizofreni hastalarında kaudat çekirdekteki bir takım yapısal farklılıklar hastalığa özgül olabilir ve bazal gangliyon yapılarındaki bu bölgesel değişimlerin daha çok; nöronların pozisyonel ve işlem süreçlerindeki değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, Kaudat, Manyetik Rezonans Görüntüleme

## ABSTRACT

**ÇINAR C (2013).** THREE DIMENSIONAL EVALUATION OF CAUDAT NUCLEUS VOLUMES IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS USING STRUCTURAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**OBJECTIVE:** In our study; we aimed to reveal structural differences in caudat nucleus volumes comparing between schizophrenic patient and healthy control group.

**METHOD:** 27 schizophrenic patients and 23 healthy controls from Ege University Psychiatry Department were assessed in this study. After detailed psychiatric interview with patient group, we confirmed their diagnosis with SCID-1(structured clinical interview for DSM-IV axis 1 disorders). At the second step of our study we applied PANSS(Positive and Negative Symptom Scale) to evaluate patient groups disease severity. According to chlorpromazine equal dose, we calculated their antipsychotic drug doses. All sample group's images were thenafter assessed by magnetic resonance imaging and by using ITK-SNAP program caudat nucleus volumes were detected. Furthermore shape and conformational analyses of caudat nuclei were done with SPHARM program. Obtained results were evaluated with the repeated measures of ANOVA.

**RESULTS:** According to our study results, we achieve to show left and right caudat nuclei volume differences comparing patient and control groups by using ANOVA program. As a result of our study, schizophrenia patients have greater left and right caudat volumes compared with the healthy subjects. We found statistical difference specifically at left caudat volumes. Left and right caudat volumes were found lesser in patients taking clozapine treatment. According to PANSS ,its subscales and equal drug doses, we could not show any significant correlation. In schizophrenic patient group, morphological differences at head and tail parts of caudat nuclei were found by using SPHARM program.

**DISCUSSION:** Greater caudat nuclei volumes in schizophrenic patient group were associated with typical antipsychotic drug treatment. According to our study results, these volume enlargements with clozapine treatment could not be shown. These caudat structural differences could be related with course of schizophrenia. It is believed that these regional basal ganglion changes could have association with neuronal network positions and process.

**Key words:** Schizophrenia, Caudat, Magnetic Resonance Imaging

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Şizofreni.....	1
1.2. Şizofreni Patofizyolojisi .....	3
1.2.1. Bazal Ganglionların şizofreni patogenezindeki önemi .....	5
1.3. Kaudat Çekirdek ve Fonksiyonu .....	6
1.4. Şizofreni Hastalarında Kaudat Hacim Çalışmaları .....	8
1.4.1. İlk Episod Şizofreni Hastaları .....	8
1.4.2. Kronik Şizofreni Hastaları .....	9
1.4.3. Uzunlamasına Yapılan Çalışmalar .....	12
1.5. Çalışmaların Sonuçları .....	13
<b>2. AMAÇ</b> .....	<b>13</b>
<b>3. VARSAYIMLAR</b> .....	<b>14</b>
<b>4. YÖNTEM</b> .....	<b>14</b>
4.1. Örneklem.....	14
4.1.1. Hasta Grubu İçin Alım Kriterleri .....	14
4.1.2. Kontrol Grubu İçin Alım Kriterleri .....	15
4.1.3. Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri .....	15
4.1.4. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri.....	15
4.2. Uygulama .....	16
4.2.1. Psikiyatrik görüşme .....	16
4.2.2. Formlar ve Ölçekler .....	16
4.2.2.1. Structured Clinical Interview for the DSM IV Axis I Disorders (SCID-I).....	16
4.2.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ).....	17
4.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İstatistiksel Analiz.....	17
<b>5. BULGULAR</b> .....	<b>19</b>
5.1. Katılımın Değerlendirilmesi.....	19
5.2. Örneklem Sosyodemografik Verileri .....	19
5.3. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri .....	21

5.4.	Hasta ve Kontrol Grubunun Kaudat Çekirdek Hacimleri Açısından Karşılaştırılması .....	22
5.5.	Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	22
5.6.	Korelasyon Analizleri .....	24
5.7.	Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması.....	26
5.8.	Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması .....	27
5.9.	Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması.....	28
5.10.	Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması .....	28
5.11.	3D Karşılaştırma - SPHARM Analizi .....	29
5.12.	Kaudat Çekirdek ile Antipsikotik Eşdeğer Doz, PNSÖ ve Alt Ölçek Puanları ile Korelasyon Analizleri .....	31
<b>6.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
6.1.	Örneklemnin Özellikleri.....	33
6.2.	Şizofreni ve Kaudat Çekirdek.....	34
6.3.	Klozapin ve Kaudat Çekirdek Hacmi.....	35
6.4.	Kaudat Çekirdeğin Şekil ve Konformasyon Analizi.....	39
6.5.	Sonuç ve Öneriler .....	42
6.6.	Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	43
6.7.	Çalışmanın Güçlü Yanları.....	44
6.8.	Varsayımın Değerlendirilmesi .....	44
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>

## TABLolar

Tablo 1: İlk Epizod Şizofreni Hastaları .....	9
Tablo 2: Kronik Şizofreni Hastaları .....	11
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı.....	20
Tablo 4: Hasta ve kontrol Grubunun Toplam Eğitim Yılı, Yaş ve Toplam Beyin Hacmi Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması .....	20
Tablo 5: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	21
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Sağ ve Sol Kaudat Hacimlerinin Karşılaştırılması .....	22
Tablo 7: Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta grubunun karşılaştırılması .....	23
Tablo 8: Sağ – Sol Kaudat ve Total Beyin Hacmi ile Hasta yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı, Eğitim Süresi, Antipsikotik Eşdeğer Dozları, PNSÖ, NSAÖ, PSAÖ ve GPAÖ Puanları Korelasyon Analizleri ...	25
Tablo 9: Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	26
Tablo 10: Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması .....	27
Tablo 11: Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 12: Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması .....	29

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Bazal Ganglion .....	7
Şekil 2: Grup Test Raw p.....	30
Şekil 3: Grup Test Distance.....	30
Şekil 4: Antipsikotik Eşdeğer Dozu ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu.....	31
Şekil 5: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu .....	31
Şekil 6: Negatif Sendrom Alt Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu ....	32
Şekil 7: Pozitif Sendrom Alt Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu .....	32

## EKLER

EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	55
EK-2: Olgu Rapor Formu.....	59
EK-3: PANSS Alt Ölçekleri ve Maddeleri.....	61

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Şizofreni

Şizofreni toplumun % 1'inde görülür. Sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığılaşma, sosyal içeçekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen çok etkenli bir hastalıktır. Hastalığın nörobiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte genetik, nörogörüntüleme, nöropatoloji, nörokimya çalışmalarından elde edilen bulgular hastalığın oluş nedenleri ve patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır (Ertuğrul 2010).

Nörogelişimsel etkenlerin zemin hazırladığı, çevresel etkenlerin katkıda bulunduğu, nörodejeneratif bir bozukluk olan şizofrenide rahatsızlığa zemin hazırlayan ve süreç içinde ortaya çıkan nöroanatomik değişiklikleri saptamak için beyin görüntüleme yöntemleri geniş olanaklar sunmaktadır. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (yMRG) gerek uygulama kolaylığı gerek non-invazif bir teknik olması nedeniyle şizofreninin nöroanatomik değerlendirmesi için sık kullanılan bir yöntem olmuştur (Brandt ve Bonelli 2008).

Şizofreni hastalarıyla yapılan yMRG çalışmalarında temel olarak üç soruya yanıt aranmaktadır:

- 1) Hangi yapısal anormallikler şizofreni ile ilişkilidir?
- 2) Hastalığın hangi döneminde bu yapısal anormallikler saptanabilmektedir ve bu yapısal anormallikler ne kadar ilerleyici olmaktadır?
- 3) Yapısal beyin anormallikleri hastalığın kendisi ile ilişkili mi bulunmaktadır, yoksa tedavi yöntemleri gibi dışsal nedenlerden mi kaynaklanmaktadır? (Brandt ve Bonelli 2008).

Şizofrenide yapılan çok sayıdaki beyin görüntüleme çalışması sonucunda en sık rastlanan bulgular ventriküler sistem, temporal, frontal, paryetal loblar ve subkortikal yapılara aittir. MRG çalışmaları şizofreni hastalarında tüm beyin hacmi ve gri cevher hacimlerinde azalma, ventrikül hacimlerinde ise artma olduğuna işaret etmektedir (Wright ve ark. 2000). Hipokampüs, amigdala ve üst temporal girus gibi temporal lob yapıları başta olmak üzere, prefrontal korteks, talamus, ön singulat girus ve korpus kallozumda hacim azalması bildirilmiştir (Keshavan ve ark. 2008, Shenton ve ark. 2002). Normal serebral asimetride azalma, hatta asimetrinin tersine dönmesi şizofrenide sık bildirilen bir bulgudur. Hastalarda görülen sol taraflı asimetri azalmasının, sol planum temporalenin sağlıklı kontrollere göre daha küçük olmasıyla ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Shapleske ve ark.1999). Yapısal görüntüleme çalışmaları şizofrenide, şizofreniye özgü olmamakla birlikte beyin yapısında özellikle orta ve üst temporal korteks ve prefrontal kortekste belirgin olmak üzere bölgesel beyin hacimlerinde ve bağlantılarında bozukluklar olduğunu göstermektedir (Ertuğrul 2010)

Şizofreninin nörogelişimsel doğasını aydınlatmak amacıyla ilk psikotik atağını yaşayan hastalarla da çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda tüm beyin hacmi ve hipokampüs hacminde azalma olduğuna ilişkin bulgular vardır (Steen ve ark. 2006, Vita ve ark. 2006). Öte yandan bazal gangliyonların hacmindeki artış gibi bazı bulgular ise tipik antipsikotik ilaç tedavisiyle ilişkilendirilmiştir (Chakos ve ark. 1994). Hastalığın nörodejeneratif doğasını işaret edecek şekilde beyindeki yapısal değişikliklerin sadece hastalığın erken dönemlerinde değil, daha kronik dönemlerinde de devam ettiği ve bir grup hastada hastalık süresince ilerlediği öne sürülmüştür (De Lisi ve ark. 2004, De Lisi 2008).

Yüksek riskli birey çalışmaları da rahatsızlığın altında yatan nöral devreleri aydınlatmak bakımından önem taşımaktadır. Bu amaçla şizofreni hastalarının akrabalarıyla yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre hem genel hem de bölgesel hacim değişiklikleri olduğu bulunmuştur (Boos ve ark. 2006, Job ve ark. 2003). Prodromal klinik belirtilerin değerlendirilmesi sonucu, şizofreni açısından yüksek risk taşıdığı belirlenen kişilerin izleminde de psikoza geçiş dönemlerinde hacim azalması olduğu iddia edilmiştir (Pantelis ve ark. 2003).

## 1.2. Şizofreni Patofizyolojisi

Şizofreni patofizyolojisiyle ilişkili hipotezler farmakolojiden köken almaktadır. Şizofrenide dopamin, GABA, glutamat, serotonin, asetilkolin gibi birçok nörotransmitter sisteminin düzenlenmesinde değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler nörotransmitter sentezi, depolanması, saliverilmesi, gerialımı, metabolizması, presinaptik ve postsinaptik reseptörlerinin sayısı ve yapısı, reseptör sonrası sinyal yolları gibi farklı seviyelerde görülebilmektedir. (Ertuğrul 2010)

Dopaminerjik nöronlar ve projeksiyonları 4 ana sistemi içermektedir:

1. Nigrostriatal sistem: Substantia nigradan dorsal striatuma uzanır. Ekstra piramidal sinir sisteminin bir bileşenidir ve motor hareketleri kontrol etmektedir.
2. Mezolimbik sistem: Beyin sapındaki ventral tegmental alandan (VTA) nükleus akumbense, amigdala ve striatumun limbik alanlarına uzanır. Duygusal davranışlarda, işitsel halüsinasyonlarda ve düşünce bozukluklarında önemli rolü bulunmaktadır.
3. Mezokortikal sistem: VTA'dan orbitofrontal, medyal prefrontal, singulat korteks ve dorsolateral prefrontal kortekse uzanır. Bu sistemdeki D2 reseptörlerinin blokajı negatif ve bilişsel semptomlara neden olmakta, var olan semptomu kötüleştirebilmektedir.
4. Tüberoinfundibular sistem: Hipotalamustan hipofize uzanır. Bu sistemdeki D2 reseptörlerinin blokajı plazma prolaktin düzeyinde artışa neden olmaktadır. (Ertuğrul 2008)

Şizofrenide dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu iddia eden 'dopamin varsayımı' şizofreni fizyopatolojisini açıklamaya çalışan en popüler varsayımlardan birisidir. Bu varsayım, dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlerle ortaya çıkmıştır (Carlsson 1977). Öte yandan antipsikotikler sanrı, varsanı gibi pozitif belirtileri yatırtmakta, ancak negatif ve bilişsel belirtileri aynı düzeyde etkilememektedir. Bu nedenle klasik dopamin varsayımı gözden geçirilmiş, nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikleri değerlendiren görüntüleme çalışmaları sonucunda mezokortikal dopaminerjik sistemin etkinliğinde azalma olduğu, bunun

negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu olduğu; mezolimbik dopamin sisteminin etkinliğinde artış olduğu, bunun da pozitif belirtilerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Davis ve ark. 1991, Weinberger 1987).

Dopamin ve psikoz ilişkisini açıklamaya çalışan bir hipoteze göre ise uyarıların öne çıkarak, sivrilmesi (saliance) subkortikal dopamin ile düzenlenmektedir ve şizofrenide striatumda presinaptik dopaminerjik kontrolün bozulmasıyla ortaya çıkan dopamin regülasyon bozukluğu uyarıların yanlış olarak öne çıkmasına ve anlamlandırılmasına neden olmaktadır (Howes ve Kapur 2009, Kapur 2003).

Şizofreni patofizyolojisinde diğer önemli bir nörotransmitter glutamattır. Dopamin nöronlarının etkinliği prefrontal korteksten, amigdala ve subtalamik çekirdeklerden gelen glutamaterjik ileti ile düzenlenmektedir. Prefrontal korteks ventral tegmental alandan çıkan dopaminerjik nöronların işlevlerini etkinleştirici ve durdurucu yollar aracılığıyla kontrol etmektedir. Etkinleştirici yolda prefrontal korteksten gelen glutamaterjik nöronlar ventral tegmental alandan prefrontal kortekse giden mezokortikal dopaminerjik etkinliğini tonik olarak artırmaktadır. Durdurucu yolda prefrontal glutamaterjik nöronlar beyinsapındaki GABAerjik nöronları etkinleştirerek mezolimbik dopaminerjik yolağın etkinliğini azaltmaktadır. Ventral tegmental alana gelen glutamaterjik iletinin önlenmesinin akübenste dopamin saliverilmesini artırırken, prefrontal kortekste dopamin saliverilmesini azalttığı gösterilmiştir (Takahata ve Moghaddam 2000). Şizofrenide glutamaterjik etkinlikteki azalma mezokortikal dopaminerjik etkinlikte azalmaya, dolayısıyla bilişsel belirtilere yol açmakta, stres durumlarında ise prefrontal korteks subkortikal dopaminerjik etkinliği düzenleyememekte ve dopaminerjik etkinlikte artış pozitif belirtilere yol açmaktadır (Javitt ve Laruelle 2006).

Şizofrenide GABAerjik nörotransmisyonunda azalma olduğunu gösteren bulgular da vardır. GABAerjik nörotransmisyonunda azalmanın eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengeyi eksitasyon lehine bozduğu ileri sürülmüştür.

Glutamat reseptörlerinin uyarılması kortekste GABAerjik inhibitör nöronların etkinleşmesinden, GABA nöronları ise glutamaterjik nöronların inhibisyonundan ve glutamat saliverilmesinin önlenmesinden sorumlu tutulmaktadır. (Ertuğrul 2010)

### 1.2.1 Bazal Ganglionların Şizofreni Patogenezindeki Önemi:

Bazal ganglionlar kaudat nükleus, putamen, globus pallidum, substansia nigra ve subtalamik nükleuslardan oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar daha çok kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus üzerine odaklanmıştır. Striatum terimi; kaudat nükleus ve putameni içermektedir. Bu yapılar iki major girdi alan ve fonksiyonel olarak birbirine çok benzer özellikleri olan çekirdeklerdir. Striatum; talamus ve tüm serebral korteksin limbik, motor ve duysal alanlarından girdiler almaktadır (Brandt ve Bonelli 2008).

Bazal ganglionların sadece motor hareketlerin düzenlenmesinden sorumlu olmadığına, üst düzey kortikal işlevlere de destek verdiği dair iki önemli kanıt vardır. Birincisi; parietal ve temporal assosiasyon korteksleri striatuma oldukça fazla girdi göndermektedir. İkincisi; dorsolateral, lateral orbitofrontal ve medial frontal döngüler bazal ganglionlardan başlamaktadır. Bu yollar genellikle emosyonların, dürtülerin ve motivasyonun kontrolü gibi üst düzey yürütücü işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Bazal ganglionlar, serebral korteks ve talamus arasında olan bağlantıya kortiko-striatal-pallido-talamik döngü adı verilir. Bu döngünün herhangi bir yerinde meydana gelecek olan hasar affektif ve bilişsel belirtilerin yanında, hareket bozukluklarına da neden olabilir (Kopell ve Greenberg 2008).

Şizofreni için önerilen varsayımlardan birisi de bilgi işleme sürecindeki bozukluktur. Özellikle ilgisiz uyarıların süzme sürecindeki yetinin bozulması söz konusudur (filter hypothesis). Striatum; kortiko-striato-talamo-kortikal paralel devrelerinin bir parçasıdır ve dikkat ile bilgi işleme sürecinde merkezi bir konumdadır. Normal koşullarda serebral korteks bu paralel devreler aracılığıyla kendisini aşırı bilgi yüklenmesi ve aşırı uyarılmadan korumaktadır. Bu sistemde striatal kompleksin, korteksi aşırı uyarılma durumundan korumak için talamus üzerine GABAerjik etkinlikte bulunduğu düşünülmektedir (Carlsson 1988). Bu inhibisyon kortikostriatal glutamaterjik geri besleme ile desteklenmektedir ki glutamatin inhibitör GABAerjik striato-talamik yolağı aktive ettiği düşünülmektedir. Diğer bir yandan dopamin striatal GABAerjik aktiviteyi inhibe ederek süzme işlemini başlatmaktadır. Bu süreçlerin şizofreni hastalarında işlemediği düşünülmektedir (Carlsson 1988,

Andreasen ve ark. 1994, Carlsson ve Carlsson 1990, Braff 1993, Glenthoj ve ark. 1993, Glenthoj 1995, Hemmingsen ve ark. 1995). Weiss ve arkadaşları (1992) ve Grace (1991) yaptıkları çalışmalarında; kortikal glutamaterjik aktivitenin azalmasının tonik dopamin salınımını engellediğini ve uyarana normalden fazla dopamin yanıtına neden olduğunu göstermişlerdir. Bu da psikotik semptomlara yol açan klasik dopamin hipoteziyle örtüşmektedir.

### **1.3 Kaudat Çekirdek ve Fonksiyonu**

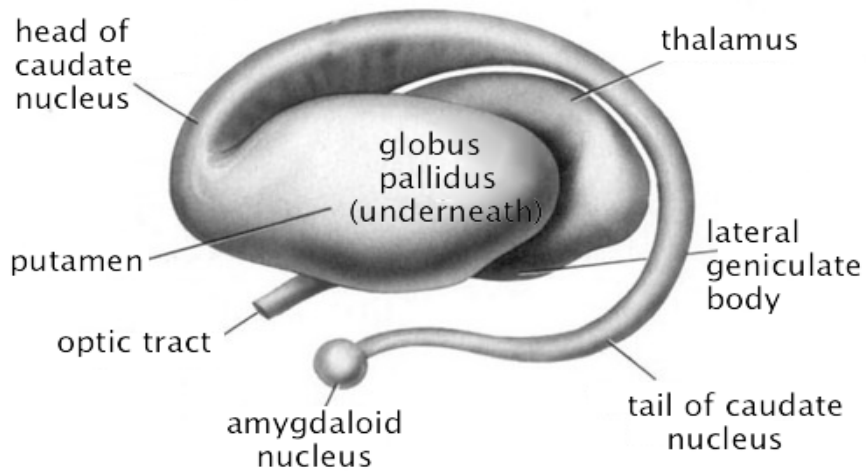
Neostriatum putamen ve kaudat çekirdekten oluşmaktadır. Putamen ve kaudat çekirdek internal kapsülün fibrilleri ile anatomik olarak ayrılmıştır. Kaudat çekirdekler; telensefalonun bugünkü konumunu almak için genişlemesi sonucunda oluşmuş, orta hatta derin olarak yerleşmiş, 'C şeklinde' iki adet çekirdektir. Talamusun dorsolateralinde ve lateral ventrikülün tabanında yerleşmişlerdir. 'Baş' kısımları anterior veya rostral olarak yerleşmiştir. Ortada 'gövde' kısmı uzanır ve 'kuyruk' kısmı ile posterolateral ve ventral olarak kıvrılmıştır. Seyri boyunca komşuluğunda, amigdalayla hipotalamusa ve bazal ön beynin septal kısımlarını birbirine bağlayan liflerden oluşan stria terminalis bulunur. Putamen ise internal kapsülün anterior bacağına arkasında ve eksternal kapsülün medialinde uzanmaktadır (Clark ve ark. 2010).

Neostriatum bazal ganglionların giriş kapısıdır. Teorik olarak neostriatum birçok motor hareketin organizasyonundan sorumlu tutulmakta ve bu süreçte süzgeç görevi gören bir yapı olarak karşımıza çıkmaktadır. Korteksin çeşitli alanlarından gelen emirlere ve eksternal duysal sinyallere cevap veren bir sistem gibi çalışmaktadır. Normalde neostriatum frontal korteks ile birlikte çalışarak uygun olmayan motor hareketleri ve dürtüleri inhibe etmek üzere çalışmaktadır. Aynı zamanda neostriatumun bir parçası olan kaudat çekirdek bir seri hareket ve davranışın düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (Aldridge ve Berridge 1998).

Davranışsal açıdan bakıldığında kaudat çekirdek lezyonlarında en sık ortaya çıkan bulgu karar verme yeteneğinde bozulmadır. Bu süreçte apati, girişkenlikte azalma,

spontan düşünme ve emosyonel cevap verme yetilerinde bozulma ortaya çıkmaktadır (Bhatia ve Marsden 1994).

Striatum, serebral korteksin tüm alanlarından ve talamusun intralaminar çekirdeğinden lifler almaktadır. Frontal ve paryetal lobların farklı bölgelerinden gelen afferent fibriller öncelikli olarak neostriatumu hedeflemektedir. Dorsolateral prefrontal korteks ve duysal asosiasyon korteksinden (BA 5 ve BA7) gelen lifler kaudat çekirdek hücrelerinde son bulmaktadır. Frontal lobun motor alanlarından (Brodmann's area –BA- BA 6) ve primer duysal korteksten (BA 1, BA2 ve BA3) gelen fibriller ise putamen çekirdekte sonlanmaktadır. Bu kortikal projeksiyon farklılığı putamen ve kaudat çekirdeğin fonksiyonel olarak farklılığını ortaya koymaktadır. Neostriatum içerisinde yerleşen nöronlar nörotransmitter olarak asetilkolini kullanmaktadır. Neostriatumun her iki komponentinden ayrılan efferent lifler ise GABAerjiktir. Neostriatumdan ayrılan efferent lifler substansiya nigra ve globus pallidusun medial ve lateral segmentlerinde sonlanmaktadır. Buna karşılık, substansiya nigradan kaudat çekirdek ve putamen üzerine olan dopaminerjik girdi ile, sol dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat alanın öğrenme ile ilişkili aktivasyonunda bağlantı kurulmaktadır. Bu bağlantı Parkinson hastalığının erken döneminde kaybedilmektedir (Carbon ve ark. 2004). Bununla beraber bu hastalarda artmış bir kortikal aktivasyon görülmektedir. Bu durum ardışık öğrenme sürecindeki striatal fonksiyon kaybının korteks ile kompanze edilmesi sürecini desteklemektedir (Nakamura ve ark. 2001).



**Şekil 1: Bazal Ganglion**

#### **1.4. Şizofreni Hastalarında Kaudat Hacim Çalışmaları**

Bazal ganglion yapılarındaki değişiklikleri belirlemek üzere yapılan yMRG çalışmalarında tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bu tutarsızlık, temelde çalışılan grupların heterojenitesinden kaynaklanmaktadır. Heterojenitenin en önemli nedenleri arasında; farklı çalışmalarda hastalığın farklı evrelerindeki hastaların yer alması, ilaç tedavilerinin karıştırıcı rolü, eğitim ve diğer sosyodemografik verilerin farklılığı, aile öyküsünün varlığı, defisit/ non-deficit ayrımının yapılmamış olması, geçmiş ve aktif belirtilerin çeşitliliği gibi faktörler sayılabilir (Brandt ve Bonelli 2008).

##### **1.4.1. İlk Epizod Şizofreni Hastaları**

Bu güne kadar ilk epizod şizofreni hastalarıyla yapılan 15 yMRG çalışmasının 4'ü izlem çalışmasıdır. Bu çalışmaların 5'inde kaudat çekirdek hacminde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında azalma saptanırken, diğer 9 çalışmanın tümünde kaudat çekirdek hacminde hiçbir farklılık saptanmamıştır. Gündüz ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmalarında; sadece striatal hacimdeki yaşla bağlantılı azalmayı şizofreni hastalarında gösteremezken, bir sonraki çalışmada bu bulgu gösterilememiştir (Tuuscher-Wisniewski ve ark. 2005).

Sadece bir çalışma ilk epizod olgularında putamendeki büyümeyi gösterirken (Shihabuddin ve ark. 1998), diğer çalışmalarda bu farklılık ortaya konamamıştır (Keshavan ve ark. 1998, DeLisi ve ark. 1991, Gunduz ve ark. 2002, Gur ve ark. 1998, Lang ve ark. 2001, Lawrie ve ark. 1999). Bununla beraber Gur ve arkadaşları (1998) ağır pozitif psikotik bulguların daha büyük putamen hacimleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

**Tablo 1. İlk Episod Şizofreni Hastaları**

<b>Çalışmalar</b>	<b>Örneklem Grubu</b>	<b>Kaudat nükleus</b>	<b>Yaş</b>	<b>Hastalık süresi</b>	<b>Antipsikotik tedavisi</b>
<b>Tauscher, 2005</b>	37 (22 E, 15 K) hasta, 37 kontrol	iki grup arasında fark yok	25,5	2,3	Tedavi görmemiş
<b>Jayakumar, 2005</b>	18 (9 E, 9 K) hasta, 18 kontrol	Hasta grubunda daha küçük saptanmış	24,9	0,5	Tedavi görmemiş
<b>Gündüz, 2002</b>	51 (37 E, 14 K) hasta, 28 kontrol	iki grup arasında fark yok	24,5	1,8	Tedavi görmemiş
<b>Corson, 1999</b>	36 (25 E, 11 K) hasta, 43 kontrol	Hasta grubunda daha küçük saptanmış	26,9	3,8	15 hasta kısa süreli tedavi, 36 hasta tedavi görmemiş
<b>Shihabuddin, 1998</b>	7 (5 E, 2 K) hasta, 24 kontrol	Hasta grubunda daha küçük	24,4	3,2	Tedavi görmemiş
<b>Keshavan, 1998</b>	16 (11 E, 5 K) hasta, 17 kontrol	Hasta grubunda daha küçük	27,2	5,8	Tedavi görmemiş
<b>Gur, 1998</b>	21 (13 E, 8 K) hasta, 128 kontrol	iki grup arasında fark yok	28,9	4,3	Tedavi görmemiş

#### **1.4.2. Kronik Şizofreni Hastaları**

Kronik şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmaların en önemli kısıtlılığı bu hastaların uzun süredir farklı tipte ve farklı dozda antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilmiş olmalarıdır. Bu nedenle sonuçlar tutarsızdır. Hangi beyin değişikliklerinin hastalığın kendisine ya da progresyonuna ve kullanılan tedavideki antipsikotik ilacın sınıfına spesifik olduğunu söylemek zordur (Dazzan ve Murray 1999). Diğer bir taraftan yapılan çalışmalar hastalığın seyri ve tedavi etkilerini ortaya koymak açısından kıymetli bilgiler sağlamaktadır.

Kronik şizofreni hastalarıyla yapılan 20 MRG çalışması mevcuttur. 17 çalışmada kaudat çekirdek incelenmiştir. Bu çalışmaların 8'inde kaudat hacminde büyüme saptanmıştır (Shihabuddin ve ark. 1998, Breier ve ark. 1992, Frazier ve ark. 1996, Hokama ve ark.

1995, Iosifescu ve ark. 1997, Mamah ve ark. 2007, Nasrallah ve ark. 1993, Staal ve ark. 2000). Bunun aksine yapılan bir eski çalışmada tardif diskinezi olan şizofreni hastalarında kaudat hacminde azalma saptanırken, tardif diskinezi olmayan alt grupta bu bulgu saptanamamıştır (Mion ve ark. 1991). Diğer bir çalışma şizofreni hastalarının klinik bir alt grubunda hacim azalması saptamıştır: Stratta ve ark. (1997) yaptıkları çalışmalarında şizofreni hastalarında yürütücü işlevleri değerlendirmek amaçlı Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)'ni kullanmışlar ve striatal hacim kaybı ile zayıf WCST performansı arasında önemli bir bağlantı bulmuşlardır. Sonuç olarak 7 çalışmada kaudat hacim değişikliği açısından belirgin bir fark bulunamamıştır (Gur ve ark. 1998, Buchsbaum ve ark. 2003, Elkashef ve ark. 1994, Flaum ve ark. 1995, Rossi ve ark. 1994, Swayze ve ark. 1992, Zhou ve ark. 2003).

Şizofrenideki yapısal bazal gangliyon anormallikleri yaş, cinsiyet, semptomların şiddeti ve doğası, medikal tedavi ve el dominansı açısından değişkenlik gösterebilir. Yaş ve cinsiyet açısından yapılan analizler net bir sonuca ulaşmamıştır. Bu amaçla Flaum ve ark. yaptıkları bir çalışmada yaş ve lateralizasyon açısından belirgin bir farklılık bulamamıştır (Flaum ve ark. 1995). Bunun tersine Swayze ve ark. yaptıkları çalışmalarında (Swayze ve ark. 1992) erkek olgularında kaudat hacim genişlemesini ortaya koymuşlardır.

Şizofrenide semptomatik görünümün bazal gangliyon yapıları üzerine etkisini 2 çalışma incelemiştir (Mion 1991, Stratta 1997). İlginç bir şekilde son dönemde yapılan iki çalışma putamen hacimleri ve pozitif psikotik semptomların şiddeti arasında ilişki olduğunu göstermiş aynı ilişki kaudat hacimleri açısından gösterilememiştir. Bu bulgu daha ağır pozitif semptomları olan hastalarda daha yüksek nöroleptik dozlarının kullanımının bir yansıması olabilir. Gerçekten de uzunlamasına yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi medikasyon en önemli faktör olabilir.

Gur ve ark. (1998) yaptıkları çalışmalarında kaudat hacim artışıyla kullanılan tipik antipsikotik ilacın ilişkisini göstermişlerdir. Bunun aksine eski dönemde yapılan 3 çalışmada esas olarak kullanılan tipik ya da atipik antipsikotik ilaç tedavisiyle kaudat

hacimleri arasında fark ortaya koyamamışlardır (Mamah ve ark. 2007, Buchsbaum ve ark. 2003, Zhou ve ark. 2003).

**Tablo 2. Kronik Şizofreni Hastaları**

Çalışmalar	Örneklem Grubu	Kaudat nükleus	Yaş	Hastalık süresi	Antipsikotik tedavisi
<b>Mamah, 2007</b>	54 (32 E, 22 K) hasta, 70 kontrol	Hasta grubunda daha büyük	37,6	12,9	9 tipik, 35 atipik
<b>Zhou, 2003</b>	53 (27 E, 26 K) hasta, 48 kontrol	İki grup arasında fark yok	26,5	5,2	39 tipik, 13 atipik
<b>Buchsbaum, 2002</b>	37 (27 E, 10 K) hasta, 37 kontrol	İki grup arasında fark yok	43	22	Tipik ve atipik her ikisinde
<b>Staal, 2003</b>	16 (12 E, 4 K) hasta, 32 kontrol	Hasta grubunda daha büyük	40,6	20,1	1 tipik, 15 atipik
<b>Gur, 1998</b>	75 (37 E, 38 K) hasta, 128 kontrol	İki grup arasında fark yok	30,9	8,3	48 tipik, 27 tipik+atipik
<b>Shihabuddin, 1998</b>	11 (7 E, 4 K) hasta, 24 kontrol	Hasta grubunda daha büyük	44,9	20,5	Tipik, ilaçsız 3 hafta
<b>Stratta, 1997</b>	35 (26 E, 9 K) hasta, 24 kontrol	Zayıf WCST: daha küçük kaudat hacmi	34,1	12	Tipik
<b>Frazier, 1996</b>	21 (13 E, 8 K) hasta, 33 kontrol	Hasta grubunda daha büyük	14,6	---	Antipsikotik tedavisi
<b>Hokama, 1995</b>	15 (15 E) hasta, 15 kontrol	Hasta grubunda daha büyük	38	15,7	Tipik
<b>Flaum, 1995</b>	102 (70 E, 32 K) hasta, 87 kontrol	İki grup arasında fark yok	32,3	9,7	Antipsikotik tedavisi
<b>Elkashef, 1994</b>	25 (17 E, 8 K) hasta, 26 kontrol	İki grup arasında fark yok	36,5	15,6	Antipsikotik tedavisi
<b>Rossi, 1994</b>	19 (19 E) hasta, 14 kontrol	İki grup arasında fark yok	33,4	11,6	Antipsikotik tedavisi
<b>Nasrallah, 1993</b>	40 hasta, 26 kontrol	Hasta grubunda sağ tarafta daha büyük	32,4	---	Tipik
<b>Breier, 1992</b>	44 (29 E, 15 K) hasta, 29 kontrol	Hasta grubunda sol tarafta daha büyük	35,8	14	Tipik
<b>Mion, 1991</b>	32 (26 E, 6 K) hasta, 16 kontrol	Tardif diskinezi altgrubunda daha küçük	31,8	12,8	Tipik

### 1.4.3. Uzunlamasına Yapılan Çalışmalar

Yapılan 3 çalışma; (Chakos 1994, Lieberman 2001, Keshavan 1994) ilk epizod şizofreni hastalarında takip eden tipik antipsikotik tedavisiyle beraber kaudat hacim artışını ortaya koymaktadır. Bunun tersine, bir çalışmada (DeLisi 1997) hasta ve kontrol grupları arasında yaşla ilişkili olarak kaudat hacim azalması açısından zamanla bir farklılık gösterilememiştir. Chakos ve ark yaptıkları bir çalışma ile; tedaviye bağlı kaudat hacim büyümesinin tedavinin erken döneminde oluştuğunu ve genç yaşın daha büyük kaudat hacim artışlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Chakos 1994). Özetle, bu bulgular kronik şizofreni hastalarında önceki bazal gangliyon genişlemelerinin hastalığın kendisinden çok tedavinin etkilerine bağlı olabileceğini göstermektedir.

Bununla beraber son dönemde yapılan 3 çalışma, şizofreni hastalarındaki erken dönemdeki kaudat hacim artışını ortaya koyar nitelikte değildir. Bu çalışmalarda kullanılan hastalar sadece atipik antipsikotik kullanan (Lang 2001, Heitmiller 2004) ya da atipik antipsikotik kullanıp aynı zamanda düşük doz tipik antipsikotik tedavisi gören hastalardan oluşmuştur (Tauscher-Wisniewski 2002). Aynı çalışmada Lang ve arkadaşları (2001), tipik antipsikotik tedavisi gören hastalarda tedavi görmeyen ilk epizod hastalarla karşılaştırıldığında artmış bazal gangliyon yapılarını ortaya koymuştur. Görünüşe göre atipik antipsikotikler tipik antipsikotikler gibi bazal gangliyon volümlerini etkilememektedirler. Bununla beraber, yapılan 4 izlem çalışması göstermektedir ki; tipik antipsikotik tedavisini takiben atipik antipsikotik tedavisine geçilen hastalarda tipik antipsikotik tedavisinin büyümeye neden olan etkisini geri çevirecek şekilde (Corson 1999b, Lang 2004, Scheepers 2001, Chakos 1995) kaudat çekirdek hacminde azalma saptanmaktadır.

İlginç bir şekilde; Heitmiller ve ark. 2004 yaptıkları çalışmalarında; kadın hastalarında atipik ilaç kullanımı ile hacim değişiklikleri açısından negatif bir bağlantı bulurlarken, erkek hastalarında pozitif bağlantı bulmuşlar ve tedavinin bazal gangliyon hacimleri üzerindeki etkisinin cinsiyetle de ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.

## 1.5. Çalışmaların Sonuçları

Şizofreni hastalarında bazal gangliayı inceleyen yMRG çalışmaları ilk epizod şizofreni hastalarında azalmış kaudat hacimlerini ortaya koyarken, kronik ve ilaç tedavisi altındaki hastalarda kaudat hacim artışları saptanmaktadır. Bu bulgular ilk epizod şizofreni hastalarında yapılan fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında azalmış bazal gangliyon metabolizmasıyla tutarlılık gösterirken (Gangadhar ve ark. 2004, Vita ve ark. 1995) tedavi altındaki kronik şizofreni hastalarında artmış kan akımı gösterilmiştir (Szechtman ve ark. 1988). İlk epizod hastalarla yapılan çalışma bulguları hastalığın patogeneziyle ilişkili sürece bağlanmaktadır. Glutamaterjik kortikostriatal nöronlardaki azalmış aktivite, striatum üzerindeki trofik etkiyi ortadan kaldırarak striatal hacmin azalmasına neden oluyor olabilir. Bunun tersine kronik şizofreni hastalarında medikasyon etkisi belirgin bir rol oynuyor olabilir. Uzunlamasına yapılan çalışmalar göstermektedir ki; tipik ve atipik nöroleptikler beyin morfolojisi üzerine farklı etkilere yol açmaktadır diğer bir yandan bu değişiklikler dinamik ve geri dönüşlü olabilir.

Tipik ve atipik antipsikotiklerin farklı etkileri, bu ilaçların farklı reseptöre bağlanma özellikleri ile açıklanabilir. Tipik antipsikotikler ağırlıklı olarak striatal, sinaptik ve sellüler unsurların aktivasyon ve hipertrofiğine neden olan dopamin reseptörlerini bloke ederler. Atipik nöroleptikler ile tedavi değişikliği yapıldığında gözlenen kaudat hacim azalması, bu ilaçların göreceli olarak dopamin reseptörlerine daha zayıf bağlanmalarıyla ilişkili olabilir.

## 2. AMAÇ

Bu çalışmanın ana amacı, şizofreni hastalarının kaudat çekirdek yapılarının sağlıklı gönüllülere göre farklılık gösterip göstermediğini ortaya koymaktır.

### **3. VARSAYIM**

Şizofreni hastalarının kaudat çekirdek yapıları sağlıklı gönüllülere göre farklılık göstermektedir.

### **4. YÖNTEM**

#### **4.1 Örneklem:**

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD psiko polikliniği'nde ayaktan tedavi gören ve çevre merkezlerden yönlendirilen hasta grubu içerisinde seçilmiştir. Ön görüşmeleri yapılan ve çalışmanın taslağı hakkında bilgi verilen hasta grubu içerisinde bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu, çalışmaya katılmayı kabul eden hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önünde bulundurularak seçilmiştir. 27 hasta ve 23 sağlıklı gönüllü çalışmaya katılmıştır.

#### **4.1.1 Hasta Grubu İçin Alım Kriterleri**

- 1) Daha önce EÜTF Psikiyatri polikliniğinde değerlendirilerek şizofreni tanısı almış olan takipli hastalar içerisinde beyin MR görüntülemeleri yapılmış olan ve bu görüntülemelerini çalışma için kullanıma izin veren hastalar
- 2) DSM IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanısı konulan hastalar
- 3) Çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olan hastalar
- 4) Düzenli tedavi gören hastalar
- 5) Gebe olmayan hastalar
- 6) Orta-hafif düzeyde belirtileri olan veya tam remisyonundaki hastalar (PANSS<93-96)

#### **4.1.2 Kontrol Grubu İçin Alım Kriterleri**

- 1) Beyin görüntülemeleri yapılmış olan ve MRG görüntülerini çalışma için kullanıma izin veren kontrol grubu yeleri
- 2) alışma hakkında bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamış olan olgular

#### **4.1.3 Hasta Grubu İçin Dışlama Kriterleri**

- 1) Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı dahil herhangi başka bir Eksen 1 tanısına sahip olması
- 2) MRG alışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikolojik bir sorunun (klostrofobi) olması
- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün olması
- 4) Kortikosteroid tedavisi görmüş olması
- 5) Gebe olması

#### **4.1.4 Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri**

- 1) Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı dahil, herhangi başka bir Eksen 1 tanısına sahip olması
- 2) MRG alışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da psikolojik bir sorunun (klostrofobi) olması
- 3) Herhangi bir nörolojik hastalık ya da 3 dakikadan uzun süren bilinç kaybı ile giden kafa travması öyküsünün olması
- 4) Kortikosteroid tedavisi görmüş olması
- 5) 1. derece akrabalarında şizofreni veya diğer psikotik bozukluk tanısının olması

## 4.2. Uygulama

### 4.2.1. Psikiyatrik görüşme:

Örneklem için belirlenen hasta grubu ile görüşmeler yapılarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar belirlenmiştir. Bu hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşen kontrol grubu ile de görüşmeler yapılmıştır. Araştırmaya giriş kriterlerini karşılayan hasta grubuna herhangi bir tanı değişikliği olasılığını da değerlendirmek amacıyla yapılandırılmış SCID-P ( Structured Clinical İnterview for DSM-IV Patient version: DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme- hasta versiyonu) görüşmesi uygulanmıştır. Hasta grubunun değerlendirilmesinde ayrıca hastalara Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PNSÖ) uygulanmıştır. PNSÖ, pozitif ve negatif belirtilerin varlığı ve şiddetini değerlendiren 7 ve genel psikopatolojiyi değerlendiren 16 maddelik alt ölçeklerden oluşmaktadır. Hastanın değerlendirmesine ait bilgiler hem kendisinden hem de çevresinden alınabilmektedir (Kay ve ark. 1987, Kostakoğlu ve ark 1999).

Kontrol grubu için herhangi bir psikiyatrik hastalığı ekarte etmek için psikiyatrik değerlendirme yapılarak, SCID-P uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak alınan olguların 1. derece akrabalarında şizofreni veya diğer psikotik bozukluk tanısının olmamasına dikkat edilmiştir.

### 4.2.2. Formlar ve Ölçekler:

**4.2.2.1. Structured Clinical İnterview for the DSM IV Axis I Disorders (SCID-I):** SCID-I First ve arkadaşları tarafından 1997'de tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanması, tanının güvenilirliğinin ve geçerliğinin arttırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

**4.2.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ):** Kay SR ve arkadaşları tarafından 1987 yılında geliştirilen, şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek için kullanılmaktadır. Toplam 30 maddeden oluşmaktadır. Yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, 12'si ise Psikopatoloji değerlendirme ölçeğinden uyarlanmıştır. Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Türkçe formunun adı Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği olup, Türkçe uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

#### **4.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İstatistiksel Analiz**

Psikiyatrik muayeneleri tamamlanan hastaların aynı gün EÜTF Radyoloji Anabilim Dalı Nöroradyoloji Bilim Dalı'nda beyin görüntülemeleri yapılmıştır. MRG çekimleri 1.5 T MR ünitesinde (Magnetom Vision Siemens, Erlangen, Germany) gerçekleştirilmiştir. Standart MRG değerlendirmesi T1 ağırlıklı multiplanar turbo-spin echo (T1-W) (TR/TE: 650/14ms) ve T2 ağırlıklı (T2-W) (TR/TE: 3800/90ms) görüntülerle yapılmıştır. Hacim ölçümleri için konvansiyonel sekanslara ek olarak 3D T1 ağırlıklı FLASH sekansları (TR/TE/TI: 2300/393/1100, kesit kalınlığı: 1 mm, kesitler arası boşluk: 0 mm) koronal planda alınmıştır. Elde edilen görüntüler bir "PC workstation'a aktarılmış ve kaudat hacim ölçümleri ITK-SNAP programı ile görüntülerin ait olduğu vakaların kimliğine kör bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. ITK-SNAP bilgisayar programı ile kaudat çekirdeklerin sınırları ortaya konulmuştur. Bu program ile eş zamanlı koronal, sagittal ve aksiyel görüntüler ile interaktif etiketleme işlevi ve aynı zamanda bölgesel hacim ölçümleri elde edilmiştir. Görüntülere kör olan deneyimli bir nöroradyolog ve eğitimli bir psikiyatrist tarafından manuel olarak kaudat çekirdek sınırları çizilmiş ve çizim sırasında beyaz cevher yapıları ekarte edilmiştir. Striatum sınırlarına uyabilmek için striatum 3 boyutlu şekil analizi küresel tabanlı işlevsel bir yöntem olan spherical harmonic basis functions = SPHARM ile incelenmiştir. Bu işlem küresel parametrik

değerlendirmenin birbirine eş icosahedron alt bölümü kullanılarak yapılmıştır. Sınırların belirlenmesi işlemi sırasında ikili değere sahip görüntüler kullanılarak boşluklar işlem öncesinde doldurulmuş ve minimal şekilde pürüzler (smoothed) giderilmiştir. Bu aşamada yüzey voksellerin tepe noktaları ile tanımlanmıştır. Her bir vokselin dış yüzü iki üçgen oluşturacak şekilde bölündükten sonra çarpıtma azaltan küresel haritalama kullanılarak üçgenler için küresel parametrizasyon kullanılmıştır. SPHARM'ın kullandığı eş değişkenler elde edilen taslak ve küresel harmonik işleme uyacak şekilde parametrizasyondan hesaplanmıştır. Parametrizasyonlara ait birinci sıra elipsoidler çakıştırılarak yüzeyler belirlenmiş ve SPHARM kullanılarak elde edilen taslağa oturtulmuştur. Ölçümleri yapan araştırmacıya Nöroradyoloji Bilim Dalı'nda gerekli eğitim verilerek ilk etapta 10 (sayıda) vakanın ölçümleri eğitici tarafından da yapılarak en düşük ICC= 0.95 elde edilmesi hedeflenmiştir. İki grup arasındaki hacim farkı hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı, eğitim süresi ve total beyin hacmi eş değişken olarak alınarak ANCOVA ile değerlendirilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanımının kaudat çekirdek üzerine olan etkisini değerlendirebilmek amacıyla her bir antipsikotik ilacın klorpromazin üzerinden eşdeğer dozları hesaplanmıştır (Nancy C, Andreasen ve ark. 2009). İstatistiksel değerlendirme araştırmacılar tarafından SPSS 17 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

## **5. BULGULAR**

### **5.1. Katılımın Değerlendirilmesi**

Çalışmamızın örnekleme 'Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda ayaktan tedavi gören ve çevre merkezlerden yönlendirilen şizofreni hastaları ile sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Çalışmanın tez ve araştırma projesi olarak kabulü ve etik kurul onayı alınmasından sonra, çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 34 şizofreni hastası (17 kadın – 17 erkek) ile 33 sağlıklı gönüllü (18 kadın – 15 erkek) katılımcı olarak belirlendi. Daha sonra çalışmayı anlatan standart bir metin hazırlanarak hastalara okutuldu ve anladıklarından emin olunduktan sonra çalışmaya katılmaya gönüllü olup olmadıkları soruldu. Gönüllü olan hasta ve sağlıklı katılımcılarla psikiyatrik görüşmeler yapıldı, PNSÖ (Pozitif Negatif Sendrom Ölçeği) uygulandı. Beyin görüntüleme analizlerinin yapılması aşamasında hasta grubundan 7, sağlıklı gönüllü grubundan 10 olgu, beyin görüntülemelerinin analize uygun olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Böylece 27 şizofreni hastası (13 kadın – 14 erkek) ve 23 sağlıklı gönüllü (12 kadın – 11 erkek) çalışmaya dahil edildi.

### **5.2. Örneklemin Sosyodemografik Verileri**

Çalışmamıza 27 hasta ve 23 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hasta grubunda 13 kişi (% 48.1) kadın, 14 kişi (% 51.9) erkek şeklinde dağılım gösterirken, kontrol grubunda 12 kişi (52.2) kadın, 11 kişi (%47.8) erkek şeklinde dağılım göstermiştir. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tamamının dominant olarak sağ üst ekstremitelerini kullandığı gözlenmiştir.

**Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı**

DEĞİŞKEN		GRUP		KARŞILAŞTIRMA
		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	
Cinsiyet	Kadın	13 (48.1)	12 (52.2)	P= 0.77 ( $\chi^2= 0.81$ )
	Erkek	14 (51.9)	11 (47.8)	
Toplam		27 (100)	23 (100)	

Chi-Square Test

Kaudat çekirdek hacimlerine etkisi olduğu düşünülen faktörlerden yaş, eğitim süresi ve total beyin hacmi, hasta ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4’de görüldüğü gibi iki grup arasında yaş ve total beyin hacmi (TBH cm<sup>3</sup>) açısından anlamlı farklılık saptanmazken, eğitim süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

**Tablo 4: Hasta ve kontrol Grubunun Toplam Eğitim Yılı, Yaş ve Toplam Beyin Hacmi Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması**

	Hasta (n= 27) (ort±ss)	Kontrol (n= 23) (ort±ss)	Karşılaştırma
Yaş (yıl)	37.81 ± 10.45	36.78 ± 7.64	U=298.000 P=0.807
Eğitim Süresi (yıl)	9.67 ± 4.4	12.91 ± 4.47	<b>U=191.000</b> <b>p= 0.018</b>
Toplam beyin hacmi (cm <sup>3</sup> )	1388.55 ± 135.58	1382.47 ± 104.71	U= 310.000 p= 0.99

Mann – Whitney U

### 5.3. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubundaki katılımcılar, psikiyatrik görüşme ile çalışma sırasındaki psikiyatrik durumları, pozitif sendrom alt ölçeği (PSAÖ), negatif sendrom alt ölçeği (NSAÖ), genel psikopatoloji alt ölçeği (GPAÖ) puanları ve mevcut psikiyatrik tedavi durumu açısından değerlendirildi ve çalışmaya alınan hastaların PNSÖ puanına göre ağır veya çok ağır hastalık şiddetine sahip olmadıkları gözlemlendi. Aynı zamanda hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı ve klozapin kullanımı sorgulandı. Hastaların kullandığı antipsikotik ilaçların klorpromazin üzerinden eşdeğer dozları miligram (mg) cinsinden hesaplandı (Andreasen ve ark. 2009). Hasta grubunun klinik özellikleri tablo 5’de görülmektedir.

**Tablo 5: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri**

<b>Hastalık Özellikleri</b>	<b>Ortalama± Standart Sapma</b>
<b>Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)</b>	28.37 ± 10.49
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	126.96 ± 98.28
<b>Antipsikotik Eşdeğer doz (mg)</b>	473.15 ± 415.60
<b>PNSÖ puanı</b>	72.59 ± 21.44
<b>PSAÖ puanı</b>	12.96 ± 5.72
<b>NSAÖ puanı</b>	23.0 ± 10.47
<b>GPAÖ puanı</b>	36.85 ± 9.29

#### 5.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Kaudat Çekirdek Hacimleri Açısından Karşılaştırılması

Total beyin hacminin kaudat çekirdek hacimleri üzerine etkisi pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, çekirdek hacimleri ile TBH'nin korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu, sağ ve sol kaudat çekirdek hacimleri açısından ANOVA ile analiz edildiğinde (Total beyin hacmi ile normalize edildikten sonra) sağ ve sol kaudat hacmi, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha büyük saptanmıştır. Sol kaudat hacmi açısından bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6).

**Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Sağ ve Sol Kaudat Hacimlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Hasta (n= 27) (ort±ss)</b>	<b>Kontrol (n= 23) (ort±ss)</b>	<b>Karşılaştırma</b>
<b>Sağ Kaudat Hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	4.14 ± 0.72	4.06 ± 0.56	F= 0.170 p= 0.682
<b>Sol Kaudat Hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	4.15 ± 0.52	3.91 ± 0.42	<b>F= 4.095</b> <b>p= 0.049</b>

Kovaryans Analizi

#### 5.5. Klozapin kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 27 hastanın 8'i klozapin tedavisi görmekteydi. Bu olguların 5'i erkek 3'ü kadın hastalardı. Cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.385,  $\chi^2=0.516$ ). Klozapin kullanan hastaların kullanmayan hastalara oranla daha genç oldukları görüldü (p= 0.003). Hastalığın başlangıç yaşı klozapin kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer gruba göre daha

düşük saptandı ( $p= 0.00$ ). Klozapin kullanan hasta grubunda sağ ve sol kaudat çekirdek hacmi klozapin kullanmayan hastalara oranla daha düşük saptanırken, bu fark sol kaudat çekirdek hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.005$ ). İki grubun sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo 7: Klozapin kullanan ve kullanmayan hasta grubunun karşılaştırılması**

	Klozapin kullanan hastalar (n=8) (ort ± ss)	Klozapin kullanmayan hastalar (n=19) (ort ± ss)	Karşılaştırma
Yaş (yıl)	28.87 ± 5.84	41.58 ± 9.70	<b>U=22.500</b> <b>p=0.003</b>
Eğitim süresi (yıl)	11.63 ± 2.82	8.84 ± 4.74	U=48.500 p=0.147
Hastalık süresi (ay)	132 ± 98.75	124.84 ± 100.71	U=65.500 p=0.585
Hastalık Başlangıç yaşı (yıl)	19.13 ± 3.40	32.26 ± 10.02	<b>U=11.500</b> <b>p=0.000</b>
PNSÖ puanı	76 ± 21.61	71.16 ± 21.80	U=65.000 p=0.585
NSAÖ puanı	26.62 ± 12.53	21.47 ± 9.44	U=59.000 p=0.389
PSAÖ puanı	13.62 ± 3.58	12.68 ± 6.48	U=52.000 p=0.217
GPAÖ puanı	35.75 ± 8.96	37.31 ± 9.63	U=66.500 p=0.621
Antipsikotik Eşdeğer doz (mg)	354.38 ± 201.52	523.16 ± 474.12	U=58.000 p=0.360
Sağ Kaudat Hacmi (cm <sup>3</sup> )	3.85 ± 0.85	4.27 ± 0.64	U=56.000 p=0.307
Sol Kaudat Hacmi (cm <sup>3</sup> )	3.73 ± 0.42	4.33 ± 0.45	<b>U=25.000</b> <b>p=0.005</b>
TBH (cm <sup>3</sup> )	1362.42 ± 88.96	1399.56 ± 151.80	U=70.000 p=0.775

Mann-Whitney U Test

Sağ ve sol kaudat çekirdek hacminin, TBH, hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşı'ndan etkilenebileceği düşünülerek iki grup arasındaki çekirdek hacimleri bağımlı değişken, grup bağımsız değişken ve TBH, hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşı eşdeğişken olarak alınıp kovaryans analizi ile tekrar değerlendirilmiştir.

TBH eşdeğişken olarak alındığında; sağ kaudat çekirdek hacmi, klozapin kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $F= 1.528, p=0.228, df=1$ ). Sol kaudat çekirdek hacminin ise klozapin kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterildi ( $F= 11.93, p=0.002, df=1$ ).

TBH ve hasta yaşı eşdeğişken olarak alındığında; sağ kaudat çekirdek hacminin klozapin kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ( $F= 1.402, p=0.249, df=1$ ), sol kaudat çekirdek hacminin ise klozapin kullanan grupta anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi ( $F= 9.951, p=0.004, df=1$ ).

TBH ve hastalık başlangıç yaşı eşdeğişken olarak alındığında; sağ kaudat çekirdek hacmi iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken ( $F= 2.254, p=0.147, df=1$ ), sol kaudat hacmi klozapin kullanan hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ( $F= 11.090, p=0.003, df=1$ ).

## **5.6. Korelasyon Analizleri**

Hasta grubunda yaş, hastalık başlangıç yaşı ve antipsikotik eşdeğer dozları ile sağ kaudat hacmi, sol kaudat hacmi ve TBH arasındaki korelasyon analizinde anlamlı korelasyon gösterilemedi (Tablo 8).

Tablo 8'de görüldüğü gibi hastalık süresi ile sağ ve sol kaudat çekirdek hacmi arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, TBH ile anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda PNSÖ, NSAÖ, PSAÖ ve GPAÖ puanları ile TBH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aynı zamanda PNSÖ, NSAÖ, PSAÖ ve

GPAÖ puanları ile sağ ve sol kaudat çekirdek hacimleri arasında da anlamlı korelasyon bulunamamıştır (Tablo 8).

Hasta grubunda eğitim süresinin sağ ve sol kaudat hacmi ile anlamlı korelasyonu bulunmazken, TBH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 8).

**Tablo 8: Sağ – Sol Kaudat ve Total Beyin Hacmi ile Hasta yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı, Eğitim Süresi, Antipsikotik Eşdeğer Dozları, PNSÖ, NSAÖ, PSAÖ ve GPAÖ Puanları Korelasyon Analizleri**

	Sağ kaudat hacmi (cm <sup>3</sup> )	Sol kaudat hacmi (cm <sup>3</sup> )	TBH (cm <sup>3</sup> )
Hasta Yaşı (yıl)	r=0.054 p=0.791	r=0.159 p=0.430	r=-0.069 p=0.734
Hastalık süresi (ay)	r=-0.033 p=0.871	r=-0.216 p=0.279	<b>r=-0.394</b> <b>p=0.042</b>
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	r=0.048 p=0.811	r=0.241 p=0.226	r=0.125 p=0.536
Eğitim Süresi (yıl)	r=-0.030 p=0.883	r=-0.078 p=0.699	<b>r=0.464</b> <b>p=0.015</b>
Antipsikotik Eşdeğerdoz (mg)	r=0.187 p=0.349	r=0.244 p=0.219	r=0.222 p=0.266
PNSÖ puanı	r=0.162 p=0.419	r=0.170 p=0.396	r=-0.155 p=0.442
NSAÖ puanı	r=0.162 p=0.420	r=0.183 p=0.361	r=-0.148 p=0.462
PSAÖ puanı	r=-0.002 p=0.993	r=-0.048 p=0.813	r=-0.172 p=0.392
GPAÖ puanı	r=0.216 p=0.279	r=0.236 p=0.237	r=-0.073 p=0.717

Pearson Korelasyon Analizi

Her ne kadar eğitim süresinin total beyin hacmi üzerine etkisi görülse de sağ ve sol kaudat hacmi üzerine etkisi olmadığı görülmektedir. Hasta grubu ile kontrol grubu; total beyin hacmi ve eğitim yılı eşdeğişken olarak alınıp ANOVA ile analiz edildiğinde, sağ ve sol kaudat hacmi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (F=0.002, p=0.962, df=1), (F=2.117, p=0.152, df=1).

### 5.7. Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması

Klozapin kullanan hasta grubunun (n=8) 5'i erkek 3'ü kadın hastadan oluşmaktayken kontrol grubunun (n=23) 11'i erkek 12 si kadın katılımcıdan oluşmaktaydı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.382).

Klozapin kullanan hasta grubu ile kontrol grubu yaş ve eğitim süresi açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunun kontrol grubuna göre yaş ortalamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.005). Eğitim süresinin iki grup arasında anlamlı farklılığı gözlenmemiştir (Tablo 9).

**Tablo 9: Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

	<b>Klozapin kullanan hasta (n=8) (ort ± ss)</b>	<b>Kontrol (n=23) (ort ± ss)</b>	<b>Karşılaştırma</b>
<b>Hasta yaşı (yıl)</b>	28.87 ± 5.84	36.78 ± 7.64	<b>U=31.000 p=0.005</b>
<b>Eğitim süresi (yıl)</b>	11.63 ± 2.82	12.91 ± 4.47	U=73.500 p=0.411

Mann – Whitney U

## 5.8. Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması

Klozapin kullanan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sağ – sol kaudat hacmi ve TBH hasta grubunda daha düşük saptanmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10: Klozapin Kullanan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması**

	Klozapin kullanan hasta (n=8) (ort ± ss)	Kontrol (n=23) (ort ± ss)	Karşılaştırma
Sağ kaudat hacmi (cm <sup>3</sup> )	3.85 ± 0.85	4.06 ± 0.56	U=84.000 p=0.740
Sol kaudat hacmi (cm <sup>3</sup> )	3.73 ± 0.42	3.92 ± 0.42	U=67.000 p=0.275
TBH (cm <sup>3</sup> )	1362.42 ± 88.96	1382.47 ± 104.71	U=86.000 p=0.808

Mann – Whitney U

İki grup arasında hasta yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği için, TBH ile hasta yaşı eşdeğişken olarak alınıp Kovaryans analizi ile ileri inceleme yapıldığında; sağ ve sol kaudat hacmi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (F=1.221, p=0.279, df=1), (F=1.969, p=0.172, df=1).

### 5.9. Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması

Klozapin kullanmayan hasta grubunda 19 (K=10, E=9) hasta bulunmaktayken, kontrol grubunda 23 (K=12, E=11) katılımcı mevcuttu. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.610$ ).

Klozapin kullanmayan hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.063$ ), bununla birlikte eğitim süresinin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ( $p=0.010$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11: Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Sosyodemografik Verilerin Karşılaştırılması**

	<b>Klozapin kullanmayan hasta (n=19) (ort ± ss)</b>	<b>Kontrol (n=23) (ort ± ss)</b>	<b>Karşılaştırma</b>
<b>Hasta yaşı (yıl)</b>	41.58 ± 9.70	36.78 ± 7.64	U=145.000 p=0.063
<b>Eğitim süresi (yıl)</b>	8.84 ± 4.74	12.91 ± 4.47	<b>U=117.500</b> <b>p=0.010</b>

Mann – Whitney U

### 5.10. Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması

Klozapin kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ – sol kaudat hacmi ve TBH; hasta grubunda daha yüksek saptanırken, bu farklılık sadece sol kaudat hacmi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12: Klozapin Kullanmayan Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Kaudat Çekirdek ve Total Beyin Hacimlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Klozapin kullanmayan hasta (n=19) (ort ± ss)</b>	<b>Kontrol (n=23) (ort ± ss)</b>	<b>Karşılaştırma</b>
<b>Sağ kaudat hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	4.27 ± 0.64	4.06 ± 0.56	U=178.000 p=0.306
<b>Sol kaudat hacmi (cm<sup>3</sup>)</b>	4.33 ± 0.45	3.92 ± 0.42	<b>U=114.500</b> <b>p=0.009</b>
<b>TBH (cm<sup>3</sup>)</b>	1399.56 ± 151.81	1382.47 ± 104.71	U=213.000 p=0.889

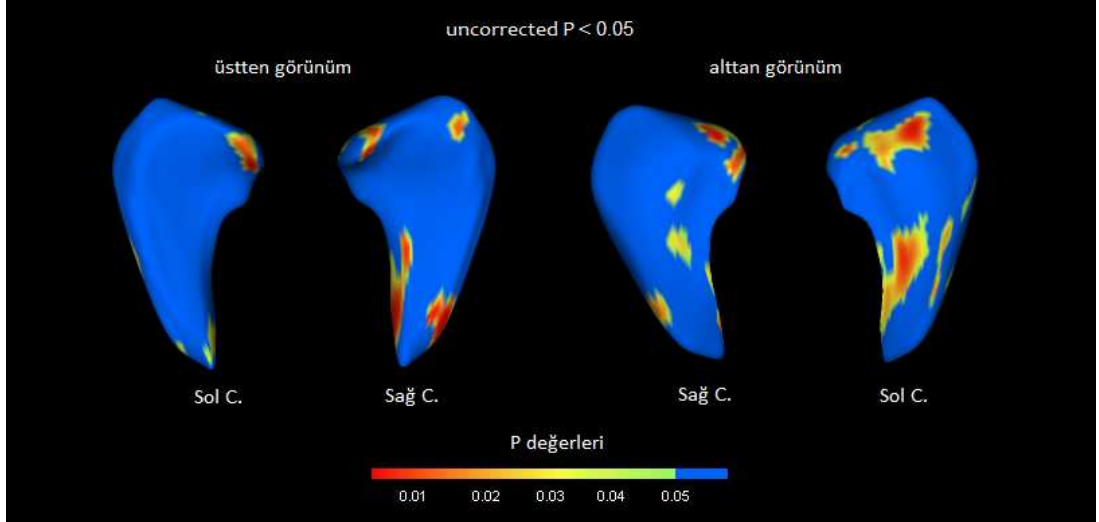
Mann – Whitney U

Klozapin kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubu; TBH ve hasta yaşı eşdeğişken olarak alınıp kovaryans analizi ile ileri incelemeye sokulduğunda, sağ kaudat hacmi açısından anlamlı farklılık bulunmazken (F=1.839, p=0.183, df=1), sol kaudat hacmindeki farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir (F=13.012, p=0.001, df=1).

Klozapin kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubu; TBH ve eğitim süresi eşdeğişken olarak alınıp kovaryans analizi ile ileri incelemeye sokulduğunda, sağ kaudat hacmi açısından anlamlı farklılık bulunmazken (F=0.721, p=0.401, df=1), sol kaudat hacmindeki farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir (F=9.283, p=0.004, df=1).

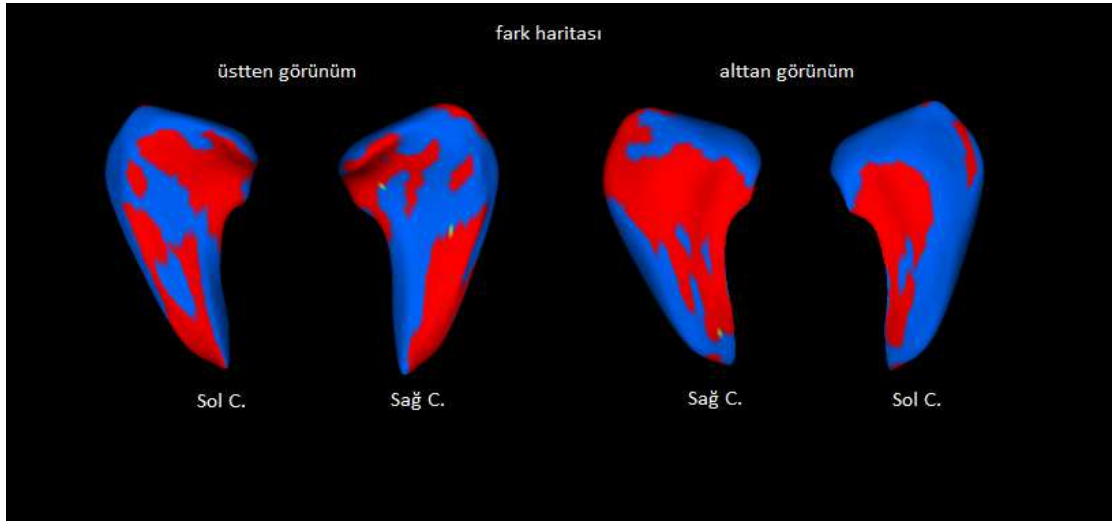
### **5.11. 3D Karşılaştırma - SPHARM Analizi**

Hasta ve kontrol grubu; yaş, cinsiyet, hacim ve klozapin kovaryant olarak alınarak çok değişkenli kovaryans analizi (Multivariate Analysis of Covariance- MANCOVA) yapılarak karşılaştırılmıştır.



**Şekil 2: Grup Test Raw p**

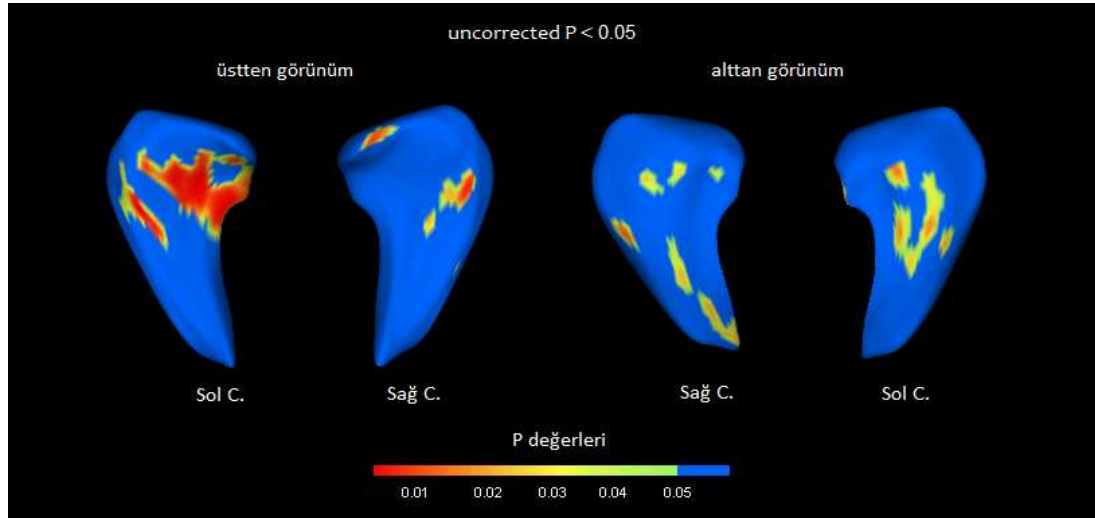
Grup Test Raw p, 'Distance Map'deki (şekil 3) büyüme ve küçülme olan bölgelerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyini göstermektedir. Bu analize göre hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, hasta grubunda sağ kaudat çekirdeğin baş kısmının dorsomedial-ventromadial ve dorsolateral bölgesi ile kuyruk kısmının dorsomedialinde anlamlı büyüme saptanırken, kuyruk kısmının dorsolateralinde anlamlı küçülme gözlenmiştir. Hasta grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; sol kaudat baş kısmının dorsomedial ve ventral bölgelerinde anlamlı büyüme, dorsal yüzün kuyruk kısmında küçülme olduğu, ventral yüzün gövde kısmında merkezinde anlamlı büyüme ve etrafında küçülme gösteren alanlar gözlenmiştir.



**Şekil 3: Grup Test Distance**

Grup testteki 'Distance Map'lerde mavi alanlar hastaların kontrollerden büyük, kırmızı alanlar ise kontrollerin hastalardan büyük olduğu bölgeleri göstermektedir.

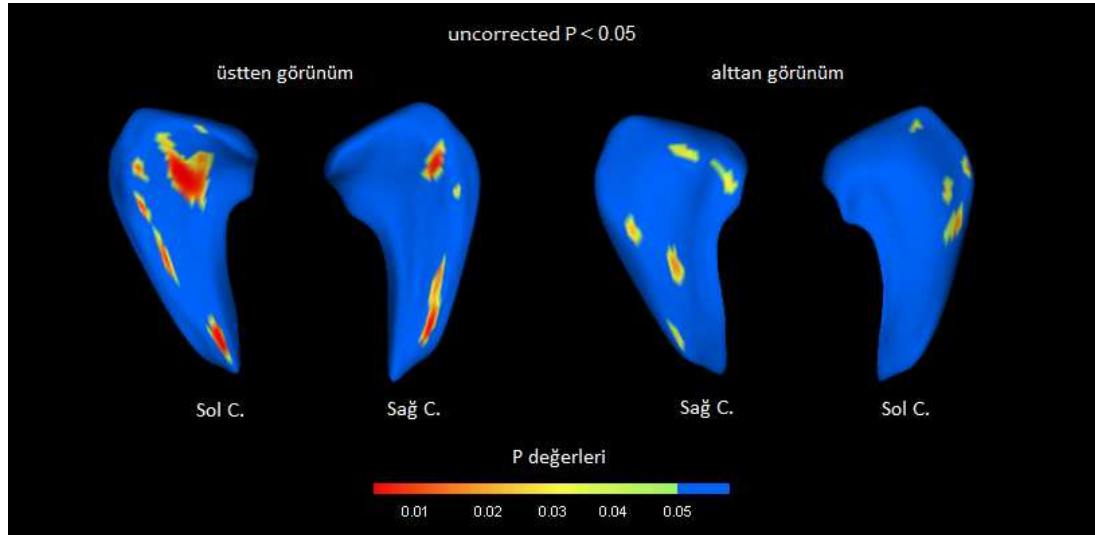
## 5.12. Kaudat Çekirdek Yapısı ile Antipsikotik Eşdeğer Dozu, PNSÖ ve Alt Ölçek Puanları Korelasyon Analizleri



**Şekil 4: Antipsikotik Eşdeğer Dozu ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu**

Sağ kaudat çekirdekte antipsikotik eşdeğer dozuna göre; baş ve gövde kısmının dorsal ve ventral yüzünde, kuyruk kısmının ventralinde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar gözlenmektedir.

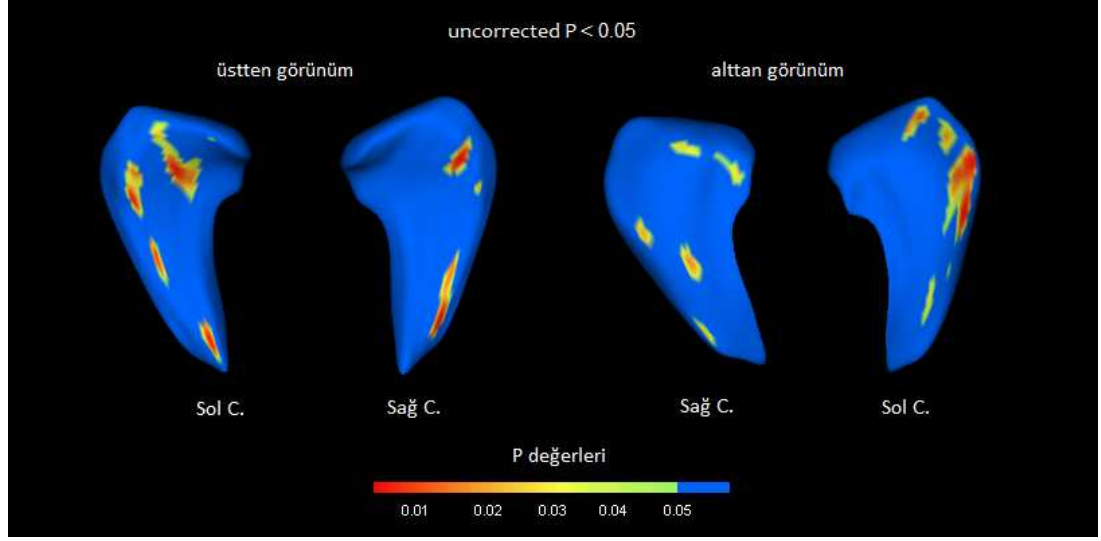
Sol Kaudat çekirdekte ise; baş ve gövde kısmının dorsalinde ve ventralinde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar saptanmıştır.



**Şekil 5: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu**

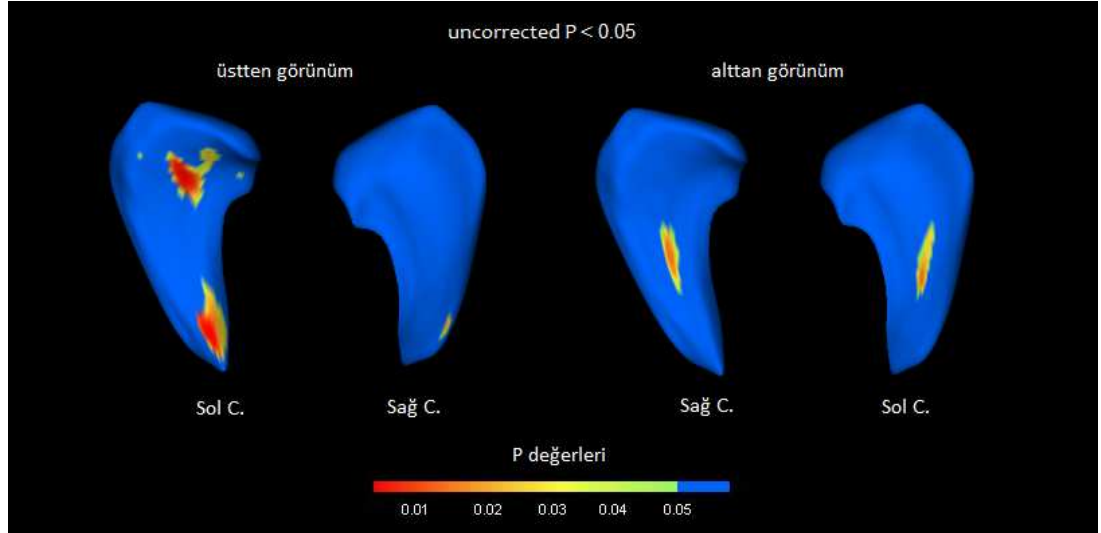
Sağ Kaudat çekirdekte pozitif ve negatif sendrom ölçek puanına göre; baş ve kuyruk kısmının dorsalinde, baş, gövde ve kuyruk kısmının ventral bölgesinde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar gözlenmiştir.

Sol Kaudat çekirdekte ise; baş, gövde ve kuyruk kısmının dorsalinde, baş ve gövde kısmının ventralinde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar saptanmıştır.



**Şekil 6: Negatif Sendrom Alt Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu**

Sol Kaudat çekirdekte negatif sendrom alt ölçek puanına göre; baş, gövde ve kuyruk kısmının dorsal ve ventral yüzün lateralinde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar gözlenmiştir. Sağ kaudat çekirdekte ise; baş ve kuyruk kısmının dorsolateralinde, baş, gövde ve kuyruk kısmın ventral yüzünde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar saptanmıştır.



**Şekil 7: Pozitif Sendrom Alt Ölçek Puanı ile Kaudat Çekirdek Yapısı Korelasyonu**

Sağ Kaudat çekirdekte pozitif sendrom alt ölçek puanına göre; gövde kısmının ventral yüzünde, sol kaudat çekirdeğin baş ve kuyruk kısmının dorsal yüzü ile gövde kısmının ventral yüzünde bölgesel hacim değişiminin olduğu alanlar gözlenmiştir.

## 6. TARTIŞMA

Nörogelişimsel ve nörodejeneratif bir hastalık olan şizofrenide, bazal gangliyonlar ile yapılmış bir çok hacim çalışması mevcut olmasına rağmen, çalışmamızda kullandığımız gibi şekil ve konformasyon analizlerinin yapıldığı, literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda; normal ve patolojik süreçlerin ayırımına yönelik olarak; ITK-SNAP programı ile kaudat çekirdeğin şekil ve konformasyon analizi yapılmış, şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin kaudat çekirdekleri şekilleri itibari ile karşılaştırılmış, ilaç etkisi de dikkate alınarak, hastalığın çekirdek üzerine etkisi araştırılmıştır. Tedavi görmekte olan şizofreni hastalarının kaudat çekirdek hacminde büyüme saptanırken, klozapin tedavisi gören hasta grubunda bu büyümenin olmadığı göze çarpmış, aynı zamanda; kaudat çekirdeğin özellikle baş ve kuyruk kısımlarında şizofreniye özgül olabileceği düşünülen bir takım morfolojik farklılıklar saptanmıştır.

### 6.1. Örneklerin Özellikleri

Çalışmamıza 27 hasta ve 23 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Her iki grubun cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamakla beraber, yaş açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunun orta yaş grubu bireylerden oluştuğu dikkati çekmiştir.

Hasta grubunun ortalama eğitim yılı, kontrol grubuna kıyasla düşük olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrollere ait eğitim süresinin hastalarla eşleştirilmemiş olması çalışmamızın bir eksikliği gibi görünmektedir. Nitekim eğitim süresinin özellikle hipokampustaki gri madde hacmini arttırdığı bilinmektedir (Gönül ve ark 2009). Bununla birlikte, hastaların daha az eğitim süresine sahip olduğu pek çok çalışmada gözlenmiş ve gruplar bu değişkene göre eşleştirilmeye çalışılmamıştır (Sigmundsson 2001, Davatzikos 2004, Hulshoff Pol 2004) ya da bu veriye yer verilmemiştir (Salgado-Pineda 2004, Kubicki 2002, Job 2002). Bu nedenle, kontrol

grubu ve hastaların eğitim düzeylerinin eşleştirilmeden seçilmiş olmasının bir eksiklik olarak kabul edilmesi doğru olmayacaktır.

Hasta grubu genel olarak değerlendirildiğinde hastalık başlangıç yaşı açısından literatür ile uyumludur (Ertuğrul 2010). Genelde orta-hafif şiddette hastalığa sahip ve uzun süreli hastalık öyküsü olan bireylerden oluşmuştur.

## **6.2. Şizofreni ve Kaudat Çekirdek**

Striato-pallido-talamik (KSPT) döngünün disfonksiyonu ve bazal gangliyon yapısındaki anormalliklerin şizofreni patogeneziinde esas rolü oynadığı uzun süredir düşünülmektedir. 1960 yılında, Kleist şizofreninin fenomenolojik alttıplerini tartışmış, katatonik şizofreni ve striatumda fokal lezyonu olan hastaların benzer semptom profillerine dikkati çekmiştir (Gündüz-Kleist 1960). Robbins 1990 yılında, farklı kortiko-striatal döngüler arasında bozulmuş dengenin, şizofrenideki semptom heterojenitesine neden olabileceğini vurgulamıştır. Early ve ark. 1989 yılında sol striato-pallidal yolağın hiperaktivitesinin KSPT döngünün disfonksiyonuna yol açtığını ön görerek şizofreninin pozitif sendromunu açıklamaya çalışmıştır. Şizofrenide bozulmuş duysal kapılamanın kortiko-striato-pallido-pontin döngü tarafından düzenlendiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Swerdlow ve Geyer 1998). Aynı zamanda bir çok çalışmada; şizofrenide semptom çeşitliliği ve nörokognitif bozukluklar fronto-limbik ve fronto-striatal defektlerle açıklanmıştır. 90'lı yıllardan sonra şizofrenide bazal gangliyon hacim çalışmaları hız kazanmış, şizofreni etyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen bazal gangliyon yapılarındaki değişiklikleri ortaya koymak amaçlı yapılan yMRG çalışmaları şizofrenide beyin plastisitesinin görüldüğüne dair önemli kanıtlar sunmuştur (Brandt ve Bonelli 2008).

Şizofreni hastalarında bazal gagliyayı inceleyen yMRG çalışmaları ilk epizod şizofreni hastalarında azalmış kaudat hacimlerini ortaya koymakla beraber (Lang ve ark. 2001, Corson ve ark. 1999, Keshaven ve ark. 1998, Chakos ve ark. 1994, DeLisi ve ark. 1991) bu durum hastalığın patogeneziyle ilişkili sürece bağlanmaktadır. Glutamaterjik kortikostriatal nöronlardaki azalmış aktivitenin, striatum üzerindeki trofik etkiyi

ortadan kaldırarak striatal hacmin azalmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Gangadhar ve ark. 2004, Vita ve ark. 1995, Szechtman ve ark.1988).

İlk epizod şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmaların aksine, kronik şizofreni hastalarıyla yapılan kesitsel çalışmalar, kaudat çekirdek hacimlerindeki büyümeyi ortaya koymaktadır (Breier ve ark. 1992, Elkashef ve ark. 1994, Hokama ve ark. 1995, Staal ve ark. 2000, Shenton ve ark. 2001). Mamah ve ark. 2007 yılında 54 hasta (tipik ve atipik antipsikotik tedavisi gören) ve 70 kontrol ile yaptıkları çalışmalarında; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda kaudat hacimlerinin daha büyük olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı şekilde tipik veya atipik antipsikotik tedavisi gören 16 hasta ve 32 kontrol ile yapılan başka bir kesitsel çalışmada; hasta grubunda daha büyük kaudat hacimleri saptanmıştır (Staal 2000). Frazier ve ark. 1996 yılında antipsikotik tedavisi gören 21 hasta ve 33 kontrol alarak yaptıkları çalışmalarında; benzer şekilde hasta grubunda daha büyük kaudat çekirdek hacimlerini gözlemlemişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada; hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ ve sol kaudat çekirdek hacminde artış gözlenirken, bu durum sol kaudat çekirdek hacmi açısından anlamlı bulunmuştur ( $p=0.049$ ). Yapılan çalışmaların bir kısmında ise kaudat çekirdek hacminde hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır (Zhou 2003, Buchsbaum 2002, Gur 1998, Flaum 1995, Rossi 1994). Araştırmaların sonuçları ile ilgili bu çelişkinin olası nedenleri olarak; farklı çalışmalarda hastalığın farklı evrelerindeki hastaların yer alması, ilaç tedavilerin çeşitliliği, yaş ve cinsiyet dağılımının farklı olması, kaudat hacim ölçümlerinde kullanılan yöntemlerin farklılığı sayılabilir. Çalışmamıza ait sonuçlar, literatürde daha çok kabul gören tedavi altındaki şizofreni hastalarında kaudat çekirdek hacminin büyüdüğü sonucuyla uyumludur.

### **6.3. Klozapin ve Kaudat Çekirdek Hacmi**

Yapılan bir çok kesitsel çalışma, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında şizofrenide bazal gangliyon yapılarındaki hacim artışını ortaya koymakla beraber (Breier ve ark. 1992, Hokama ve ark. 1995, Jernigan ve ark. 1991, Swayze ve ark. 1992) sonraki dönemlerde yapılan uzunlamasına çalışmalar bazal gangliyon hacmindeki bu artışın

tipik antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Chakos ve ark. 1994, Gur ve ark. 1998, Keshaven ve ark. 1994). Bu ilaçların D2 reseptörlerine yüksek afinite göstermeleri ve D2 reseptörlerinin bazal gangliyon yapılarında yüksek konsantrasyonda bulunması bu durumu açıklamaktadır. Striatal aktivasyon, nöronal hipertrofi ve sinaptik adaptasyon üzerinde en çok durulan mekanizmalar olmuştur (Lieberman JA ve ark. 1997, Benes FM ve ark. 1985). Bunlara ilaveten klozapinin, tipik antipsikotiklere bağlı bazal gangliyon hacimlerindeki değişimi geri çevirebileceği, bu ilacın farmakolojik özellikleri ve kısmi olarak D2 reseptörlerine zayıf afinite göstermesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (Chakos ve ark. 1995, Frazier ve ark. 1996, Gunduz ve ark. 1998). Chakos ve ark. 1994 yılında yaptıkları bir izlem çalışmasında; ilk epizod şizofreni hastalarına tipik antipsikotik tedavisi verildiğinde kaudat çekirdekte % 5.7 hacim artışı olduğunu göstermişler, tipik antipsikotik tedavisi gören hastaların ilaçları klozapin ile değiştirildiğinde kaudat hacmindeki büyümenin geriye döndüğünü göstermişlerdir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda tipik antipsikotiklere bağlı gelişen kaudat hipertrofisinin klozapin ile geriye döndüğü (Chakos ve ark. 1995, Frazier ve ark. 1996, Corson ve ark. 1999b, Scheepers ve ark. 2001) ve ya hacim artışı indüklemediği gösterilmiştir (Gur ve ark. 1998).

Çalışmamıza alınan 27 hastanın 8'i klozapin tedavisi görmekteydi. Cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmazken, klozapin kullanan hastaların kullanmayan hastalara oranla daha genç oldukları görüldü ( $p= 0.003$ ). Hastalığın başlangıç yaşının klozapin kullanan grupta anlamlı düzeyde daha düşük olması; erken başlangıç yaşının şizofreni açısından kötü prognostik faktör olması düşünüldüğünde beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıktı. Klozapin kullanan hastaların, kullanmayan hastalara oranla sağ ve sol kaudat hacmi daha düşük saptanırken, bu fark sol kaudat hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda da görüldüğü gibi klozapin tedavisi gören şizofreni hastalarının kaudat hacimleri, klozapin tedavisi görmeyen hastalara göre daha düşük olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum literatür ile tutarlılık göstermektedir. Klozapin göreceli olarak dopamin reseptörlerine daha zayıf bağlanarak striatal, sinaptik ve hücresel yapıların aktivasyon ve hipertrofisine yol açmayarak bu duruma neden oluyor olabilir. Aynı zamanda klozapin dışındaki diğer atipik antipsikotik ilaçların kaudat hacmindeki

büyümeye engel olamamaları ya da büyümeyi tersine çeviremediklerinin gösterilmesi klozapinin ayrı bir öneme sahip olması gerektiğini düşündürmektedir. Klozapin dışındaki atipik antipsikotik ilaçlar D2 reseptörlerine relatif olarak daha yüksek afinite gösteriyor olabilirler (Nyberg ve ark. 1999). Nitekim yapılan çalışmalar antipsikotik tedavisi sonrası bazal gangliyondaki genişlemenin D2 reseptör yoğunluğuyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Andersson ve ark. 2002).

Şizofreni hastalarında yapılan izlem çalışmaları; ilk epizod şizofreni hastalarının kaudat hacimlerinde artışın gösterilmesi için 12 haftanın üzerinde bir süreye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Chakos ve ark. 1995, Corson ve ark. 1999a, Dazzan ve ark.2004, Lang ve ark. 2001-2004, DeLisi ve ark. 1994-1991, Gur ve ark. 1998). Az sayıda araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda daha kısa sürede kaudat hacmindeki değişiklikler gösterilebilmiştir (Massana ve ark. 2005, Tauscher-Wisniewski ve ark. 2005). Çalışmalar çelişkili olmakla beraber 12 haftalık bir süre, antipsikotik ilacın çekirdek üzerindeki etkisini gösterebilmesi açısından yeterli gibi görünmektedir. Çalışmamıza alınan hastaların tümü mevcut tedavilerine en az 3 ay süreyle devam etmekte olan hastalardı. Bu nedenle çalışmamızda hastalık süresinin kaudat hacmi ile korelasyon göstermemesi olağan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda da hastalık süresi ile kaudat hacmi arasında bir ilişki gösterilememiş olmakla beraber hastalık başlangıcında henüz tedavi almamış hastalarda kaudat hacminin küçük saptanması, hastalığın nörogelişimsel doğası ile açıklanmaya çalışılmıştır (Nasrallah HA 1997). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşı ile kaudat hacimler arasında bir korelasyon gösterilememiştir (McClure RK ve ark. 2006). Bizim çalışmamızda da durum böyledir. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, 12 haftalık tipik veya atipik antipsikotik tedavisini takiben kortikal gri madde, beyaz madde ve serebrospinal sıvı hacminde değişiklikler meydana gelmektedir (DeLisi ve ark. 1988, Gur ve ark. 1998, Matholon ve ark. 2001, Molina ve ark. 2005) Yapılan çalışmalarda sonuçlar tutarsızlık göstermektedir (Chakos ve ark. 1994, Keshavan ve ark. 1994, Presler ve ark. 2005). Dolayısıyla hastalık sürecindeki bir çok faktör; yaş, cinsiyet, kullanılan antipsikotik tedavi, hastalık şiddeti ve tedaviye verilen yanıt TBH'ne etkili olabilmekle beraber yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında gri cevher kaybının progresif olduğunu

göstermektedir (Neeltje ve ark 2008). Çalışmamızda da hastalık süresi ile TBH arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca sağlıklı bireylerde eğitim süresinin hipokampüste büyümeye yol açtığı gösterilse de (Gonul ve ark. 2009) şizofreni hastalarında eğitim süresinin beyinde ne gibi değişimlere yol açtığı henüz net değildir. Her ne kadar çalışmamızda hasta grubunda eğitim süresi ile TBH arasında pozitif korelasyon saptansa da bu konu tartışmaya açıktır.

Şizofreni hastalarının yer aldığı bir çalışmada; tipik antipsikotik tedavisi gören hasta grubunda, doz yükseldikçe kaudat ve talamik çekirdeklerde bilateral hacim artışı gösterilmiştir. Gur ve ark. 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında tutarlı bir şekilde pozitif ve negatif semptom şiddeti ile subkortikal hacimler arasında pozitif korelasyonu ortaya koymuşlardır. Daha sonra yapılan çalışmalar, semptom şiddetinin artmasıyla beraber kullanılan antipsikotik dozunun artığını, işgal edilen dopamin reseptörlerinin adaptif up-regülasyona uğradığını ve hipertrofinin bu şekilde geliştiğini göstermişlerdir (Lieberman JA ve ark. 1997, Benes FM ve ark. 1985, Chakos MH ve ark. 1994). Tüm bu çalışmalar eşliğinde, hem medikasyonun hem de hastalık şiddetinin bazal gangliyon hacimlerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda, hasta grubunda antipsikotik eşdeğer dozları ile sağ kaudat hacmi, sol kaudat hacmi ve TBH arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, PNSÖ ve alt ölçek puanları ile de anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu ilişki yapılan bazı çalışmalarda da ortaya konulamamıştır (Glenthøj A ve ark. 2006). Yöntemsel farklılıklar beki de bu duruma neden olabilmektedir.

Klozapin kullanan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; sağ – sol kaudat hacmi ve TBH, hasta grubunda daha düşük saptanmakla birlikte bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Görülmektedir ki; klozapin tedavisi gören hastalarda kaudat çekirdek hacimlerinde artış olmamaktadır. Şizofreni hastalarında TBH'nin küçüldüğü zaten bilinmektedir.

Klozapin kullanmayan hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eğitim süresinin hasta grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ( $p=0.010$ ). Bu durum literatür ile uyumlu bulundu (Sigmundsson 2001, Davatzikos 2004,

Hulshoff Pol 2004). Klozapin kullanmayan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ – sol kaudat hacmi ve TBH; hasta grubunda daha yüksek saptanırken, bu farklılık sadece sol kaudat hacmi için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ). Bu sonuç klozapin tedavisi dışındaki antipsikotik ilaçların kaudat çekirdek hacminde artışa yol açtığını göstermekle beraber yapılan çalışmalarla tutarlılık göstermekteydi (Lang ve ark. 2001, Tauscher-Wisniewski ve ark. 2002, Heitmiller ve ark. 2004).

#### **6.4. Kaudat Çekirdeğin Şekil ve Konformasyon Analizi**

Bazal Gangliya, serebrum içerisinde yerleşmiş olan derin çekirdeklerin bir araya gelmesiyle oluşmuş bir yapıdır. Bu çekirdekler; kaudat, putamen ve akumbens çekirdek (3'ü striatum olarak isimlendirilir) ile globus pallidus, subtalamik çekirdek ve substansiya nigra'dan oluşmaktadır. Bu çekirdekler yoğun kortikal bağlantılar içermekle beraber, bazal gangliyonun hem motor hem de kognitif fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir (Parent ve Hazrati, 1995; DeLong, 2000). Aynı zamanda bazal gangliyonun davranışsal sendromlarla da ilişkisi giderek önem kazanmaktadır (Levy ve ark. 1997; Mendez ve ark. 1989) ki bazal gangliya ilişkili hareket bozukluklarında, emosyonel ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülmektedir (Zgaljardic ve ark. 2003; Joel. 2001).

Bazal gangliyonlarla yapılan hacim çalışmalarının yanı sıra, şizofrenide bazal gangliyonların ve patogeneizde en önemli rolü oynadığı düşünülen 'kaudat çekirdeğin' şekil ya da konformasyon analizinin yapıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Şekil analizleri ile bölgesel hacimlerdeki lokalize değişiklikleri yansıtan, bir yapının şeklindeki ufak veya hemen göze çarpmayan anormallikler gösterilebilir. Aynı zamanda bir yapının şekil değişikliğinin karşılaştırılması ile hacim değişikliğinin karşılaştırılmasına oranla daha iyi bir şekilde normal ve patolojik süreçlerin ayrımı yapılabilir. Çalışmamızda ilk kez ITK-SNAP programı ile kaudat çekirdeğin şekil ve konformasyon analizi yapılmış, şizofreni hastaları ile sağlıklı gönüllülerin kaudat çekirdekleri şekilleri itibari ile karşılaştırılmıştır. Eş değer ilaç dozları, PNSÖ ve alt ölçek puanları ile kaudat çekirdek arasında korelasyon analizleri de yapılmıştır.

Kaudat çekirdekdeki yapısal farklılıkların; kaudat çekirdek üzerindeki bölgesel hacim değişikliklerinin, çekirdek yüzeyinde görülen düzensiz değişimlere yol açmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Kaudat çekirdekdeki şekil değişikliklerinin nöron kaybına bağlı olmadığı düşünülmekle beraber, çekirdekdeki bölgesel değişimlerin daha çok nöronların pozisyonel ve işlem süreçlerindeki farklılaşmalarına bağlı olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır (Mamah ve ark. 2007). Şizofrenide hiperaktif subkortikal dopaminin antipsikotik tedavisine bağlı geliştiği düşünülmektedir ve striatal D2 hiperfonksiyonu, hücresel düzeyde fizyolojiyi değiştirmekte ve striatal metabolizmayı da arttırmaktadır (Bamfordve ark. 2004, Surmeier ve ark. 2007) Dopamin sinyalizasyonunu ve nöronal metabolizma değişimleri çekirdek yapısını değiştirmekte, striatal hacimde artışa yol açmaktadır (Shenton ve ark. 2001).

Şekil analizi yapıldığında; hasta grubunda kaudat çekirdeklerin baş kısmının dorsomedial ve ventral bölgesinde anlamlı büyüme saptanırken, sağ kaudat çekirdeğin kuyruk kısmının dorsomedialinde anlamlı büyüme, dorsolateralinde küçülme izlenmiştir. Hasta grubunda, sol kaudat çekirdek kuyruk kısmının dorsal yüzünde küçülmenin olduğu küçük bir alan gözlenmiştir. Görüldüğü gibi yapısal değişiklikler özellikle, çekirdeğin baş ve kuyruk kısımlarında dikkati çekmektedir. Çekirdeğin baş kısmı önem arzeden bir bölge olmakla beraber, prefrontal ve limbik korteks ile arasında resiprokal bağlantıların olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (Parent ve Hazrati, 1995; Lehericy ve ark. 2004; DeLong, 2000). Bu yollar yüksek kortikal işlevler ile ilişkili gibi görünmektedir ve şizofreni patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan anatomik çalışmalar, dorsal striatum'dan (kaudat başı) prefrontal kortekse uzanan 2 ana yolağın olduğunu ortaya koymaktadır. Fokal-sınırlı projeksiyonlar ve diffüz-yaygın projeksiyonlar (Eblen ve Graybiel, 1995). Prefrontal korteks ile olan bu bağlantılar sayesinde striatum; motor kontrol ve motor öğrenmenin modülasyonunda çok önemli bir rol oynamakla beraber, kompleks davranışların düzenlenmesinde, yürütücü işlevlerde ve karar vermede etkin bir görev yapmaktadır. Şizofrenide ise bu süreçlerin bozulduğu düşünülmektedir (Graybiel, 2008). Tüm bu bulgular eşliğinde çalışmamızda gözlemlediğimiz yapısal değişikliklerin, çekirdeğin baş kısmında görülmesi şaşırtıcı bir durum değildir.

Yapılan alışmalar, kaudat çekirdekdeki nörotransmitter reseptörlerinin, çekirdeğin farklı bölgelerine değişik yoğunlukta dağıldığını göstermektedir. Çekirdeğin ventral yüzünde D1 reseptör yoğunluğu fazla iken, D2-3 reseptörleri yoğun olarak dorso-posteriorda yerleşmiştir (Rosa-Neto ve ark. 2004, Hall ve ark. 1994). Bu yüzden antipsikotik ilaçların, D2-3 reseptör blokajı yapmaları çekirdeğin dorso-posterior bölgelerine fazlasıyla etki edebileceklerini düşündürmektedir ki çalışmamızda da; bu bölgelerde şekil değişiklikleri sık olarak görülebilmektedir.

Kaudat çekirdeğin kuyruk kısmının nöroanatomi ve nörofizyolojisi hakkında bilinenler çok kısıtlı düzeydedir. Çalışmamızda saptadığımız kuyruk kısmında meydana gelen yapısal değişiklikler belki de, hastalığa bağlı talamik çekirdeklere meydana gelen yapısal değişikliklerin bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır (Csernansky ve ark. 2004). Kısıtlı bilgi düzeyimize rağmen, Mamah ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında da aynı bölgede yapısal farklılıkların bulunması, bu bölgenin de patogeneizde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Özetle kaudat çekirdeğin şizofreni patogenezindeki rolüyle ilişkili bildiklerimiz halen çok sınırlı düzeydedir. En çok üzerinde çalışılan ve bilinen alanlar kaudat baş kısmı (striatal asosiyasyon alanı), kaudatın dorso-posterior yüzü ve ventral yüzüdür. Şekil analizi sonucunda yapısal değişikliğin olduğu bölgeler baş, dorso-posterior ve kuyruk kısmında bulunmuştur. Mamah D ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında hasta grubunda kaudat çekirdeğin baş ve kuyruk kısmında küçülme saptamışlardır. Her ne kadar çalışmamızda farklı sonuç bulduysak da, çekirdekdeki yapısal değişikliklerin olduğu yerler benzer görünmektedir. alışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, tedavi çeşitliliği, hastalığın klinik alttıpleri veya tam olarak aydınlatılamayan patofizyolojisi bu duruma neden olmuş olabilir.

Aynı zamanda çalışmamızda; antipsikotik eşdeğerdozu ile kaudat çekirdek yapısının korelasyonuna bakıldığında, çekirdeğin baş ve gövde kısmında, yapısal değişikliklerin olduğu alanlar izlenmiştir. Reseptör dağılımının dorso-posterior alanda yoğunlaşmış olması, reseptör sayısında değişme, nöronların dizilim ve işlevlerindeki farklılıklar bu duruma neden olmuş olabilir. Aynı şekilde PNSÖ, PSAÖ ve NSAÖ puanları ile çekirdeğin baş ve kuyruk kısmının dorsali değişimin en çok görüldüğü bölgeler olarak

karşımıza çıkmakla beraber, psikopatoloji şiddetiyle ilişkili olarak bu bölgelerin nöronal ya da reseptör düzeyinde ayrı bir önemi olabilir. Aynı şekilde PNSÖ ve alt ölçeklerinin, şizofrenide kaudat çekirdekteki yapısal değişiklikleri yansıtacak şekilde düzenlenmemiş olabileceği de unutulmamalıdır. Alınan hasta grubunun küçük olması da ölçek puanları ile çekirdekteki yapısal değişikliklerin ilişkisini zayıflatmış olabilir.

## 6.5. Sonuç ve Öneriler

Psikiyatrik bir hastalıkta beyinin bir bölgesinde değişiklik olduğunun belirlenmesi, hastalıkla nedensellik ilişkisi kurulması, bilim dünyası açısından oldukça önemlidir. Ancak hem hastalığa neden olan faktörler, hem klinik görünümler hem de tedavi yanıtı açısından oldukça heterojen bir hastalık olan şizofrenide kaudat çekirdekteki hacim değişikliğini ve çekirdekte meydana gelen yapısal değişiklikleri teorik ve metodolojik güçlüklerle beraber değerlendirmek gerekmektedir.

Kaudat çekirdekle ilgili yapılan hacim çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Yapılan çalışmalar ilaca duyarlı şizofreni hastalarında kaudat çekirdekteki hacim azalmasını ortaya koyarken, kronik ve tedavi altındaki şizofreni hastalarında kaudat çekirdek hacminde artış göstermiştir. İlaça duyarlı hastalarda yapılan çalışma bulguları hastalığın patogeneziyle ilişkili sürece bağlanmış, tedavi altındaki şizofreni hastalarındaki kaudat çekirdek büyümesi ise tipik antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (Chakos ve ark. 1994, Gur ve ark. 1998, Keshaven ve ark. 1994). Klozapinin, tipik antipsikotiklere bağlı bazal gangliyon hacimlerindeki değişimi geri çevirebileceği, klozapin kullanan hastalarda kaudat çekirdek hacminde artışın olmadığı gösterilmiş ve ilacın farmakolojik özellikleri ile aynı zamanda kısmi olarak D2 reseptörlerine zayıf afinite göstermesiyle ilişkili olarak bu sonucun ortaya çıktığı düşünülmüştür. Son yıllarda hacim çalışmalarının şizofreni patogeneziyi açıklamakta yetersiz kaldığı düşünülerek, kaudat çekirdeğin şekil ve konformasyon analizleri yapılmaya başlanmıştır. Bu konuyla ilgili literatürde tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada şizofreni hastalarında kaudat çekirdeğin baş ve kuyruk kısımlarında yapısal bir takım değişiklikler gösterilmekle beraber, bazal gangliyon yapılarındaki bu

bölgesel değişimlerin daha çok; nöronların pozisyonel ve işlem süreçlerindeki farklılaşmalarına bağlı olarak ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Metodolojik olarak bakıldığında; kullanılan beyin görüntüleme yönteminin çözünürlüğü, elle çizim yapan kişinin tecrübesi, otomatik çizimlerde kullanılan beyin atlasının ve tekniğinin duyarlılığı bu alandaki çalışmaların kısıtlılıklarıdır. Şizofreni tanısı altında toplanan hasta grubunun başlangıç yaşı, genetik özellikleri ve şizofreninin klinik özellikleri göz önüne alındığında şizofreni tanısının heterojen bir hasta kitlesini kapsadığı ortadadır. Bu nedenle de beyin görüntüleme çalışmalarına alınan küçük örneklem gruplarının heterojen şizofreni hastaları örneklemini tam olarak yansıtamıyor olabileceği öne sürülebilir.

Biz de bu çalışmamızda; literatürle uyumlu bir şekilde tedavi altındaki şizofreni hastalarında artmış kaudat hacimlerini ortaya koyarken, klozapin kullanan hasta grubunda bu büyümenin olmadığını gözlemledik. Aynı zamanda şizofreni hastalarında kaudat çekirdeğin baş ve kuyruk kısımlarındaki yapısal bir takım değişiklikleri ortaya koyarken, hastalık özelliği ile bir takım yapısal değişiklikler arasındaki ilişkiyi gösterdik.

Görülmektedir ki; kaudat çekirdeğin şekil ve konformasyon analizlerinin yapılacağı çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Daha homojen gruplar eşliğinde, ilk epizod hastalar alınarak yapılacak olan izlem çalışmaları, kaudat çekirdek ve şizofreni ilişkisine ışık tutacak çalışmalar olarak görülmektedir.

#### **6.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Örnekleminizde hasta ve kontrol grubu arasında toplam eğitim süresi açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollere ait eğitim süresinin hastalarla eşleştirilmemiş olması çalışmamızın bir eksikliği gibi görünse de, eğitim süresinin özellikle hipokampustaki gri madde hacmini etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle, kontrol grubu ve hastaların eğitim düzeylerinin eşleştirilmeden seçilmiş olmasının bir eksiklik olarak kabul edilmesi doğru olmayacaktır.

Çalışmamızın verileri ancak kesitsel bir değerlendirmeye izin vermiştir. İlaç etkisinin kaudat çekirdek üzerine etkisi, hastaların değerlendirildiği andaki kullanmakta oldukları antipsikotik ilacın türüne göre yapılmış olup, hastaların önceden kullanmış oldukları antipsikotik ilaçların çekirdek üzerine etkisi dışlanamamaktadır. Aynı zamanda klozapin kullanan hasta grubunun küçük olması da çalışmanın istatistiksel gücünü zayıflatmış olabilir.

Hayatlarının herhangi bir döneminde alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığının bazal gangliyon yapılarını etkileyebileceği düşünülerek hem hasta hem de kontrol grubunda bu tanılar dışlama kriteri olarak yer almıştır. 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.

### **6.7. Çalışmanın Güçlü Yanları**

Bu çalışma, hacim çalışmalarından farklı olarak, kaudat çekirdeğin şekil ve konformasyon analizinin yapıldığı ve çekirdekteki yapısal değişikliklerin gösterildiği önemli bir çalışmadır.

Çalışmamızda ITK-SNAP programı kullanılarak manuel segmentasyon tekniği ile kaudat çekirdeğin sınırları çok düzgün bir şekilde çizilerek ölçümlerin yapılması sağlanmıştır. Kaudat çekirdeğin şekil analizinin yapıldığı 2. çalışma olup, ilaç etkisinin çekirdek üzerindeki etkisinin araştırıldığı tek çalışmadır.

### **6.8. Varsayımın Değerlendirilmesi**

Şizofreni hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kaudat çekirdeğin belirli alanlarında yapısal değişiklikler saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

- Aldridge JW, Berridge KC (1998) Coding of serial order by neostriatal neurons: a 'natural action' approach to movement sequence. *J. Neurosci.* 18: 2777-2787.
- Andersson C ve ark (2002) Striatal volume changes in the rat following long-term administration of typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 27(2):143-51.
- Andreasen NC ve ark. (1994) Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266: 294-298.
- Andreasen NC ve ark. (2009) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67: 255-262.
- Bamford, N.S ve ark (2004). Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42, 653–663.
- Barta PE ve ark (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 147(11):1457-62.
- Battig, K., Rosvold, H.E., and Mishkin, M. (1960). Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on delayed response and alternation in monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 53, 400–404.
- Bhatia KP, Marsden CD (1994) The behavioural and motor consequences of local lesions of the basal ganglia in man. *Brain:* 117: 859-876.
- Benes FM ve ark (1985) The effects of haloperidol on synaptic patterns in the rat striatum. *Brain Res.* 11;329(1-2):265-73.
- Boos H, Aleman A, Cahn W ve ark. (2006) Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res,* 81:41.
- Braff DL (1993) Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19: 233-259.
- Brandt GN, Bonelli RM (2008) Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wien Med Wochenschr.* 158/3-4: 84-90
- Breier A ve ark. (1992) Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 49: 921-926.

- Brozoski, T.J ve ark (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, 929–932.
- Buchsbaum MS ve ark (2002) Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia subgroup differences in cerebral metabolic rate. *Schizophr Res.* 1;55(1-2):25-40.
- Buchsbaum MS ve ark. (2003) Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 64: 53-62.
- Carbon M ve ark. (2004) Caudate Nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage* 21: 1497-1507.
- Carlsson A (1977) Does dopamine play a role in schizophrenia? *Psychol Med*, 7: 583-597.
- Carlsson A (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1: 179-186.
- Carlsson M, Carlsson A (1990) Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson’s disease. *Trends Neurosci* 13: 272-276.
- Chakos MH ve ark. (1994) Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 151: 1430-1436.
- Chakos MH ve ark. (1995) Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 345 (8947): 456-457.
- Chorover, S.L. and Gross, C.G. (1963). Caudate nucleus lesions: Behavioral effects in the rat. *Science* 141, 826–827.
- Chudasama, Y. and Robbins, T.W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol. Psychol.* 73, 19–38.
- Cirillo, M.A. and Seidman, L.J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol. Rev.* 13, 43–77.
- Clark DL, Boutros NN, Mendez MF (2010) Basal Ganglia. *The Brain and Behavior, An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*, 3.baskı, Clark DL, Boutros NN, Mendez MF (ed), New York, s. 122-139.

- Corson PW ve ark. (1999) Caudate size in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients measured using an artificial neural network. *Biol Psychiatry*. 1;46(5):712-20.
- Corson PW ve ark. (1999b) Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 156: 1200-1204.
- Csernansky JG ve ark. (2004) Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161(5):896-902.
- Davatzikos C (2004) Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*, 23:17-20.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G ve ark. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization, *Am J Psychiatry*, 148: 1474-1486.
- Dazzan P, Murray RM (1999) Schizophrenia is (not simply) a neurodevelopmental disorder. *Epidemiol Psichiatr Soc* 8: 235-241)
- Dazzan P ve ark (2004) The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain*. 127(Pt 1):143-53.
- DeLisi LE, Dauphinais ID, Gershon ES. (1988) Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. *Schizophr Bull.*;14(2):185-91.
- DeLisi LE ve ark. (1991) Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive? *Schizophr Res* 5: 206-208.
- DeLisi LE ve ark (1994) Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophr Res*. 12(1):19-28.
- DeLisi LE ve ark. (1997) Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 74:129-140.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM ve ark. (2004) Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 130: 57-70.
- DeLisi LE (2008) The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34: 312-321.

- DeLong MR. (2000) Functional and pathophysiological models of the basal ganglia: therapeutic implications. *Rinsho Shinkeigaku*.40(12):1184.
- Early TS ve ark (1989) Hyperactivity of the left striato-pallidal projection. Part I: Lower level theory. *Psychiatr Dev*. 7(2):85-108. Review.
- Eblen, F., and Graybiel, A.M. (1995). Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *J. Neurosci*. 15, 5999–6013.
- Elkashef AM ve ark. (1994) Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. *Am J Psychiatry* 151: 752-755.
- Ertuğrul A (2008) Davranışın Nörobiyolojik Temelleri. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 11.baskı, 1. Cilt. Öztürk MO, Uluşahin A (ed). Ankara, s.27-51.
- Ertuğrul A (2010) Şizofreninin Nörobiyolojisi. *Temel Psikofarmakoloji*. 1.baskı. Yüksel N (ed). Ankara, s.354
- Flaum M ve ark. (1995) Effects of diagnosis, laterality and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 704-714.
- Frazier JA ve ark. (1996) Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 53: 617-624.
- Gangadhar BN ve ark. (2004) Basal ganglia high-energy phosphate metabolism in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopic study. *Am J Psychiatry* 161:1304-1306.
- Glenthoj B ve ark. (1993) Electrical sensitization of the mesolimbic dopaminergic system in rats: a pathogenetic model for schizophrenia. *Brain Research* 619: 39-54.
- Glenthoj BY (1995) The brain dopaminergic system: Pharmacological, behavioural and electrophysiological studies. *Dan Med Bull* 42: 1-21.
- Glenthoj A ve ark (2006). Altered asymmetry of caudate nucleus in drug-naive first-episode schizophrenic patients. Posterpraesentation: Scandinavian College of NeuroPsychopharmacology / SCNP 47th Annual Meeting 3-6 May
- Goldman-Rakic, P.S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 6, 348–357.
- Grace AA (1991) Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41: 1-24.

- Graybiel, A.M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 359–387
- Gunduz H ve ark (1998): First line clozapine effects on basal ganglia volumes (abstract). *Schizophr Res* 29:80
- Gunduz H ve ark. (2002) Basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia and healthy comparison subjects. *Biol Psychiatry* 51: 801-808.
- Gur RE ve ark. (1998) Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1711-1777.
- Hall H ve ark (1994) Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology.* 11(4):245-56.
- Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC (2004) Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophrenia Res* 66: 137-142.
- Hemmingsen R, Glenthøj B, Rubin P (1995) Malattunement of the cortical network in schizophrenia: Association of psychopathology and neurobiology. In: Fog R, Gerlach J, Hemmingsen R (eds) *Symposium 38. Alfred Benzon Symposium Series: Schizophrenia*, Munksgaard, Copenhagen, pp 60-70.
- Hokama H ve ark. (1995) Caudate, putamen and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res* 61: 209-229.
- Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III- The final common pathway. *Schizophr Bull*, 35: 549-562.
- Hulshoff Pol HE ve ark. (2004) Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage*, 21:27-35.
- Iosifescu DV ve ark. (1997) An automated registration algorithm for measuring MRI subcortical brain structures. *Neuroimage* 6: 13-25.
- Javitt DC, Laruelle M (2006) Neurochemical theories. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (Ed) *Textbook of Schizophrenia*, The American Psychiatric Publishing, s. 85-116.
- Jernigan TL ve ark (1991) Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 48(10):881-90.

- Job DE, Whalley HJ, McConnell S ve ark. (2003) Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res*, 64:1-13.
- Joel D. (2001) Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord*. 16(3):407-23. Review.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 13-23.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276.
- Kegeles, L.S ve ark. (2006). Schizophrenia is associated with increased synaptic dopamine in associative rather than limbic regions of the striatum: implications for mechanisms of action of antipsychotic drugs. *J. Nucl. Med.* 47, 139P.
- Keshavan MS ve ark. (1994) Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet* 344(8934): 1434.
- Keshavan MS ve ark. (1998) Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 155: 774-778.
- Keshaven MS, Tandon R, Boutros NN ve ark. (2008). Schizophrenia, 'just the facts': What we know in 2008 Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res*, 106: 89-107.
- Kleist K (1960) Schizophrenic symptoms and cerebral pathology. *J Ment Sci*. 106:246-55.
- Kopell BH, Greenberg BD (2008) Anatomy and physiology of basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev*, 32: 408-22.
- Kostakoğlu AE ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14: 23-32.
- Lang DJ ve ark. (2001) An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *Am J Psychiatry* 158: 625-631.
- Lang DJ ve ark. (2004) Reduced basal ganglia volumes after switching to olanzapine in chronically treated patient with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161: 1829-1836.
- Lawrie SM ve ark. (1999) Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353(9146): 30-33.

- Lehéricy S ve ark (2004) Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol.* 55(4):522-9.
- Levy R ve ark (1997) Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci.* 15;17(10):3870-82.
- Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. (1997) Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 17(4):205-29. Review.
- Lieberman J ve ark. (2001) Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49:487-499.
- Mamah D ve ark. (2007) Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res* 89: 59-71.
- Manoach DS ve ark (2000) Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry.* 15;48(2):99-109.
- Massana G ve ark (2005) Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 25(2):111-7.
- Mathalon DH ve ark (2001) Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 58(2):148-57.
- McClure RK ve ark (2006) Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res.* 1;148(2-3):121-32.
- Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. (1989) Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology.* 39(3):349-54.
- Menon V ve ark (2001) Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 158(4):646-9.
- Mion CC ve ark. (1991) MRI abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 40: 157-166.
- Molina V ve ark (2005) Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1;80(1):61-71.

- Nakamura T ve ark. (2001) Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* 12: 42-60.
- Nasrallah H ve ark. (1993) Increased caudate volume in schizophrenia: A controlled MRI study. *Schizophr Res* 9: 204.
- Nasrallah HA (1997) Neurodevelopmental models of affective disorders, in *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Edited by Keshavan MS, Murray RM. London , Cambridge University Pres, 199-206
- Neeltje EM. Van Haren ve ark (2008) Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: Evidence of maturational abnormalities in early adulthood original research article. *Biological Psychiatry* 63(1):106-113.
- Nyberg S ve ark (1999) Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 156(6):869-75.
- Pantelis C, Yucel M, Wood SJ ve ark. (2005) Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31:672-696.
- Parent A, Hazrati LN. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 20(1):91-127. Review.
- Pressler M ve ark (2005) Insular cortex abnormalities in schizophrenia: Relationship to symptoms and typical neuroleptic exposure. *Biol Psychiatry.* 15;57(4):394-8.
- Robbins TW. (1990) The case of frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 16(3):391-402. Review.
- Rosa-Neto P, Doudet DJ, Cumming P. (2004) Gradients of dopamine D1- and D2/3-binding sites in the basal ganglia of pig and monkey measured by PET. *Neuroimage.* 22(3):1076-83.
- Rossi A ve ark. (1994) Magnetic resonance imaging findings of amigdala-anteior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 52: 43-53.
- Scheepers FE ve ark. (2001) The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 24: 47-54.

- Shenton ME ve ark (1992) Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med.* 27;327(9):604-12.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M ve ark. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49:1-52.
- Shihabuddin L ve ark. (1998) Dorsal striatal size, shape and metabolic rate in never-medicated and previously medicated schizophrenics performing a verbal learning task. *Arch Gen Psychiatry* 55: 235-243.
- Sigmundsson T ve ark. (2001) Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 158: 234-43
- Simpson EH ve ark. 2010. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron.* 11;65(5):585-96
- Staal WG ve ark. (2000) Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 157: 416-421.
- Steen RG, Mull C, McClure R ve ark. (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 188: 510-518.
- Stratta P ve ark. (1997) Association between striatal reduction and poor Wisconsin card sorting test performance in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 42: 816-820.
- Surmeier, D.J ve ark (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 30, 228–235.
- Swayze VW ve ark. (1992) Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31: 221-240.
- Swerdlow NR, Geyer MA. (1998) Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 24(2):285-301. Review.
- Szechtman H ve ark. (1988) Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45: 523-532.

- Takahata R, Moghaddam B (2000) Target specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Neurochem*, 75: 1775-1778.
- Tauscher-Wisniewski S ve ark. (2002) Caudate volume changes in first episode psychosis paralel the effects of normal aging: a 5 year follow-up study. *Schizophr Res* 58: 185-188.
- Tauscher-Wisniewski S ve ark. (2005) Volumetric MRI measurement of caudate nuclei in antipsychotic-naive patients suffering from a first episode of psychosis. *J Psychiatr Res* 39: 365-370.
- Vita A ve ark. (1995) High resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152: 876-882.
- Vita A, De Peri L, Silenzi C ve ark. (2006) Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82: 75-88.
- Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 660-669.
- Weiss F, Paulus MP, Lorang MT, Koob GF (1992) Increases in extracellular dopamine in the nucleus accumbens by cocaine are inversely related to basal levels: effects of acute and repeated administration. *J Neurosci* 12: 4372-4380.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR ve ark. (2000) Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157: 16-25
- Zgaljardic DJ ve ark (2003) A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol*. 16(4):193-210. Review.
- Zhou SY ve ark. (2003) Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54: 427-436.

## EKLER

### EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

#### **ŞİZOFRENİ HASTALARININ KAUDAT ÇEKİRDEK HACİMLERİNİN YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İLE ÜÇ BOYUTLU DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (VAKA GRUBU)**

Şizofreni hastalığı yaşamboyu kişilerin yaklaşık % 1'ini etkileyen, önemli bir rahatsızlıktır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda şizofreniye neyin yol açtığı tam olarak saptanamamıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının bazı beyin yapılarında değişikliklerinin olabildiği görülmüştür. Biz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dallarında çalışan doktorlar olarak beyin yapılarındaki olası değişiklikleri araştırıyoruz. Amacımız şizofreni hastalarının beyin yapılarındaki olası değişikliklerin saptanarak şizofreni tanı ve tedavisi konusunda yeni yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

Çalışmada vakalarla psikiyatrik görüşme yapılarak ruhsal durumları değerlendirilecek ve ailelerinde ruhsal bir rahatsızlık bulunup bulunmadığı da sorulacaktır. Aynı zamanda bazı ölçekler de uygulanarak hastalık şiddeti de değerlendirilecektir. Çalışmaya alınması uygun bulunan vakaların manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılacak ve bu görüntüler daha sonra değerlendirilecektir. Çalışmada araştırılan bozukluklar dışında nörolojik ya da vasküler bozukluklara rastlanması durumunda vakaya haber verilecektir. Çalışmada elde edilen kişisel bilgiler gizli tutulacak ve çalışmanın yayın haline getirilmesi durumunda da vakaların kimliğinin tanınmasına yol açabilecek hiçbir bilgiye yayında yer verilmeyecektir. Çalışmada elde edilen bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Çalışmaya Şizofreni hastası olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 34 kişi yine aynı sayıda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan gönüllü alınması planlanmaktadır.

MRG'nin bilinen hiçbir zararı bulunmamaktadır. MR cihazı gürültülü çalışan bir cihaz olup maruz kalınan gürültü, yoğun bir trafikte maruz kalınan gürültüye denk düşmektedir. MR görüntüleme sırasında sıkıntı yaşamamız durumunda işlemi durdurmak için yanınızda bulunacak düğmeye basarak görevlilere haber vermeniz yeterli olacaktır.

Bu çalışmaya katılmak veya katılmamak tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Bu çalışmaya katılımınız durumunda sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılmanız durumunda yol giderleri şeklinde masraflarınız araştırmayı destekleyen kurum tarafından size ödenecektir. Çalışmadan istediğiniz anda ve hiçbir gerekçe göstermeden ayrılmakta serbest olacaksınız. Bu çalışmaya sadece yukarıdaki bilgileri okuyup anlayarak gönüllü olan hastalar alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizi gösteren bu belgenin bir kopyası da size verilecektir.

Çalışmayla ilgili olarak herhangi bir sorun olduğunda ya da bilgi almak istediğiniz takdirde aşağıdaki isme ulaşabilirsiniz:

Dr. Cem Çınar

E.Ü.T.F Psikiyatri A.D

Ankara Cad. Bornova/İzmir

0-505-399-13-20

Katılımcının	Çalışmacının	Olur formunu imzalanmasına tanıklık eden görevli
Adı:	Adı:	Adı:
Soyadı:	Soyadı:	Soyadı:
Adresi:	Adresi:	Adresi:
İmza ve tarih:	İmza ve tarih:	İmza ve tarih:

## **ŞİZOFRENİ HASTALARININ KAUDAT ÇEKİRDEK HACİMLERİNİN YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İLE ÜÇ BOYUTLU DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU)**

Şizofreni hastalığı yaşamboyu kişilerin yaklaşık % 1'ini etkileyen, önemli bir rahatsızlıktır. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda şizofreniye neyin yol açtığı tam olarak saptanamamıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının bazı beyin yapılarında değişikliklerinin olabildiği görülmüştür. Biz Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dallarında çalışan doktorlar olarak beyin yapılarındaki olası değişiklikleri araştırıyoruz. Amacımız şizofreni hastalarının beyin yapılarındaki olası değişikliklerin saptanarak şizofreni tanı ve tedavisi konusunda yeni yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

Çalışmamızda daha önce polikliniğimizde takibi olan 34 tane şizofreni hastası ile aynı sayıda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapılması açısından herhangi bir sağlık sorunu olmayan gönüllü alınacaktır. Sağlıklı kontrol grubu öncelikle herhangi bir psikiyatrik rahatsızlıklarının olmadığından emin olunması için kısa psikiyatrik değerlendirmeden geçtikten sonra, yine bu kişilerin MR görüntülenmesine engel bir durumlarının olup olmadığı açısından tıbbi öyküleri alınacaktır. Sağlıklı kontrol grubuna aynı zamanda hastalık şiddetini ölçmek için bazı testler uygulanacaktır. Sağlıklı kontrol grubu açısından çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan kişiler, bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları halinde çalışmaya alınacaklardır. Çalışmada araştırılan bozukluklar dışında nörolojik ya da vasküler bozukluklara rastlanması durumunda vakaya haber verilecektir. Çalışmada elde edilen kişisel bilgiler gizli tutulacak ve çalışmanın yayın haline getirilmesi durumunda da kişilerin kimliğinin tanınmasına yol açabilecek hiçbir bilgiye yayında yer verilmeyecektir. Çalışmada elde edilen bilgiler araştırma dışı amaçlarla kullanılmayacaktır.

Çalışmaya Şizofreni hastası olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 34 kişi yine aynı sayıda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan gönüllü alınması planlanmaktadır.

MRG'nin bilinen hiçbir zararı bulunmamaktadır. MR cihazı gürültülü çalışan bir cihaz olup maruz kalınan gürültü, yoğun bir trafikte maruz kalınan gürültüye denk düşmektedir. MR görüntüleme sırasında sıkıntı yaşamanız durumunda işlemi durdurmak için yanınızda bulunacak düğmeye basarak görevlilere haber vermeniz yeterli olacaktır.

Bu çalışmaya katılımınız durumunda sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılmanız durumunda yol giderleri şeklinde masraflarınız araştırmayı destekleyen kurum tarafından size ödenecektir. Çalışmadan istediğiniz anda ve hiçbir gerekçe göstermeden ayrılmakta serbest olacaksınız. Bu çalışmaya sadece yukarıdaki bilgileri okuyup anlayarak gönüllü olan kişiler alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizi gösteren bu belgenin bir kopyası da size verilecektir.

Çalışmayla ilgili olarak herhangi bir sorun olduğunda ya da bilgi almak istediğiniz takdirde aşağıdaki isme ulaşabilirsiniz:

Dr. Cem Çınar

E.Ü.T.F Psikiyatri A.D

Ankara Cad. Bornova/İzmir

0-505-399-13-20

Katılımcının	Çalışmacının	Olur formunu imzalanmasına tanıklık eden görevli
Adı:	Adı:	Adı:
Soyadı:	Soyadı:	Soyadı:
Adresi:	Adresi:	Adresi:
İmza ve tarih:	İmza ve tarih:	İmza ve tarih:

## EK-2: Olgu Rapor Formu

EÜTF PSİKİYATRİ ABD ŞİZOFRENİ HASTALARININ KAUDAT ÇEKİRDEK HACİMLERİNİN  
YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ İLE ÜÇ BOYUTLU  
DEĞERLENDİRİLMESİ

### OLGU İZLEM FORMU

Olgu çalışma no: \_\_\_\_\_ Değerlendirme tarihi: \_\_\_\_\_

#### KİŞİSEL BİLGİLER

1) İsim:

2) Cinsiyet:  1)Erkek  2)Kadın

3) Doğum tarihi (gün-ay-yıl) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

4) Medeni durum:  1)Evli  2)Bekar  3)Dul

5) Kiminle yaşıyor:  1)Anne-baba  2)Kardeş  3)Eş  4)Çocuklar  5)Yalnız  
 6)Diğer

6) Eğitim: (yıl)

7) Meslek:  1)Halen çalışıyor  2)Halen çalışmıyor  3)Hiç çalışmamış  4)Diğer  
(emekli, öğrenci)

8) Sosyal güvence:  1)Var  2)Yok

9) Soygeçmişte hastalık:  1)Şizofreni (\_\_\_\_\_)  2) Duygudurum bzk(\_\_\_\_\_)  
 3)Anksiyete(\_\_\_\_\_)  4)Yok

10) El dominansı:  1) Sağ  2) Sol

#### ÖYKÜ

10) Hastalık tipi  1)Paranoid  2)desorganize  3)Katatonik  4) Ayırd edilmemiş

5)Rezidüel

11 )Hastalık seyri  1) Sürekli  2)Epizodik  3)diğer

12) Hastalığın süresi: (yıl)

13) Tedavi süresi (yıl) ve kullanılan ilaçlar:

14) Hastaneye yatış sayısı.

15) En son kaç yıl önce hastaneye yattığı:

16) İntihar girişimi:

17) Diğer tıbbi hastalıklar: )Var )Yok

18) Madde kullanımı : 1)Sigara 2)Alkol 3)Karışık 4)diğer  
Öyküye dair ek bilgiler ve SCID-1 tanısı:

#### PREMORBİD ÖZELLİKLER

19) Sosyal ilişkiler: 1)İçe kapanık 2) Normal 3)Dışa dönük

20) Okul başarısı : 1)Düşük 2) Orta 3)İyi

21) Zeka düzeyi : 1)Geri 2)Normal

#### TEDAVİ

22)Uygulanmakta olan tedavi: 1) Tipik NL ve AK 2) Atipik NL 3) ilaçsız

4diğer

23)Tedavi dozu : (mg/gün)

24)Tedaviye uyum: 1)İyi 2)Orta 3)Kötü

25)Geçmişte uygulanmış tedavi : 1)Tipik NL ve AK 2) Atipik NL 3) İlaçsız

4diğer

#### MR SONUÇLARI

### **Ek 3. PANSS Alt Ölçekleri ve Maddeleri**

#### **Pozitif Sendrom Altölçeği**

- P1.** Sanrılar
- P2.** Düşünce Dağınıklığı
- P3.** Varsanılar
- P4.** Taşkınılık
- P5.** Büyüklük duyguları
- P6.** Şüphencilik/Kötülük görme
- P7.** Düşmanca tutum

#### **Negatif Sendrom Altölçeği**

- N1.** Duygulanımda küntleşme
- N2.** Duygusal iççekilme
- N3.** İlişki kurmada güçlük
- N4.** Pasif/Kayıtsız biçimde kendine toplumdandan çekme
- N5.** Soyut düşünme güçlüğü
- N6.** Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı
- N7.** Stereotipik düşünme

#### **Genel Psikopatoloji Altölçeği**

- G1.** Bedensel kaygı
- G2.** Bunaltı
- G3.** Suçluluk duyguları
- G4.** Gerginlik
- G5.** Manyerizm ve vücut duruşu
- G6.** Depresyon
- G7.** Motor yavaşlama
- G8.** İşbirliği kuramama
- G9.** Olağandışı düşünce içeriği
- G10.** Yönelim bozukluğu
- G11.** Dikkat azalması
- G12.** Yargılama ve içgörü eksikliği
- G13.** İrade bozukluğu
- G14.** Dürtü kontrolsüzlüğü
- G15.** Zihinsel aşırı uğraşı
- G16.** Aktif biçimde sosyal kaçınma