

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**İLK PSİKOTİK ATAK VE KRONİK ŞİZOFRENİ
HASTALARININ MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DUYGU KIRTAŞ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. FİLİZ KARADAĞ**

DENİZLİ – 2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**İLK PSİKOTİK ATAK VE KRONİK ŞİZOFRENİ
HASTALARININ MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DUYGU KIRTAŞ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. FİLİZ KARADAĞ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.02.2011 tarih ve 2011TPF004 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2012

Prof. Dr. Filiz KARADAĞ danışmanlığında Dr. DUYGU KIRTAŞ tarafından yapılan “İlk Psikotik Atak ve Kronik Şizofreni Hastalarının Manyetik Rezonans Spektroskopi Bulgularının Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması gün 29/05/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

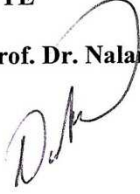
BAŞKAN

Prof. Dr. Filiz KARADAĞ



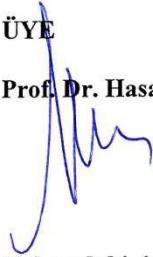
ÜYE

Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU



ÜYE

Prof. Dr. Hasan HERKEN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
gün.../.../....

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

**Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmam sırasında değerli bilgileri ile bana yol gösteren ve her türlü desteği sağlayan değerli hocam ve danışmanım Sn. Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri emekleri için Sn. Prof. Dr Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Sn. Prof Dr. Figen ATEŞÇİ'ye, Sn. Doç. Dr. Osman ÖZDEL'e, Sn. Doç. Dr. Cem ŞENGÜL'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Sn. Öğr. Gör. Selim TÜMKAYA'ya, tezimin veri toplama ve istatistik değerlendirme dahil hemen her aşamasında yardımlarından dolayı Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU'ya ve Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri servisinde çalışan tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma emekleri ve arkadaşlıkları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her türlü olanağı sağlayan, bugüne gelmemde çok büyük emeği olan, motivasyonuma kaynak oluşturan fedakar anne ve babama, yoğun çalışmalarım sırasında sabır ve desteğini yanımda hissettiğim değerli hayat arkadaşım Muammer KIRTAŞ'a ve hayatıma anlam katan biricik oğlum Tibet'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET.....	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE.....	3
TANI.....	4
DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri.....	4
ICD-10 Tanı Ölçütleri.....	5
EPİDEMİYOLOJİ.....	6
Sıklık ve Yaygınlık.....	6
Yaş ve Cinsiyet.....	7
Medeni Durum.....	7
Toplumsal Sınıf.....	7
Coğrafi Dağılım.....	8
Göç.....	8
Tıbbi Hastalıklar ve Ölüm.....	8
ETİYOLOJİ.....	8
Genetik Yatkınlık.....	9
Çevresel Etkenler.....	9
Nörodejeneratif Teori.....	10
Nörogelişimsel Teori.....	11
Karma Teori.....	11
Nörokimyasal Etkenler.....	12

TARTIŞMA.....	41
DLPFK METABOLİT DÜZEYLERİNİN	42
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
ASK METABOLİT DÜZEYLERİNİN	47
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
TALAMUS METABOLİT DÜZEYLERİNİN	49
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
HİPOKAMPUS METABOLİT DÜZEYLERİNİN	50
DEĞERLENDİRİLMESİ.....	
SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	
SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	
POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	
NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	
KLİNİK GENEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ala: Alanin

AP: Antipsikotik

ASK: Anterior singulat korteks

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

Cho: Kolin

COMT: Katekol-O-Metil transferaz

Cre: Kreatin

DDD: Duygudurum Düzenleyicisi

DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

DRD2: Dopamin D2 reseptör geni

DRD3: Dopamin D3 reseptör geni

DSM : Criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

DSM-IV-TR: Criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,
fourth **edition, Text Revision**

D2: Dopamin 2 reseptörü

FOV: Görüntüleme alanı

FSE: Fast spin eko

GABA: Gama aminobütirik asit

Glu: Glukoz

Glx: Glutamat ve glutamin

H¹MRS: Proton MRS

HVA: Homovalinik asit

ICD- 10: İnternational Statistical Classification of Disease and Related Health
Problems (Hastalık/hastalıkların ve sağlık problemlerinin uluslararası sınıflama
standartı)

K: Sağlıklı kontrol grubu

KGİ: Klinik genel izlenim

Lac: Laktat

MHPG: 3 metoksi 4-hidroksifenil glikol

Myo-I: Miyoinozitol
MR: Manyetik Rezonans
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS: Manyetik rezonans spektroskopi
N-AA: N-asetil aspartat
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
PCre: Fosfokreatin
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PFK: Prefrontal korteks
Ppm: Parts per million (milyonda bir birim, 10^{-6})
SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SCID-1: DSM Eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu
SPECT: Tek foton emisyon tomografisi (SPECT)
SPSS: Statistical Package for Social Science
Ş: Kronik şizofreni grubu
T: Tesla
TE: Eko time
VOI: Volume of interest (incelenen volüm miktarı)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

- Şekil 1** Anterior singulat korteks, talamus, prefrontal korteks, hipokampus ve serebellumun beyin lokalizasyonlarının şematik gösterimi 16
- Şekil 2** Tek voksel tekniği ile her bir DLPFK, ASK, talamus ve hipokampus bölgelerine yerleştirilen H¹ MRS uygulaması 28
- Şekil 3** H¹ MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi 28

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	Tanı gruplarında sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 2	Tanı gruplarında aile öyküsünün karşılaştırılması.....	31
Tablo 3	Tanı gruplarında başlangıç yaşının cinsiyetler arasında karşılaştırılması..	32
Tablo 4	Tanı gruplarında klinik değerlendirme ölçek puanlarının karşılaştırılması	32
Tablo 5	Hastaların kullandığı ilaçlar.....	33
Tablo 6	Tanı gruplarında sağ DLPFK MRS metabolitlerinin karşılaştırması.....	34
Tablo 7	Tanı gruplarında ASK MRS metabolitlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8	Tanı gruplarında sol talamus MRS metabolitlerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 9	Tanı gruplarında sol hipokampus MRS metabolitlerinin karşılaştırması...	36
Tablo 10	Tanı gruplarında cinsiyete göre MRS metabolit düzeyleri.....	37
Tablo 11	Tanı gruplarında yaş ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi.....	38
Tablo 12	İlk psikotik atak grubunda hastalık başlangıç yaşı ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi.....	38
Tablo 13	Tanı gruplarında klinik ölçek puanları ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi.....	40

ÖZET

İlk Psikotik Atak ve Kronik Şizofreni Hastalarında Manyetik Rezonans Spektroskopi Bulgularının Karşılaştırılması

Dr. Duygu KIRTAŞ

Bu çalışmada, ilk psikotik atak hastaları ile kronik şizofreni hastalarının Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) yöntemi ile dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), talamus, hipokampus ve anterior singulat korteks (ASK) metabolit seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın örneklemini DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı olan 30 hasta, daha önce ilaç tedavisi almamış veya minimal düzeyde antipsikotik tedavi görmüş 19 ilk atak psikoz hastası ve 30 sağlıklı kontrol vakası oluşturmuştur. DLPFK, ASK, talamus ve hipokampus bölgelerindeki N-asetilaspartat (N-AA), kreatin (Cre), kolin (Cho), miyoinositol (myo-I) metabolit düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunda psikiyatrik belirti şiddeti Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGI) ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre DLPFK Cho düzeyinde anlamlı artış, hipokampus N-AA ve Cho düzeylerinde ise anlamlı azalma tespit edildi. Diğer bölge ve metabolit değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İlk atak yaşayan erkek ve kadın hastalarda DLPFK myo-I/Cre ve hipokampal N-AA/Cre oranları anlamlı farklılık gösterdi, erkeklerde DLPFK myo-I/Cre oranı yüksek, hipokampal NAA/Cre ise düşük olarak bulgalandı. Kronik şizofreni hastalarında DLPFK Cho düzeyi negatif belirtiler ile pozitif korelasyon, N-AA düzeyi KGI puanı ile negatif korelasyon gösterdi. Hipokampal bölgede ise ilk atak psikoz hastalarında SAPS puanı ile myo-I/Cre arasında pozitif korelasyon bulundu.

Bu bulgular kronik şizofreni olgularında DLPFK ve hipokampal bölgede nörodejeneratif bir süreci desteklemektedir. İlk atak erkek hastalarda ise hastalığın başlangıcından itibaren nöronal bütünlüğün bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, ilk atak, beyin görüntüleme, N-Asetil aspartat, Manyetik Rezonans Spektroskopi

ABSTRACT

Comparison of Magnetic Resonance Spectroscopy Findings of first episode psychotic and chronic schizophrenia patients

Dr. Duygu KIRTAŞ

The aim of this study was to compare metabolite levels of Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC), Anterior Cingulate Cortex (ACC), Thalamus and Hippocampus in patients with chronic schizophrenia and drug-naïve first-episode patients by the use of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS).

30 patient whom had the diagnosis of chronic schizophrenia according to the DSM IV criteria, 19 first-episode patients who had received no, or minimal, antipsychotic medication and 30 healthy subjects participated in this study. N-Acetylaspartate (N-AA), creatine (Cre), choline (Cho) and myoinositol (myo-I) levels of DLPFC, ACC, thalamus and hippocampus were measured. Severity of psychiatric symptoms in the patients group are determined by Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), the Clinical Global Impression Scale (CGI).

Choline levels of the DLPFC was found to be significantly higher in chronic schizophrenia patients compared to healthy subjects. Also N-AA and Cho levels of hippocampal region were lower chronic schizophrenia patients than healthy subjects. Regarding the other regions, no significant difference was found between groups. Also, in first episode group, male and female patients showed significant difference for DLPFC myo-I/Cre and hippocampal N-AA/Cre ratios. Myo-/Cre ratio at DLPFC was high, hippocampal N-AA/Cre ratio was low in males. There was a significant positive correlation between Cho levels and negative symptoms and negative correlation between N-AA levels and CGI points at DLPFC in chronic schizophrenia subjects. In hippocampal region, there was a positive correlation myo-I/Cre ratio and SAPS points in first episode subjects.

These findings supports a neurodegenerative process at DLPFC and hippocampus in patients with chronic schizophrenia. From beginning of the first episode of the disease may suggest that impaired neuronal integrity in male patients.

Key Words: Schizophrenia, first episode, brain imaging, N-Acetylaspartate, Magnetic Resonance Spectroscopy

GİRİŞ

Şizofreni düşünce, algı ve duygulanım alanında bozukluklara sebep olan, entellektüel ve bilişsel işlevlerde yıkımla giden, çok etmenli kronik bir hastalıktır. Patogenezinde nörogelişimsel ve nörodejeneratif hipotezler öne sürülmektedir (1).

Şizofrenide görülen klinik semptomların ve nörokognitif fonksiyonlardaki bozulmanın çeşitliliği, hastalığın patofizyolojisinde birden fazla beyin bölgesinin işe karıştığını düşündürmektedir. Özellikle çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat gibi kognitif işlevlerden sorumlu tutulan prefrontal korteks (PFK), davranışların yönetiminde integrasyonun sağlanmasında görevli olan anterior singulat korteks (ASK), bilişsel ve duysal girdilerin kortikal alanlarla ilişkisini düzenleyen talamus ve bellek işlevlerinde etkili olduğu düşünülen hipokampusteki anormalliklerin şizofreni etiolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (2). Son yıllarda ileri görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte bu bölgelerle ilgili yapısal, fonksiyonel ve metabolik anormallikler bildirilmektedir (3-5).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) beynin nörokimyasal yapısı hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir (6). Bu yöntemin şizofreni çalışmalarında kullanılmaya başlanması, şizofreni hastalarında beynin önemli molekülleri olan nörotransmitterler ve biyoenerjik moleküllerin ölçülmesine olanak sağlamıştır (7). Özellikle incelenen metabolitler, glutamat sentez yolunda rol oynayan ve nöronların canlılığını / bütünlüğünü gösteren önemli bir serebral aminoasit olan N-asetil aspartat (N-AA), hücre membran döngüsü hakkında bilgi veren kolin (Cho), hücre enerji metabolizmasında rol oynayan kreatin (Cre), glial hücre belirteci olarak kabul edilen miyoinositol (myo-I) dır (8, 9).

Şizofreni hastalarında MRS yöntemi kullanılarak, hastalığın nöropatolojisi ile ilişkili olan birçok beyin bölgesi incelenmiş ve çalışma gruplarının farklılığı ve teknik değişiklikler nedeni ile tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (10). Birçok çalışmada frontal ve temporal loblarda N-AA azalması saptanırken, Cho, Cre ve myo-I düzeyleri açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir (11,12). Literatür incelendiğinde metabolit seviyelerinin hastalık süresi ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmaların mevcut olduğu görülür. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde metabolit seviyesi ile hastalık süresi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalara

rastlanmasına rağmen (13), bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (14). Kronik hastalar ile ilk psikotik atak hastaların beyin metabolit düzeylerinin karşılaştırıldığı iki çalışmada, iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (15,16). Fakat farklı çalışmalarda kronik hastalarda ilk atak hastalara göre daha düşük metabolit seviyeleri bildirilmiştir (17-19). Bu konunun açıklığa kavuşması, şizofreninin zamanla kötüleşen ve N-AA seviyesinde azalma ile seyreden nörodejeneratif bir sürecinin olup olmadığına dair bilgi vermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızın amacı; kronik şizofrenisi olan bireyler ile ilk psikotik atak bireylerin dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), talamus, hipokampus ve anterior singulat korteks (ASK) bölgelerindeki metabolit seviyelerinin MRS yöntemi ile karşılaştırılmasıdır. Sonuçlarımızın şizofreni hastalığının ilk atak ve kronik hastalarda nöronal bütünlük yönünden farklılık gösterip göstermediğinin anlaşılmasında ve şizofreni hastalığının dejeneratif ve ilerleyici bir sürece sahip olup olmadığı konusunda literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

Şizofreni genç yaşta başlayan, bireyin kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendine özgü bir içe kapanım (otizm) dünyasında yaşadığı; düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal hastalıktır (20). Hastalığın temel belirtileri; halüsinasyonlar, hezeyanlar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır. Birçok vakada başlangıç sinsidir, hastalık öncesinde yavaş yavaş gelişen sosyal geri çekilme, azalmış ilgi ve merak, dış görünüş ve hijyende değişiklikler, bilişsel değişiklikler ve garip davranışlarla karakterize bir prodromal evre görülür (21).

TARİHÇE

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır (22). Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirtiler gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. Orta çağ Avrupa'sında ise şeytana tutulmuş kişiler olarak düşünülen, toplum dışına itilen veya öldürülen şizofreni hastaları 17. yüzyılda Willis'in ve Pinel'in çabaları ile hasta olarak görülmeye başlanmıştır (20).

1860 yılında Belçikalı psikiyatrist Morel, günümüzdeki şizofreni tanımına benzeyen yıkımla sonlanan bir içe kapanma tablosunu '*Dementia Praecox*' olarak adlandırmıştır (22). 1896'da Emil Kraepelin, Morel'in '*dementia praecox*'sini bilişsel bozukluğu ve erken başlangıcı vurgulayan '*dementia praecox*'a çevirmiştir (23). Eugen Bleuler, 1911'de yayımlanan '*Dementia Praecox veya Şizofreniler Grubu*' adlı kitabında, bu hastalıkta bireyin ruhsal hayatındaki yarılmayı (schisme) öne çıkaran '*schizophrenia*' yani zihnin bölünmesi, yarılması adını önermiştir (20).

Freud da psikozlar üzerindeki yorumunu, özellikle paranoid semptomlar üzerindeki çalışmalarıyla gerçekleştirmiştir. Freud'a göre paranoya tablosu, bilinçsiz homoseksüel dürtüler ve yansıtma mekanizmaları üzerinde gelişir. Homoseksüel dürtüler bastırılır ve bu bastırılmış materyal daha sonra paranoid materyal şeklinde organize edilerek diğerlerine yansıtılır. Freud'dan sonra psikozun psikoanalitik

teorisi, daha çok egonun entegrasyon ve sentez kabiliyetindeki yetersizliklere vurgu yapar. Egonun bu defekti onun dürtüsel enerjiyi nötralize etmekteki yetersizliğine bağlanır. Bu yetersizlikler de egoyu gelişimin erken dönemlerine özgü inkâr, distorsiyon ve yansıtma gibi ilkel ve narsistik savunmaları kullanmaya zorlar (23).

20. yüzyıl ortalarında ise Schneider, şizofreni tanımlamasında fenomenolojik kavramların kullanılmasını önermiş ve birincil ve ikincil sıra belirtilerden söz etmiştir. Schneider'e göre birincil sıra belirtiler; işitsel halüsinasyonlar, özel hezeyanlar, duygulanım, dürtü, istek ve bedensel edilgenlikle ilgili yaşantılar ve düşünce çalınması, sokulması, yayılması olarak gözlenen düşüncede yabancılaşmadır (24). Bu belirtiler DSM ölçütlerinin oluşmasında temel oluşturmuştur (23). Schneider ikinci sıra belirtiler ile de şizofreni tanısı konulabileceğini öne sürmüştür (25).

1970'lerde Strauss şizofreni belirtilerini pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve ilişkilendirme bozuklukları olarak üç farklı kümede toplandığını bildirmiştir. Carpenter ise bunları psikotik belirtiler, bilişsel belirtiler ve negatif belirtiler olarak sınıflamıştır (21).

Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmemekte, çok değişik etiyolojiler, klinik türler, gidiş ve sonlanış gösteren; değişik sağıltım yolları olabilen bozukluklar kümesi olarak kabul edilmektedir (20).

TANI

Şizofreni tanısı koymak için çok sayıda tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Bunların bir bölümü araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Klinik uygulamada günümüzde yaygın biçimde ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ve DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sınıflama sistemlerinde önerilen tanı ölçütleri kullanılmaktadır (20).

Şizofrenide DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A.Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

- 1) Sanrılar
- 2) Varsanılar
- 3) Dezorganize konuşma
- 4) İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- 5) Negatif semptomlar, yani afektif donukluk, aloji ya da avolasyon

B. İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarının bir ya da birden fazlası bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.

C. Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur.

D. Şizoafektif bozukluk ve psikotik özellikli duygudurum bozukluğu dışlanmıştır.

E. Bu bozukluk bir maddenin fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılarda varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Şizofrenide ICD 10 Tanı Ölçütleri

G1. Şizofreni için (1) grubundaki belirtilerden en az birisinin açıkça bulunması, eğer belirtiler çok açık değilse, bunlardan en az ikisinin bulunması ya da (2) grubundaki belirtilerden en az ikisi bulunması ve bunların en az bir ay ya da daha uzun süre, zamanın büyük bölümünde sürmesi gereklidir.

1) Aşağıdakilerden en az birisi bulunmalıdır:

- a) Düşünce yankılanması, düşünce sokulması veya çekilmesi ve düşünce yayınlanması;
- b) Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama;
- c) Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan, işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsansal sesler;
- d) Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel ya da siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ya da

yeteneklere sahip olma (örneğin hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme)

2) Ya da aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır:

- a) Herhangi bir türden inatçı varsanılar; bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da yarı sistemli sanrılarla ya da aşırı değer kazanmış fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır;
- b) Düşünce akımında kopma ve başka düşünce sokulmalar, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enکوherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm
- c) Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve strupor;
- d) 'Negatif belirtiler' , örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ya da sosyal performansın düşmesine yol açarlar; bu belirtilerin depresyona ya da nöroleptik tedavisine bağlı olmadığını bilinmesi gerekir.

G2. Sık kullanılan dışlama ölçütleri

- 1) Aynı zamanda manik epizod ya da depresif belirtileri için de ölçütler karşılanıyorsa G1 (1) ve G1 (2) ölçütleri duygudurum bozukluğu gelişmeden önce karşılanmış olmalıdır.
- 2) Bozukluk organik beyin hastalığı ya da alkol-madde entoksikasyonu, bağımlılığı ya da bırakılmasına bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Sıklık ve Yaygınlık

Şizofreninin yaygınlık oranları birçok psikiyatrik bozukluğun yaygınlık oranlarından düşük olmasına karşın, epidemiyolojisi ve risk etkenlerini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Şizofreni, tüm hastane yataklarının % 25'inin işgal edilmesine, % 20 daha kısa yaşam beklentisi ve % 10-15 intihar oranına, üretkenliğin yitimi ve sağaltımındaki zorluklara bağlı olarak yüksek maliyete yol açan bir hastalıktır. Yaşam boyu prevalansı % 0.5 ile % 1 arasında değişmektedir (26). Bir yılda ortaya

çıkan yeni olgu sayısı (insidans) ise binde 0.11-0.7 arasında değişmektedir. Yaşam boyu hastalanma riski (morbidite risk), yani 15-45 yaş arasındaki nüfusta şizofreni olasılığı %1 dolayındadır (20).

Yaş ve Cinsiyet

Şizofeniye cinsiyet farkı yönünden bakıldığında erkeklerde %1.02, kadınlarda ise %1.5 oranında izlendiği gözlenmektedir (27).

Başlangıç yaşı olarak bakıldığında ise erkeklerde 20-25 yaşları arası en yüksek tepe değerleri iken, ikinci tepe değeri 30-35 yaşlarında izlenmektedir. Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere oranla ortalama 5 yıllık bir gecikme süresi göstermekte ve 30'lu yaşların ortalarına kadar hastalık erkeklerde daha sık gözlenirken, 40 yaşından sonra kadın erkek oranı kadınların lehine yükselmektedir (28). Erkeklerde hastalık kadınlara göre daha erken başladığı gibi, hastalığın kötü gidişi ve beyin anormalliklerinin bulunuşu daha fazla görülmektedir. Kadınlarda geç başlangıcın, östrojen hormonlarının merkezi D2 (dopamin 2) reseptörlerinde duyarlılığı azaltıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (20). 10 yaşından önce veya 50 yaşından sonra şizofreni başlangıcı çok nadirdir. Şizofreni tedavisi alan hastaların yaklaşık %90'ı 15-55 yaş arasındadır (29).

Medeni Durum

Şizofreni tanısı almış kişiler arasında evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır. Yalnız yaşamak şizofreniyi arttırıyor olabilir ya da bu kişiler hastalık nedeniyle aile kurmakta güçlük çekmekte ve daha sık boşanmaktadır (22).

Toplumsal Sınıf

Şizofreni alt sınıflarda daha yüksek oranda görülmektedir. Bu durum iki farklı yaklaşımla açıklanmaya çalışılmaktadır. Birinci yaklaşıma göre, alt sınıflar, enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği ve strese karşı toplumsal desteklerinin zayıf olması gibi olumsuz koşullar nedeniyle şizofreniye yatkın hale gelmektedir. İkinci yaklaşımsa, genetik yapılarında şizofreniye yatkınlık taşıyan

ailelerde, kuşaklar boyunca, alt sınıflara doğru bir kayma olduğu ileri sürülmektedir (22).

Coğrafi Dağılım

Şizofreni her toplum ve her coğrafi bölgede görülen bir rahatsızlıktır (22). Bununla birlikte en sık görüldüğü yer Kanada, en az görüldüğü yer ise Gana'dır.

Göç

Etnik azınlık gruplarında, mültecilerde şizofreni riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Göç etmenin, şizofreni gelişimine etkisini araştıran bir metaanalizde 1977-2003 yılları arasındaki araştırmalar taranmış, bireyde ya da ailede göç etme öyküsü bulunmasının şizofreni için önemli bir risk etkeni olduğu, risk düzeyinin diğer psikososyal farklılıklarla değişebildiği belirtilmiştir. Göçün şizofreni riskini arttırması, sosyal izolasyon veya azınlık olmanın yarattığı diğer sosyal stres etmenlerinin biyolojik yatkınlığı olan kişilerde hastalığı tetiklemesi ile ilişkili olabilir (30).

Tıbbi Hastalıklar ve Ölüm

Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır (31). Bazı çalışmalar şizofrenik hastalarının % 80'inden fazlasında aynı zamanda bir tıbbi hastalık olduğunu, bunların yarısından fazlasına ise tanı konamadığını bulmuştur (32).

ETİYOLOJİ

Psikiyatrik bozuklukların modern formülasyonu, en az dört kilit elemanın bütünleştirilmesini gerektirir.

1. Bir hastalığın ekspresyonuna genetik yatkınlık
2. Bireyin önüne çıkan yaşam olayları ve stres etmenleri
3. Bireyin kişiliği, başa çıkma becerileri ve çevresinin sosyal desteği

4. Birey ve genomu üzerine etkili olan, virüsler, toksinler ve çeşitli hastalıklar dahil olmak üzere diğer çevresel etkenler (23).

Genetik Yatkınlık

Şizofrenik hastaya genetik yatkınlık ne kadar fazla ise, şizofreni olma olasılığı da o kadar yüksek olmaktadır. Genel populasyonda %1 olan şizofreni riski şizofrenisi olan bireylerin birinci derece biyolojik akrabalarında yaklaşık 10 kat daha fazladır (33). Her iki ebeveynin şizofreni olması durumunda risk %40, monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %47 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sıklıkla 1,6,8,10,13 ve 22 numaralı kromozomlar üzerinde durulmaktadır. Reseptör genetiğine yönelik çalışmalar ise özellikle dopaminerjik DRD2 ve DRD3 ile ilgili çalışmalar olup, sonuçlar çelişkilidir. 5p de lokalize presinaptik dopamin geri alım düzenleyici gen de aday genlerden biridir. Ayrıca şizofreni genetiğinde 5HT2-A polimorfizmi ve COMT (Katekol-O-Metil transferaz) aktivite yüksekliği ile apolipoprotein E4 alel fazlalığından da söz edilmektedir (24). Bugün için şizofreninin heterojen poligenetik bir temelinin olduğu düşünülmektedir (33).

Çevresel Etkenler

Viral enfeksiyonlar

Günümüzde viral hipotezin en önemli kanıtı şizofreni hastalarının önemli bir kısmının kış aylarının sonlarıyla ilkbaharda doğması ve bu dönemlerde de viral enfeksiyonların yaygın olmasına dayanmaktadır. Bu hipoteze göre, viral enfeksiyonlar beynin gelişme ve olgunlaşması sırasında hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bozulmalara yol açarlar. Bu kişiler erişkin yaşta şizofreni gelişmesi için yatkın hale gelirler (23).

Gebelik ve doğum komplikasyonları

Geriye dönük olarak yapılan toplum çalışmaları şizofreni ile özellikle üç grup komplikasyon arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir.

1. Gebelik komplikasyonları (Kanama, diyabet, Rh uyumsuzluğu, preeklampsi)

2.Fetal gelişim bozuklukları (Düşük doğum ağırlığı, doğumsal malformasyonlar, baş çevresinin küçük olması)

3.Doğum komplikasyonları (Rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan girişi)

Özellikle gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına yol açan durumların şizofreni gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen limbik sistem, serebral korteks ve bazal ganglionların oksijensiz kalmaya en duyarlı beyin bölgeleri arasında yer almaları bu görüşü güçlendirmektedir (22).

Nörodejeneratif Teori

Şizofreninin sendromal düzeyde ilk tanımlanmaya başladığı yıllarda ilerleyici nörodejeneratif doğası üzerinde özellikle durulmuş ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde izlenen ego yetilerindeki kayıplardan bahsedilmiştir. Aynı yıllarda tanımlanmaya başlanmış olan Alzheimer ve Huntington hastalıklarına olan benzerlikleri ve erken yaşta başlaması nedeni ile bir süre '*dementia precox*' ismi ile adlandırılmıştır. İlk başlarda çok ilgi gören nörodejenerasyon ile ilgili teorilerden değişik nedenler ile uzak durulmuştur. Bu nedenler arasında en önemlileri hastalık öncesi dönemde bazı ön belirtilerin izlenmesi ve postmortem çalışmalarda gliosisin izlenmemesidir. Ancak son yıllarda nöronal gelişim konusunda bilgilerin artması, nörodejenerasyon için nöronal kaybın şart olmadığı, nöron yapısını oluşturan dendrit ve aksonlardaki değişikliklerin de nörodejenerasyona işaret edebileceğini göstermiştir (23).

Şizofrenide nörodejenerasyona yol açabilecek birçok mekanizma tarif edilmektedir. NMDA reseptörlerinin hipo veya hiperaktif olmaları, GABA'erjik ve glutaminerjik teoriler, antioksidatif mekanizmaların yetersizliği ve membran metabolizma bozuklukları dikkat çeken mekanizmalardır (23). Beyin görüntüleme çalışmalarında, şizofreni hastalarının beyinde fonksiyonel ve yapısal bozuklukların saptanması, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan bir nörodejeneratif sürecin devam ettiğini düşündürmektedir (34). Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler yeni hastalarda daha nadir ve hafifken, kronik hastalarda daha ön planda ve ağırdır. Aktif psikotik belirtilerin süresi ve psikotik

dönem sayısı ile klinik bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bozulmanın özellikle hastalık başladıktan sonra ilk beş yıl içinde belirgin olduğu, dolayısıyla klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süreğen ve lineer bir gidiş göstermediği, belli bir süre sonra dengeye ulaştığı iddia edilmektedir (35).

Nörogelişimsel Teori

Görüntüleme bulguları ile beraber şizofreni tanısı almış hastaların bilişsel, pozitif ve negatif belirtilerinin uzun süreli incelenmesi sonucunda şizofreninin etiyojisini açıklamaya yönelik ‘nörogelişimsel teori’ ileri sürülmüştür (23). Bu varsayıma göre, şizofreni beynin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir bozukluktur. Nöronal gelişimin erken dönemlerinde beyin maturasyonunu etkileyen bazı patolojik süreçlerin etkisiyle beyin hasarı oluşmakta, beynin normal olgunlaşma süreci bozulmakta ve nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Bu etkinin, hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümü aşamalarında olabileceği belirtilmiştir. Sinir sisteminin gelişimiyle birlikte tüm bu etkiler sonucunda ortaya çıkabilecek sinyal iletimi ve nöron devrelerindeki bozulmaların, şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (2). Bu teorinin en önemli özelliği, hasar gören nöronların hastalığa hemen değil, ancak bir süre sonra yol açmalarıdır. Bu özellik şizofreniyi otizm, fragil X veya Down sendromu gibi diğer nörogelişimsel hastalıklardan ayırmaktadır. Hastalık belirtilerinin sonradan ortaya çıkmasında rol oynayan iki önemli etken bulunduğu kabul edilmektedir. Bunlardan ilki hastalığa rol açan etmenlerin normal gelişim ile gösterdikleri etkileşim, diğeri ise kişinin hastalığa sahip olmayan beyin bölgelerinin hastalığa sahip olan bölgeleri telafi edebilme yeteneğidir (23).

Karma Teori

Bu varsayım nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerin her ikisinin de şizofreni gelişiminde rol oynuyor olabileceğini, nörogelişimsel bir temel üzerine nörodejeneratif süreçlerin de hastalığın ortaya çıkışında etkili olabileceğini öne sürmektedir (24).

Nörokimyasal Etkenler

Dopamin

Şizofrenide dopamin hipotezi, bugüne kadar şizofreniyle ilgili olarak ortaya atılmış, biyolojik alandaki en tutarlı hipotezdir. Hipotez temel olarak şizofrenide dopaminerjik hiperaktivasyon bulunduğunu, bunun ortadan kaldırılması için de dopaminin etkili olduğu postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörür. Dopamin hipotezinin ortaya atılması, birbirini destekleyen bir kısım verilerin toplanması sonucunda gerçekleşmiştir. Bunlar şöyle sıralanabilir.

1. Amfetamin gibi uyarıcı ve merkezi sinir sisteminde dopamin aktivasyonuna neden olan bir ilacın normal kişilerde psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkarması
2. Amfetaminin psikotik hastalarda klinik tabloyu ağırlaştırması
3. Rezerpin gibi dopamin aktivasyonunu azaltan ilaçların psikotik tabloyu hafifletmesi ve postsinaptik dopamin reseptör blokajına neden olan nöroleptiklerin hastayı remisyona sokması
4. Şizofrenlerde dopamin hiperaktivasyonunu telkin eder şekilde homovalinik asit (HVA) gibi dopamin metabolitlerinin beyin omirilik sıvısı (BOS), kan, idrar ve postmortem olarak da beyin de normalden farklı düzeylerde bulunması (23).

Beyinde 3 önemli dopaminerjik yolak mevcuttur. Bunlar ventral tegmentumdan limbik sisteme ve korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik-mezokortikal sistem, substantia nigradan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibular sistemdir. Şizofrenide subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu, subkortikal mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia edilmiştir (36).

Serotonin

Serotonin ve triptamin türevlerinin varsanı doğuran (halüsinerjik) etkisi bilinmektedir. Şizofreni sağaltımında yaygın olarak kullanılan ikinci kuşak (atipik)

antipsikotiklerin hem dopaminerjik hem de serotonerjik antagonistik etkileri bulunmaktadır. Şizofreni hastalarında kortekste 5-HT_{2A} yoğunluğunda azalma, 5-HT_{1A} yoğunluğunda artma olduğu bildirilmiştir (20)

Noradrenalin

Şizofreniklerin bir kesiminde beyinde ve BOS'da noradrenalin arttığı bildirilmiştir. Fakat noradrenalin yıkım ürünü olan MHPG (3 metoksi 4-hidroksifenil glikol) üzerindeki çalışmalar bir sonuç vermemiştir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda BOS ve plazma noradrenalininde artma olduğunu bildiren yayınlar vardır (20).

Glutamat

Şizofreni etiolojisinde rolü olduğu düşünülen glutamat beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir ve kortiko-kortikal, kortiko-subkortikal ve talamokortikal iletimi düzenler. Glutamaterjik nöronların dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile inhibe olması veya dopamin nöronlarının NMDA (N-Metil-D-Aspartat) aracılı inhibisyonunun azalması dopamin artışına ve dolayısıyla şizofreniye neden olabilir. Bu bulgular şizofreni için hipoglutamaterjik hipotezi desteklemekte, NMDA reseptör kompleksini aktive eden bileşiklerin terapötik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. NMDA reseptör kompleksinin glisin bölgesinin, glisin, D-sikloserin veya D-serin ile aktive edilmesi ile şizofreni hastalarında negatif belirtilerin düzelmesi de bu düşünceye katkı sağlamaktadır (37).

GABA (Gama Aminobütirik Asit)

İnhibitör etkili bir nörotransmitter olan GABA'daki azalmanın şizofreni hastalarında tanımlanan dopaminerjik hiperfonksiyonu açıklayabileceği belirtilmiş, prefrontal korteksdeki GABA değişikliklerinin şizofreninin patofizyolojisinde önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu durumun GABA ile ilgili olası bir aktivite kaybı ya da GABAerjik nöron kaybı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (38).

NÖROANATOMİ

Beyin görüntüleme, nöropatoloji ve biyokimya çalışmaları şizofrenide birbiriyle işlevsel ilişkide çok sayıda beyin bölgesinin etkilendiğini, belli beyin bölgeleriyle sınırlı bir bozukluk yerine nöral devrelerde bozukluklar olduğunu göstermektedir. Nöral devrede olan yapısal veya işlevsel bir hasar tüm devrenin işlevsel bütünlüğünü etkileyebilir (2).

Şizofrenide saptanan nöroanatomik bulguları açıklamaya çalışan çeşitli kuramlar öne sürülmüştür. 'Connectivist' kurama göre şizofreni frontal-temporal- limbik yapılar arasındaki bağlantı sorunları ile ilgilidir (39,40). Andreasen ve ark.'nın öne sürdüğü 'bilişsel dismetri' kuramına göre ise; prefrontal korteks, talamik çekirdekler ve serebellum arasındaki bağlantı bozukluğu, bilginin incelenmesi, işlenmesi, koordine edilmesi ve yanıtlanmasında bozulmaya yol açmaktadır. Yazarlar, bu devre bozukluğunun şizofrenide temel bir bilişsel kayıptan sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir. Hastaların zaman ve mekan değerlendirmelerinde bir eksikliğin 'zihinsel koordinasyonda bozulma' ya yol açarak algılama, düzenleme ve ifade etme gibi süreçlerde güçlük çekmelerine neden olduğunu vurgulamışlardır (41). Patofizyolojide öne sürülen diğer mekanizmalar fronto-striyal bağlantı bozukluğu ve limbikkortikal nöron hasarıdır (42,43). O'Donnel ve Grace ise hipokampal hasarın, nukleus akkumbenste kortikal girdi kapılanmasının azalmasına neden olduğunu, bunun da mediodorsal prefrontal kortekste talamokortikal aktivitenin inhibisyonunun artmasına yol açtığını ileri sürmüşlerdir (44).

Şizofrenini nöroanatomisi ile ilgili çalışmalar kortikal ve subkortikal alanlarda yoğunlaşmıştır (45). Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda frontal ve temporal loblarda, bazal ganglia, talamus ve serebellumda değişiklikler bildirilmiştir (23).

Frontal Lob

Prefrontal korteks dış ya da iç dünyadan gelen bilgileri alan beyin sapından, bazal önbeyinden, amigdala, ön singulat ve hipotalamustan sinyaller alır. Bu bağlantı yoğunluğu prefrontal lobun yürütücü (*executive*) işlevleri üstlenmesini sağlamaktadır (45).

Şizofreni patogeneğinde önemli bir kuram olan ve ‘hipofrontalite’ olarak adlandırılan frontal işlev bozukluğu, çeşitli görüntüleme yöntemleri ile desteklenmiştir. MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yöntemleri ve ölüm sonrası patolojik incelemelerde şizofrenili hastaların frontal loblarında hacim azalması olduğu saptanmıştır (46-49). Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar şizofrenlerde frontal lob enerji metabolizmasında azalma olduğunu göstermektedir (50,51).

Prefrontal kortekse komşu olan ve limbik sistemin bir parçası sayılan singulat korteksin ön bölgesi de şizofrenide işlevi bozulan ve özellikle motivasyonla ilgili negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkısı olan alanlardan biri olabilir. Prefrontal korteksin yanı sıra singulat korteksin ön bölümünün de şizofrenide işlev bozukluğu gösterdiğine ilişkin yayınlar vardır (52).

Temporal Lob

Yeni bilgilerin öğrenilmesi, medial temporal lobun işlevi olan epizodik bellekle ilişkilidir. Şizofreni hastalarında bu alanda bozulma görüldüğü raporlanmıştır (53,54).

Medial temporal lob yapılarından biri olan hipokampusun şizofrenideki önemini gösteren birçok çalışmada hipokampal hacim azlığı bulunmuştur. Hipokampal piramidal hücre yoğunluğunda azalma, piramidal hücrelerde küçülme ve anormal düzenlenme, parahipokampal girus gri madde hacminde azalma, ön singulat korteks GABA internöronlarında azalma olduğu bildirilmiştir (55-60). Geniş bir seride yapılan MRG çalışmasında şizofrenlerde medial-temporal hacmin kontrollere göre azaldığı saptanmıştır (61).

Medial temporal lob yapılarının hacimlerindeki küçülmenin, pozitif ve negatif belirti şiddetleri ve prefrontal korteksin gerektiğinde etkinleşebilme yetisiyle ilişkili bulunduğu çalışmalar yayınlanmıştır (62). Ayrıca işitme korteksinin temporal loblarda yerleşmiş olması, şizofreni kliniği içinde yer alan işitme varsanılar ile bu bölge arasında bir ilişkinin varlığını akla getirir. İşitme korteksine ait yapısal bir bozukluk güvenilir şekilde gösterilmemiş olmakla beraber, işitme varsanıları olan hastalarda işitme korteksinin dışarıdan gelen uyarılarla etkinleşmesinin azaldığına ilişkin bir çalışma vardır (63).

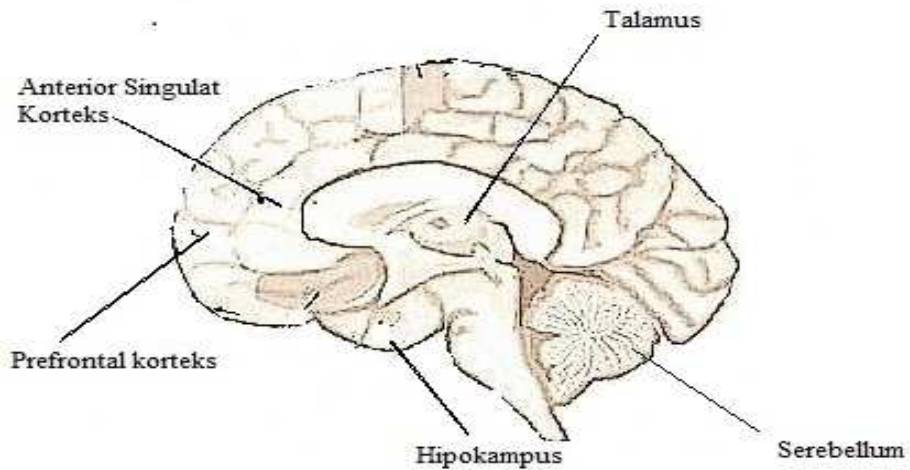
Talamus

Birçok çalışma şizofreni hastalarında, prefrontal kortekse bilgi aktarım istasyonu olan talamusta anormallik olduğunu bildirmektedir (64-66).

Pakkenberg talamusun prefrontal kortekse bilgi aktarım istasyonu olan medial dorsal çekirdeğinde önemli nöron kaybı olduğunu belirtmektedir (64). Buchsbaum ve arkadaşları şizofrenlerde yaptıkları PET (pozitron emisyon tomografisi) çalışmasında talamik anormallik gözlemişlerdir (66). Ayrıca her iki hemisferdeki talamusu birbirine bağlayan adhesio interthalamica yapısının hacminde azalma bildirilmiştir. Talamus sınırlarının 13-14. haftalarda birleştiği göz önüne alındığında adhesio interthalamica yapısındaki anomalinin gelişimsel bir patolojiye işaret ettiği düşünülmektedir (23). Bu bulgular şizofrenide talamusun filtreleme görevinde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir.

Serebellum

Serebellum sıralama, koordinasyon ve zamanlama işlevlerini üstlenmiş bir yapıdır (23). Serebellar hastalığı olanlarda görsel-uzaysal, dil ve bellek işlevlerinde frontal lob benzeri bozukluk görülmektedir (67). Fonksiyonel görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmada şizofren hastaların serebellar metabolizmasında normallere göre azalma saptanmıştır (68,69). (Şekil 1).



Şekil 1: Anterior singulat korteks, talamus, prefrontal korteks, hipokampus ve serebellumun beyin lokalizasyonlarının şematik gösterimi

BEYİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Beyin görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler şizofreninin daha iyi anlaşılmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Günümüzde görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında hem anatomik hem de işlevsel anormallikler tespit edilmektedir (24).

Pnömoensefalografi

Yaşayan hastada beyin görüntüleme yöntemlerinin ilk örneği, bugün ancak tarihi bir değer taşıyan pnömoensefalografidir. Bu inceleme, lumbal ponksiyon yoluyla verilen havanın ventriküllere ulaşması beklendikten sonra radyolojik yöntemlerle görüntülenmesi esasına dayanmaktadır (70). Jacobi ve Winkler 1927'de pnömoensefalografi ile şizofreni hastalarında kortikal ve subkortikal anormallik görülme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (71). Bu yöntemle 1980'lere dek çeşitli çalışmalar yapılmış ve şizofreni hastalarında özellikle 3. ventrikül başta olmak üzere ventrikuler sistem bozuklukları ve serebral atrofiyi destekleyen bulgular elde edilmiştir (72,73).

Ekoansefalografi

Ekoansefalografi, ultrason frekansları aracılığı ile beyin orta hat yapıları hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Bilgisayarlı beyin tomografisinin (BBT) yakın dönemde kullanıma girmesi nedeni ile ekoansefalografi çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Şizofreni hastalarında ekoansefalografi ile ventrikül genişlemesi belirlenmiş ve ventrikül büyüklüğünün antipsikotik ilaca verilen yanıt ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (74).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

70'li yılların başında bilgisayarlı tomografinin hizmete girmesiyle birlikte psikiyatrik bozukluklarda görülen yapısal beyin anomalilerinin değerlendirilmesinde hız kazanılmıştır. Şizofrenide BBT çalışmalarında en çok ventrikül genişliği araştırılmıştır. İlk olarak Johnstone ve arkadaşları tarafından lateral ventrikül

genişlemesi bildirilmiş ve ventrikül genişliği ile kognitif bozukluk ve negatif belirtiler arasında ilişki gözlenmiştir (75). Bir başka araştırmada ise Raz ve ark. 23 çalışmayı değerlendirmiş; üçüncü ventrikül genişlemesinin araştırmaların çoğunda saptanan bir bulgu olduğunu bildirmiştir (76).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1980'li yıllardan itibaren kullanım alanına girmiş olan MRG yöntemi, canlılarda beyin anatomisinin incelenmesine olanak sağlamış ve psikiyatrik bozukluklardaki nöroanatomik değişimlerin ortaya konduğu özgül uygulama alanları bulmuştur.

Şizofrenide ilk MRG çalışmasını yapan Smith ve ark. (1984) hastalarda lateral ventriküllerde genişleme bildirmişlerdir (77). Shenton ve arkadaşlarının, şizofreni hastalarında yapılan, 1988 -2000 yılları arasında yayınlanmış 193 MRG çalışmasını içeren bir gözden geçirme yazısında; çalışmaların %80'inde ventriküler genişleme ve %73'ünde üçüncü ventrikül genişlemesi olduğunu belirtmişlerdir (78).

MRG araştırmalarında ayrıca şizofreni hastalarında prefrontal ve temporal kortekste kortikal gri maddede azalma, amigdala, hipokampus, entorhinal korteks ve talamus gibi limbik sistem yapılarında hacim azalması; bazal ganglion çekirdeklerinde hacim artışı olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Bu bulgular postmortem dokuların nöropatolojik incelemelerinden elde edilen bulgularla uyumludur (78).

Yüksek riskli bireylerde, anterior singulat, sol amigdala ve sağ insulada gri cevher miktarında azalma tespit edilmişken ilk epizod şizofrenide anterior singulat ve sağ insulada gri cevher hacminde azalma bulunmuştur. Kronik şizofreni hastalarında ise yüksek riskli bireylerle aynı bölgelerde ancak daha fazla gri madde volüm kaybının yanısıra superior temporal girus, talamus, posterior singulat ve parahipokampal girusta da volüm kaybı tespit edilmiştir (79).

Tek Fotonlu Bilgisayarlı Emisyon Tomografisi (SPECT) ve Pozitron Emisyon (PET)

Dokuların kanlanmasını, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan, tomografik görüntüleme ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı,

noninvaziv bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. SPECT ise radyonükleidin vücuttaki dağılımını üç boyutlu olarak görüntüleyebilen nükleer tıp yöntemidir. Çözünürlüğü daha zayıf ancak PET'e göre daha basit ve ucuz bir yöntem olup beyin kan akımının incelenmesine de imkan tanır.

Şizofrenide fonksiyonel incelemelerin ilki Ingvar ve Franzen'in kronik şizofreni hastalarında frontal bölgedeki kan akımında azalmayı bildiren araştırmasıdır (80). Ravizza ve arkadaşları ilk epizod şizofreni hastalarında zaman içinde hipofrontalite geliştiğini göstermiştir (81).

İlerleyen SPECT ve PET çalışmaları sonucunda şizofreni hastalarında işlem bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili testler sırasında dorsolateral prefrontal kortekste kan akımında ve glukoz kullanımında bozukluklar olduğu bildirilmiş, temporo- limbik yolakların kanlanmasında bozulmanın subkortikal dopamin salınımının baskılanmasında bozukluk ve pozitif belirtilerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve işitme varsanılarının subkortikal, mediyal temporal ve limbik bölgelerde artmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82-83).

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir (84).

MRS doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için protonların “kimyasal kayma” etkisine dayanılarak geliştirilmiş bir uygulamadır. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu nedenle su ve yağ gibi farklı yapıya sahip moleküllerdeki hidrojen protonları farklı rezonans gösterirler. Bu etkilenmeye, yani aynı protonların farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesine ‘kimyasal kayma’ etkisi denir. Normal MRG incelemelerinde artefakta neden olan bu kimyasal kayma etkisi, MRS’de bilginin kaynağını oluşturmaktadır (70).

MRS inceleme için vücutta manyetik vektörü olan birçok atom; hidrojen (H1), fosfor (P31), karbon (C13), sodyum (Na23), flor (F19), nitrojen (N15), potasyum (K39) ve lityum (Li7) kullanılabilir. Ancak sadece fosfor ve hidrojen rutin klinik değerlendirmede invivo olarak yeterli konsantrasyonda bulunur. Hidrojen, organik

dokularda doğal olarak yüksek miktarda bulunması ve diğer manyetik çekirdekler ile karşılaştırıldığında en yüksek manyetik duyarlılığa sahip olması nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır (85). Bu tip incelemeye Proton MRS (1H-MRS) adı verilmektedir. Proton MRS spektrumundaki her pik ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanabilmektedir. Spektral grafide su yüksek frekansta, yağ düşük frekanstadır. Çoğu metabolit su ve yağ arası rezonans ve pik yaparlar. Pikin yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı temel sistemde MRG frekansı ile farkını (kimyasal kaymasını) gösterir. Her pik, rezonans frekansının yüksekliğini ve yarı yüksekliğini içermektedir. Spektrumda frekans farkı “ppm”(parts per million, 10^{-6}) çizelgesi ile gösterilmektedir (70). Proton MRS tek voksel veya multivoksel görüntüleme teknikleri kullanılarak uygulanabilir. Voksel terimi örneklenecek hacim elemanı için kullanılır. Vokselin genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide voksel büyüklüğü genellikle 2-8 cm³ arasında değişir. Tek voksel MRS’de bilgiler, önceden tanımlanan tek bölgeden elde edilir. Avantajı spektrumun kısa zamanda elde edilebilmesidir; dezavantajı ise genelde inceleme yapılan alanın geniş olması ve bu nedenle heterojen doku içerebilmesidir. Multivoksel incelemede bilgiler çok sayıda bölgeden aynı anda elde edilir. Multivoksel incelemede daha fazla zamana ihtiyaç olmasına rağmen incelenen alanın daha küçük olması nedeni ile doku içeriği daha homojendir (70).

Spektrum kısa veya uzun eko zamanları (TE-eko time) kullanılarak elde edilebilir. Uzun TE kullanıldığında elde edilen spektrumda daha az metabolit piki gözlenir (uzun TE’ye sahip metabolitler) ancak baseline gürültü ve sinyallerin üst üste binme oranı düşüktür. Eğer kısa TE değerleri kullanılırsa (<30 ms) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler de izlenebilir (70). MRS de N-Asetylaspartat (N-AA), kreatin/fosfokreatin (Cre/PCre), kolin (Cho), glukoz (Glu), myoinositol (myo-I), laktat (lac), alanin (Ala), glutamat ve glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi biyokimyasal metabolitler izlenebilmektedir (84).

Proton MRS’de Kullanılan Metabolitler

Metabolitlere ait pik pozisyonları 0-4 ppm arasında ortaya çıkmakta olup skala sağdan sola doğrudur. Normal metabolitlerin beyindeki yoğunlukları yaş ile orantılı

olarak değişiklik gösterir. Bu değişiklikler hayatın ilk 3 ayı daha belirgindir. Neonatal beyinde baskın olan metabolit kolin, erişkin bir beyinde ise N-asetil aspartattır (70).

N-Asetil Aspartat (N-AA)

N-AA 2,02 ppm'de izlenen en belirgin piktir. N-AA santral sinir sisteminde akson, nöron, dentritlerde bulunur. Nöronun mitokondrisinde üretilir ve nöron sitoplazmasına taşınır. Nöronal ve aksonal belirleyici olarak kabul edilir. Birçok beyin hasarında azalır. SSS dışında yoktur. Miktarı yaşa, cinsiyete ve beyin farklı anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Beyin maturasyonu geliştikçe N-AA/Cre oranı artar. N-AA azalması nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir. Tümörler, multipl skleroz, birçok lökoensefalopati, radyasyon nekrozu, hipoksi, epilepsi, infarktlarda N-AA pikinde azalma ya da kayıp görülür. Canavan hastalığında N-AA artar (6).

Kolin (Cho)

Kolin, 3.2 ppm'de pik yapar. Spektroskopik incelemede oldukça önemli klinik veriler sağlayan bir metabolittir. Total kolin, fosforil-kolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Kolin hücre zarındaki fosfolipidlerin metbolizmasına katılmaktadır. Hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Kolin miyelin, hücre membranları ve diğer kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MRS'de görülebilir duruma gelir. Tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, HIV enfeksiyonu, enflamasyon, diabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (6).

Kreatin/Fosfokreatin (Cre)

Kreatin, 3.02 ppm de pik yapar. Beyin hücresinde enerji bağımlı sistemlerin korunması ile ilişkilidir. Sabit bir metabolittir. Bu nedenle karşılaştırma ve kontrol

için kullanılır. Hipometabolik durumlarda artar (tümör, travma, hipoksi gibi), hipermetabolik durumlarda ise azalır (6).

Myoinositol (myo-I)

Myo-I piki 3.56 ppm'de görülür. Kısa TE (20 ms) çekimlerde en belirgindir. Aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ozmoregülatör rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle gliyal belirleyicidir. Alzheimer, diabetes mellitus, baş boyun tümörleri gibi durumlarda artar. İnfarkt, hipoksi, lityum tedavisi gibi durumlarda ise azalır (85-86).

Glutamat-Glutamin (Glx)

Glutamat mitokondrial metabolizmada uyarıcı nörotransmitter olarak rol alır. Glutamin nörotransmitter detoksifikasyonu ve aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli rol alır. Bu iki metabolitin rezonans piki birbiri ile çok yakın olup 2.1 ve 2.5 ppm arasında lokalizedir ve toplamları Glx ile gösterilir. Ancak 3-4 T gibi yüksek alan gücünde glutamat ve glutamin rezonansları ayrılmaya başlar. Serebral glutaminde artış karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide ve Reye sendromunda artmış kan amonyak düzeyleri sonucunda glutamin sentezinin artışına bağlı gelişir (87).

Şizofrenide MR Spektroskopi Çalışmaları

Şizofrenide MRS yöntemi kullanılarak birçok beyin bölgesi çalışılmakla birlikte en çok çalışılan bölge prefrontal kortekstir. Bu çalışmaların çoğunda N-AA seviyesinde anlamlı azalma saptanmıştır. N-AA düzeyleri nöronal bütünlüğün ve canlılığın göstergesi olarak kabul edilmektedir (88). Bu nedenle N-AA değişikliklerinin nöronal patolojiden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (89-90). Literatürdeki ilk metaanaliz 2005 yılında Steen ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu metaanalizde 1256 hasta, 1209 sağlıklı kontrol içeren 64 çalışmayı incelenmiş ve şizofreni hastalarında hipokampüsün medyal temporal bölgesinde ve prefrontal lobda tutarlı N-AA azalması gösterilmiştir (11). 2011 yılındaki bir derlemede ise kronik ve ilk atak hastalarda frontal lob, temporal lob, talamus, cerebellum ve corpus

callosumda N-AA azalması görülürken, parietal lob, occipital lob ve bazal ganglionlarda bu azalmanın olmadığı belirtilmiştir (91).

Cecil ve ark. fosfolipid metabolizmasında rol alan kolinin şizofreni hastalarında frontal bölgede artmış olduğunu tespit etmişler ve bunun lipid metabolizmasındaki bozulmanın belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir (92). Ancak bazı çalışmalarda gösterilen MRS de Cho sinyalinde azalmanın nedeninin ise myelin değişimleri ve kolin içeren fosfolipidlerin sentezide azalma olarak belirtilmiştir (93-94). Kolin sinyalindeki değişimler halen tartışmalıdır.

Chang ve ark yaptıkları çalışmada frontal ve temporal bölgelerde N-AA ve myo-I değerlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma tespit etmişler ve myo-I düzeylerindeki azalmanın glial içerik ve fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (95).

İlk atak ve kronik şizofreni hastalarını karşılaştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır. Molina ve ark. ile Ohrmann ve ark.'nın çalışmalarında PFK N-AA/Cre düzeyi kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol ve ilk atak psikoz hastalarına göre düşük olarak bulgulanmıştır ve yazarlar N-AA azalmasının kronik dönemde ortaya çıktığını söylemişlerdir (17-19). Başoğlu ve ark. 15 kronik şizofreni 13 ilk atak psikoz hastasını karşılaştırdıkları çalışmada temporal korteks ve talamusta hem kronik hem de ilk atak hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük N-AA/Cre oranları tespit etmişlerdir. Szulc ve ark.'nın çalışmasında ise 31 ilk atak hastası, 17 kronik şizofreni hastası 13 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, hasta gruplarında frontal bölgede Cho seviyesinde yükseklik, N-AA seviyesinde ise düşme eğilimi olduğu bildirilmiştir (15-16). Nöronal bütünlüğün hastalık evresi açısından farklılık gösterip göstermediği halen tartışmalıdır. Çalışmamızda serebral metabolit düzeylerinin ilk atak ve kronik şizofreni hastalarında sağlıklı bireylerden farklılık gösterip göstermediği, ayrıca ilk atak ve kronik şizofreni hastaları arasında metabolit düzeyi açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Bu araştırma, 30 kronik şizofreni hastası ile minimal tedavi alan (en fazla 4 hafta) 24 ilk atak psikoz hastası ve hasta grubuyla yaş-cinsiyet olarak benzer olan 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapılmış hastane tabanlı bir çalışmadır.

Hasta grupları ve kontrol grubu ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra, gönüllü olanlardan yazılı onay alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş, 15.10.2010 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00.400-3/98 sayılı yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır. MRS çekimleri için 2011TPF004 projesi numarası ile Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan ödenek alınmıştır.

VAKA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışma grubu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı psikoz polikliniğinden takip edilen ve/veya kliniğimizde yatarak tedavi gören, DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konmuş kronik hastalar ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri veya Denizli Devlet Hastanesi psikiyatri polikliniği/kliniğine başvuran ilk psikotik atak geçiren hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm vakalara yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme formu (SCID-I) uygulanarak eksen I tanıları değerlendirildi. Çalışmaya alınma ölçütleri; 18-60 yaş arasında olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, kronik hastalar için DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanı ölçütlerini karşılamak, klinik genel izlenim puanına göre orta ve üzeri derecede belirti düzeyine sahip olmak, hastalık öyküsünün 3 yıldan fazla olması, ilk atak psikoz hastaları için hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış semptomlarından bir ya da daha fazlasının bulunması ve kısa süredir antipsikotik tedavi alıyor olmak (en fazla 4 hafta) olarak belirlendi. Hastalar tanı doğrulaması için takibe alınarak izlendi. Dışlama ölçütleri; tanısız amaçlı psikiyatrik görüşmeye engel olacak düzeyde zeka probleminin olması, DSM-IV'e göre diğer eksen I tanılarının olması, nikotin dışında

madde kötüye kullanım öyküsünün olması, nörolojik ve organik mental bozukluğun bulunması olarak belirlendi.

İlk psikotik atak tanısı düşünülerek çalışmaya dahil edilen bir hasta nörolojik (Fahr) hastalığı nedeni ile, üç hasta duygudurum bozukluğu (psikotik özellikli manik atak, organik duruma bağlı duygudurum bozukluğu, psikotik özellikli depresyon) nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Bir hastanın ise MRS değerlerinin artefaktlı olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi.

KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ

Kontrol grubu, 18 - 60 yaş arası 30 gönüllü birey ile oluşturuldu. Bu kişiler çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme formu (SCID-I) uygulanarak eksen I tanıları değerlendirildi. Kontrol grubundaki bireylerden, herhangi bir psikiyatrik bozukluk için tanı ölçütlerini karşılayanlar, nörolojik ve organik mental bozukluğu olanlar ile psikiyatrik görüşmeye engel olacak düzeyde zekâ problemini olanlar dışlandı. Bireylerin vaka grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olmasına dikkat edildi

VERİ TOPLANMASI

Sosyodemografik Veri Formu

Vakaların sosyodemografik ve hastalıklarının klinik özelliklerine ilişkin bilgilerin kaydedilmesi için tarafımızca hazırlanmış formlar kullanıldı (bkz. EK-1)

DSM Eksen 1 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

Çalışma katılan tüm vakalara yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme formu (SCID-I) uygulandı. SCID-I, First ve arkadaşları tarafından geliştirilen, kişilerin “şu anda” ve “yaşam boyu” Eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını göz önüne alarak araştıran bir görüşme formudur (96). Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından 1999 yılında türkçeye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (97).

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Şizofrenide pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin doldurulması hastayla yapılan görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi gibi) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir. 1-7 arasındaki maddeler varsanılar, 8-20 arasındaki maddeler hezeyanlar, 21-25 arasındaki maddeler garip davranış ve 26-34 arası maddeler yapısal düşünce bozukluğu ile ilgilidir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile toplam puan elde edilir (Bkz. EK-2). Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (98).

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Ölçeğin doldurulması hastayla yapılan görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları tedavi ekibi gibi) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir. 1-8 arasındaki maddeler affektif küntleşme, 9-13 arasındaki maddeler aloji, 14-17 arasındaki maddeler apati, 18-22 arasındaki maddeler anhedoni ve 23-25 arasındaki maddeler dikkat eksikliği alt ölçeklerine aittir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir (Bkz EK-3). Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (99).

Klinik Genel İzlenim (KGİ)

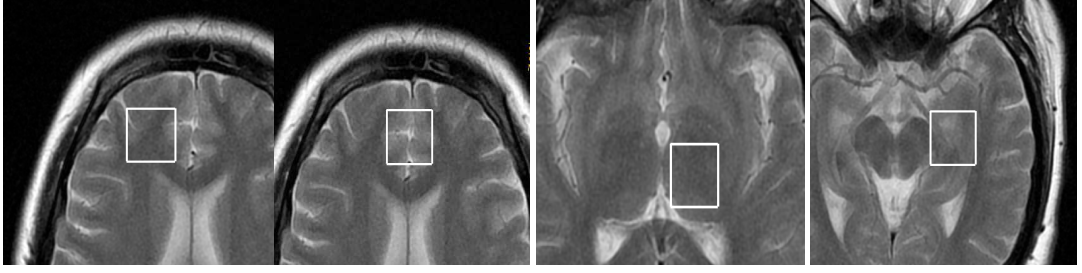
Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. KGİ üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen görüşme sırasında doldurulur (100).

- I. KGİ-Hastalık şiddeti: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir.
- II. KGİ-Düzelme: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. Bu ölçek bu çalışmada kullanılmamıştır.
- III. KGİ-Yan Etki Şiddeti: Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu ölçek bu çalışmada kullanılmamıştır (Bkz EK-4).

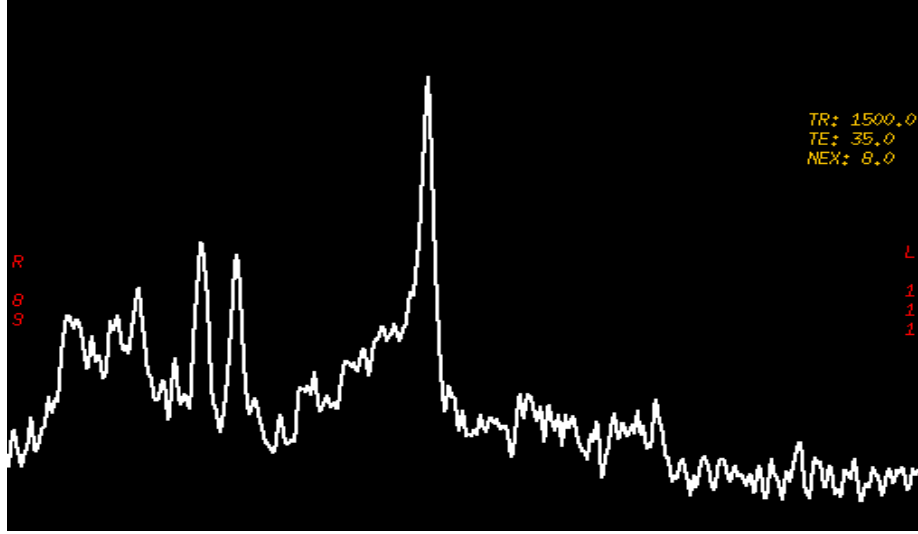
MAGNETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

Çalışmamız 1.5 tesla manyetik rezonans cihazı (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, USA) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak yapıldı. Manyetik rezonans protokolü horizontal planda ve 10 mm kalınlığında ve (TR/TE: 3000/88,2), FOV (görüntüleme alanı); 10, Matrix; 512x512, Next;1 parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı fast spin eko (FSE) sekansı ile yapıldı. MR spektroskopisi ise her bir dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, talamus ve hipokampus bölgelerine yerleştirilen tek voksel (1H -voksel) tekniği ile yapıldı (Şekil 2). İncelenen volüm miktarı (VOI; *volume of interest*) ağırlıklı olarak belirlenen bölgeler ile ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal *shift selektif puls* (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi volümünü lokalize eden *point-resolved spectroscopy* (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 3000 - 35). Sonuçta dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, talamus ve hipokampus bölgelerindeki VOI içinden kısa TE süreli spektrumlar elde edildi ve 'General Electric software spectral analiz programı' ile elde edilen metabolit oranları değerlendirildi (Şekil 3).

H^1 MRS analizleri bir radyoloji uzmanı tarafından yapılmış ve DLPMK, ASK, talamus ve hipokampus alanlarında N-AA, Cho, Cre, myo- I düzeyleri elde edilmiş ve Cre ile oranları hesaplanmıştır.



Şekil 2: Tek voksel tekniği ile her bir DLPGK, ASK, talamus ve hipokampus bölgelerine yerleştirilen H¹ MRS uygulaması.



Şekil 3: H¹ MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.

İSTATİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Uygunluk Testi ile incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farklılık olup olmadığı χ^2 (Ki Kare) testi ile araştırıldı. Üçlü gruplar arasında ölçümsel değişkenler açısından farklılık olup olmadığı tek yönlü ANOVA analizi ile, ikili gruplarda ise t testi ve Mann Whitney U ile araştırıldı. ANOVA testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değişkenler için farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı, Tukey Post Hoc test yapılarak incelendi. MRS metabolit değerlerinin üçlü gruplarda karşılaştırılmasında yaş ve cinsiyet kovaryat olarak belirlendi ve ANCOVA testi

uygulandı. Yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve klinik ölçek puanları ile MRS değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında olan 36 (%45,6) kadın, 43 (%54,4) erkek alındı. Katılımcıların 30'u kronik şizofreni, 19'u ilk psikotik atak, 30'u sağlıklı kontrol idi. Hastaların en genci 18 ve en yaşlısı 59 olmak üzere yaş ortalaması $31,85 \pm 9,40$ yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim yılı, medeni durum ve sosyoekonomik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Tanı gruplarında sosyodemografik özellikler tablo 1 de belirtilmiştir.

Tablo 1: Tanı gruplarında sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

	İlk Atak Psikoz		Kronik Şizofreni		Kontrol		F*	p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
Yaş	29,32	9,92	34,33	11,19	30,93	6,58	1,897	0,157
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%	χ^2	p**
Cinsiyet								
Kadın	10	52,6	12	40	14	46,7	0,772	0,68
Erkek	9	47,4	18	60	16	53,3		
Medeni Hal								
Evli	7	36,8	10	33,3	15	50,5		
Boşanmış/ex	1	5,3	3	10	1	3,3	2,597	0,627
Bekâr	11	57,9	17	56,7	14	46,7		
Eğitim Süre								
5 yıl	4	21,1	11	36,7	4	13,3		
8 yıl	5	26,3	5	16,7	3	10	11,536	0,073
11 yıl	5	26,3	12	40	13	43,3		
15 yıl	5	26,3	2	6,7	10	33,3		
Sosyoekonomik Düzey								
Alt	2	10,5	5	16,7	2	6,7		
Orta-alt	9	47,4	18	60	15	50	6,367	0,383
Orta-üst	8	42,1	6	20	10	33,3		
Üst	0	0	1	3,3	3	10		

*Tek yönlü ANOVA testi. **Ki Kare testi

KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar aile yüklülüğü açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (p:0,019) İlk psikotik atak grubunda % 31,6 (s:6) hastada, kronik şizofreni grubunda % 26,7 (s:8) hastada ailede psikotik bozukluk öyküsü saptanırken, kontrol grubunda %3,3 (s:1) hastada psikotik bozukluk öyküsü mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: Tanı gruplarında aile öyküsünün karşılaştırılması

Aile Yüklülüğü	İlk Psikotik Atak		Kronik Şizofreni		Kontrol		χ^2	*p
	s	%	s	%	s	%		
Ailede psikotik bzk öyküsü var	6	31,6	8	26,7	1	3,3	7,888	0,019
Ailede psikotik bzk öyküsü yok	13	68,4	22	73,3	29	96,7		

*Ki kare testi

Tanı gruplarında hastalık süresi ortalamaları; ilk psikotik atak hastaları için $69,94 \pm 90,18$ gün iken, kronik şizofreni hastaları için $128,40 \pm 82,84$ ay olarak hesaplandı.

Tanı grupları, hastalığın başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığında, ilk psikotik atak hastalarının başlangıç yaşı $29,32 \pm 9,91$ iken, kronik şizofreni hastalarının başlangıç yaşı $23,83 \pm 9,86$ idi. Başlangıç yaşı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (t: 1,892 p:0,065)

Başlangıç yaşları gruplar içinde cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında; kronik şizofreni hastalarında kadın ($23,42 \pm 7,86$) - erkek ($24,11 \pm 11,22$) arasında anlamlı fark saptanmazken, ilk atak psikoz tanısı konmuş kadınların yaş ortalaması ($33,90 \pm 10,65$), ilk atak psikoz tanısı konmuş erkek hastaların yaş ortalamasından ($24,22 \pm 6,18$) anlamlı olarak yüksekti (p=0,029) (Tablo 3).

Tablo 3 : Tanı gruplarında başlangıç yaşının cinsiyetler arasında karşılaştırılması

Başlangıç Yaşı	Kadın		Erkek		t	p*
	Ort.	SD	Ort.	SD		
İlk Atak Psikoz	33,90	10,65	24,22	6,18	2,285	0,029
Kronik Şizofreni	23,42	7,86	24,11	11,21	-0,186	0,854

*t testi

Olgularda psikotik bulguların şiddetini değerlendirmek için SANS, SAPS ve KGİ ölçekleri uygulandı. Gruplar arasında SANS ve KGİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, ilk psikotik atak hastalarında SAPS skorları kronik şizofreni grubundan anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4).

Tablo 4: Tanı gruplarında klinik değerlendirme ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	İlk Psikotik Atak		Kronik Şizofreni		T	p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
SANS	31,63	20,36	27,13	14,21	0,911	0,367
SAPS	29,11	15,14	19,33	9,65	2,508	0,018
KGİ	4,84	0,95	4,40	0,72	1,687	0,073

*t testi

Hastalar kullandıkları ilaçlar açısından incelendiğinde; ilk atak psikoz hastalarından 15 hasta atipik antipsikotik (9 olanzapin, 4 risperidon, 2 aripiprazol), 2 hasta 2'li atipik antipsikotik (1 olanzapin+ketiypin, 1 olanzapin+paliperidon), 1 hasta atipik antipsikotik + tipik antipsikotik (olanzapin+zuklopentiksol) kullanmakta idi. 1 hasta ise antipsikotik kullanmıyordu (Tablo 5).

Kronik şizofreni grubunda ise 15 hasta atipik antipsikotik (5 aripiprazol, 3 olanzapin, 3 paliperidon, 2 risperidon, 2 ziprasidon), 6 hasta 2'li atipik antipsikotik (2 olanzapin + risperidon, 1 klozapin + amisülpirid, 1 amisülpirid + risperidon, 1 ketiypin + risperidon, 1 olanzapin + sülpirid), 1 hasta tipik antipsikotik (1 flupentiksol), 6 hasta atipik ve tipik antipsikotik (1 klozapin + zuklopentiksol, 1 aripiprazol + klozapin + flupentiksol, 1 amisülpirid + flupentiksol, 1 ziprasidon + zuklopentiksol, 1 klozapin + zuklopentiksol + haloperidol, 1 olanzapin + flupentiksol) 2 hasta ise atipik antipsikotik

ve duygudurum düzenleyicisi (1 aripiprazol + ketiyapin + valproik asit, 1 risperidon + klozapin + ziprasidon + valproik asit) kullanmakta idi (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların kullandığı ilaçlar

İLK ATAK PSİKOZ	sayı (s)	%
Atipik AP	15	78,9
2 li Atipik	2	10,5
Atipik AP+TipikAP+Antidepresan	1	5,2
İlaç kullanmayan	1	5,2
KRONİK	sayı (s)	%
Atipik AP	15	50,0
Tipik AP	1	3,3
Atipik+Tipik AP	6	20,0
Atipik+Atipik AP	6	20,0
Atipik+DDD	2	6,6

MRS METABOLİT DEĞERLERİNİN ÇALIŞMA BÖLGELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm gruplarda, sağ DLPFK MRS metabolit değerleri tablo 6'da verilmiştir. Sağ DLPFK Cho değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Cho değeri, kronik şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulgulanmıştır ($p=0,040$). İlk psikotik atak grubundaki Cho değeri de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer metabolit değerleri ve Cre ile oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 6: Tanı gruplarında sağ DLPFK MRS metabolitlerinin karşılaştırması

MRS Metabolitleri	İlk Psikotik Atak s:19		Kronik Şizofreni s:30		Kontrol s:30		F*	p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
N-AA	60,36	12,55	61,10	12,20	62,4	10,20	0,230	0,795
N-AA/Cre	1,61	0,25	1,58	0,30	1,72	0,23	1,629	0,203
Cre	38,55	6,61	39,33	8,17	36,96	5,93	0,616	0,543
Cho	39,52	9,15	40,20	8,91	34,81	5,82	3,367	0,040 Ş>K
Cho/Cre	1,02	0,19	1,03	0,20	0,94	0,14	1,554	0,219
Myo-I	29,07	5,02	29,30	5,24	27,55	4,90	0,692	0,505
Myo-I/Cre	0,71	0,11	0,75	0,20	0,72	0,16	0,164	0,849

* ANCOVA testi

K=Sağlıklı kontrol grubu Ş=Kronik şizofreni grubu

Tüm gruplarda, beynin anterior singulat bölgesinde gözlenen MRS metabolitlerinin ortalama değerleri tablo 7’de verilmiştir. Anterior singulattaki MRS değerleri ve Cre ile oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7: Tanı gruplarında ASK MRS metabolitlerinin karşılaştırılması

MRS Metabolitleri	İlk Psikotik Atak s:19		Kronik Şizofreni s:30		Kontrol s:30		F*	p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
N-AA	59,72	9,85	58,65	13,08	63,96	10,81	1,565	0,216
N-AA/Cre	1,47	0,23	1,46	0,22	1,53	0,19	0,664	0,518
Cre	41,52	7,00	39,90	7,62	42,06	6,55	0,691	0,505
Cho	36,94	7,30	37,64	10,01	37,55	6,42	0,032	0,968
Cho/Cre	0,87	0,12	0,92	0,15	0,89	0,18	0,250	0,780
Myo-I	28,60	5,36	28,18	4,96	28,70	4,84	0,176	0,839
Myo-I/Cre	0,68	0,14	0,66	0,12	0,67	0,12	0,227	0,798

* ANCOVA testi

Tüm gruplarda, sol talamus MRS metabolit değerleri tablo 8’de gösterilmiştir. Talamus MRS değerleri ve kreatinin ile oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 8: Tanı gruplarında sol talamus MRS metabolitlerinin karşılaştırması

MRS Metabolitleri	İlk Psikotik Atak s:19		Kronik Şizofreni s:30		Kontrol s:30		F	p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD		
N-AA	79,5	15,92	76,31	15,72	85,53	11,96	2,531	0,087
N-AA/Cre	1,75	0,17	1,71	0,25	1,73	0,22	0,045	0,956
Cre	45,31	7,76	45,6	8,28	49,56	4,94	2,843	0,065
Cho	41,13	6,5	41,82	8,67	45,2	6,81	1,94	0,151
Cho/Cre	0,89	0,11	0,94	0,2	0,91	0,1	0,588	0,558
Myo-I	26,5	4,31	27,22	5,29	27,89	6,3	0,302	0,74
Myo-I/Cre	0,549	0,07	0,59	0,14	0,56	0,11	0,343	0,711

*ANCOVA testi

Sol hipokampustaki MRS metabolit değerlerinden N-AA ve Cho değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Kronik şizofreni grubundaki sol hipokampus N-AA değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. ($p=0,014$). İlk atak psikoz hastaları ile kronik şizofreni hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Sol hipokampus Cho değeri kronik şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. ($p=0,043$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte N-AA/Cre ve Cre düzeyleri de kronik şizofreni hastalarında düşme eğiliminde idi (Tablo 9).

Tablo 9: Tanı gruplarında sol hipokampus MRS metabolitlerinin karşılaştırması

MRS Metabolitleri	İlk Psikotik		Kronik		Kontrol		F	p*	
	Atak s:19		Şizofreni s:30		s:30				
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
N-AA	54,64	14,29	45,73	11,06	56,85	12,09	4,626	0,014	K>Ş
N-AA/Cre	1,53	0,25	1,4	0,18	1,5	0,16	2,559	0,086	
Cre	37	9,69	32,86	6,32	38,38	7,07	2,531	0,088	
Cho	36	10,79	31,04	7,42	37,86	8,39	3,34	0,043	K>Ş
Cho/Cre	1,03	0,23	0,97	0,17	0,95	0,17	0,902	0,412	
Myo-I	30	6,06	28,56	3,16	28,65	3,77	0,627	0,539	
Myo-I/Cre	0,8	0,13	0,88	0,2	0,75	0,16	1,99	0,149	

*ANCOVA testi

Tanı gruplarında MRS değerleri cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında ilk psikotik atak grubundaki hastalarda DLPFK Myo-I/Cre oranı (p:0,033), ASK N-AA düzeyi (p:0,029) , ASK Cho düzeyi (p:0,021) ve ASK Cho/Cre oranı (p:0,003) erkek hastalarda kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, hipokampus N-AA/Cre oranı (p:0,007) ise kadın cinsiyette göre daha düşük bulguları. Kronik şizofreni hastalarında ASK Cre düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha düşüktü (p:0,024). Sağlıklı kontrol grubunda ise ASK Cho düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (p:0,032). İncelenen diğer bölge ve metabolitlerde cinsiyetler arası fark saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren bölgeler tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Tanı gruplarında cinsiyete göre MRS metabolit düzeyleri

MRS Metabolitleri	Kadın		Erkek		T	p*	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
İlk Psikotik Atak							
DLPFK Myo-I/Cre	0,65	0,09	0,79	0,09	-2,127	0,033	E>K
ASK N-AA	55,20	7,43	64,88	9,42	-2,180	0,029	E>K
ASK Cho	32,88	5,90	42,11	6,00	-2,317	0,021	E>K
ASK Cho/Cre	0,79	0,08	0,97	0,08	-2,938	0,003	E>K
Hipokampus N-AA/Cre	1,70	0,21	1,36	0,15	-2,714	0,007	K>E
Kronik Şizofreni							
ASK Cre	43,41	6,03	37,55	7,8	-2,250	0,024	K>E
Kontrol							
ASK Cho	34,84	5,88	40,07	6,04	-2,144	0,032	E>K

*Mann-Whitney U

BAĞINTI ANALİZLERİ

Tüm Gruplarda Demografik Verilerle MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağntı Analizi

MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde ilk atak psikoz hastalarında sol talamus N-AA düzeyi ile yaş arasında negatif, Myo-I/Cre oranı ile yaş arasında pozitif bağlantı saptandı. Diğer MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağntı analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Kronik şizofreni grubundaki MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde; sol hipokampustaki Cre değerleri ile yaş arasında negatif korelasyon izlendi. Sağlıklı kontrol grubu ile yaş arasında yapılan bağntı analizinde sağ DLPFK Cho düzeyi, Myo-I düzeyi, Cho/Cre oranı, Myo-I/Cre oranı ile yaş arasında pozitif yönde bağntı saptandı. Sol hipokampustaki Cho/Cre değeri ile yaş

arasında pozitif korelasyon izlendi. Yaş ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren tanı gruplarında bölge metabolitleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Tanı gruplarında yaş ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi

MRS metabolitleri	İlk Psikotik Atak		Kronik Şizofreni		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Sol Talamus N-AA	-0,517	0,034	-0,289	0,128	-0,072	0,706
Sol Talamus Myo-I/ Cre	0,734	0,004	0,186	0,459	0,161	0,404
Sol Hipokampus Cre	-0,180	0,538	-0,545	0,007	0,035	0,865
Sağ DLPFK Cho	0,022	0,929	0,265	0,165	0,436	0,023
Sağ DLPFK Cho/Cre	-0,313	0,222	0,158	0,413	0,451	0,021
Sağ DLPFK Myo-I	-0,140	0,633	-0,226	0,338	0,487	0,018
Sağ DLPFK Myo-I/Cre	-0,200	0,512	-0,201	0,394	0,464	0,026
Sol Hipokampus Cho/Cre	0,378	0,183	0,008	0,972	0,471	0,023

*Pearson bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre hastalığın başlangıç yaşı ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizinde ilk psikotik atak grubundaki olguların hastalıklarının başlangıç yaşları ile sol talamus N-AA değeri arasında negatif, sol talamus Myo-I/Cre oranı arasında ise pozitif ilişki saptandı. Kronik şizofreni grubundaki olgular ile hastalıkların başlangıç yaşları arasında korelasyon bulunmadı. Hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren tanı gruplarında bölge metabolitleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: İlk psikotik atak grubunda hastalık başlangıç yaşı ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi

MRS Metabolitleri	r	p*
İlk Psikotik Atak		
Sol Talamus N-AA	-0,517	0,034
Sol Talamus Myo-I/Cre	0,734	0,004

*Pearson Bağıntı Analizi

Hastalığın süresi ile MRS metabolit düzeyleri arasında yapılan bağıntı analizinde anlamlılık saptanmadı.

Tanı gruplarına göre hastalık ölçek puanları ile MRS metabolit düzeyleri arasında yapılan bağıntı analizinde ilk psikotik atak grubundaki olguların SAPS ölçek puanı ile ASK Cho/Cre oranı arasında negatif, sol hipokampus MYO-I /Cre oranı ile SAPS puanları arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Kronik şizofreni olgularının SAPS ölçek puanı ile ASK N-AA/Cre oranı arasında negatif, sol talamus N-AA/Cre oranı ve sol talamus Cho/Cre oranı ile SAPS ölçek puanı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer bölgelerdeki metabolit düzeyleri ile SAPS ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

SANS ölçek puanları ile MRS metabolit düzeyleri arasında yapılan bağıntı analizinde kronik şizofreni olgularının SANS ölçek puanı ile DLPFK Cho düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Diğer bölgelerdeki metabolit düzeyleri ile SANS ölçek puanları arasında ilişki bulunmamıştır. İlk psikotik atak grubundaki hastalarda SANS ölçek puanı ile MRS metabolit düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

KGİ ölçek puanı ile MRS metabolit düzeyleri arasında yapılan bağıntı analizinde ilk psikotik atak grubundaki olgularda; ASK N-AA ve sol talamus Cho/Cre oranı ile KGİ puanları arasında negatif, kronik şizofreni olgularında, DLPFK N-AA düzeyi ile KGİ puanları arasında negatif ilişki saptanmıştır. Diğer bölgelerdeki MRS metabolit düzeyleri ile KGİ puanları arasında ilişki bulunmamıştır. Ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren tanı gruplarında bölge metabolitleri tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Tanı gruplarında klinik ölçek puanları ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizi

MRS Metabolitleri	İlk Psikotik Atak		Kronik Şizofreni	
	r	p	r	p*
SAPS				
ASK Cho/Cre	-0,566	0,014	-0,332	0,084
Hipokampus Myo-I/Cre	0,668	0,018	0,451	0,091
ASK N-AA/Cre	-0,218	0,384	-0,410	0,027
Talamus N-AA/Cre	0,126	0,630	0,407	0,032
Talamus Cho/Cre	-0,271	0,310	0,541	0,003
SANS				
DLPFK Cho	0,030	0,905	0,376	0,044
KGI				
ASK N-AA	-0,464	0,046	-0,136	0,482
Talamus Cho/Cre	-0,536	0,032	0,118	0,548
DLPFK N-AA	0,197	0,404	-0,383	0,037

*Pearson Bağıntı Analizi

TARTIŞMA

Bu çalışmada; ilk psikotik atak hastaları ile kronik şizofreni hastalarının DLPFK, ASK, talamus ve hipokampal bölge metabolit düzeyleri MRS yöntemi kullanılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Şizofreni etiyojisinde nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerin etkili olduğunu öne süren varsayımlarla uyumlu olarak (101,102), çalışmamızda ilk atak ve kronik şizofreni hastalarında serebral metabolit düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık gösterip göstermediği, ayrıca ilk atak ve kronik şizofreni hastaları arasında serebral metabolit düzeylerinin farklı olup olmadığı şeklinde iki temel hipotez test edilmiştir.

Sonuçlarımız hipotezlerimizi kısmen desteklemektedir. Çalışmamızda temel olarak; kronik şizofreni olgularının sağlıklı kontrollere göre DLPFK'te daha yüksek Cho düzeyi, hipokampuste ise daha düşük N-AA ve Cho düzeyleri gösterdikleri bulunmuştur. Kronik hastalarda, DLPFK Cho değeri ile negatif belirti şiddeti arasında pozitif korelasyon, N-AA düzeyi ile klinik global izlenim ölçeği puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İlk psikotik atak hastaları serebral metabolit düzeyi açısından sağlıklı bireyler ve kronik şizofreni olgularından anlamlı farklılık göstermemiştir.

Şizofreni hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, çekirdek belirtilerin altta yatan anormal nörobiyolojik süreçler ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Klinik belirtilerin ve hastalığa eşlik eden bilişsel bozulmanın heterojenite göstermesi ise şizofreni patofizyolojisinde birden fazla beyin bölgesinin rol oynadığını düşündürmektedir (91,103,104). Beyin metabolizmasını non-invaziv şekilde değerlendirmeye olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemi olan MRS, şizofrenide bölgesel metabolit değişimlerini ve tedavinin etkilerini belirlemek amacıyla giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. MRS yöntemi ile en çok çalışılan metabolit olarak, nöron canlılığını gösteren bir belirteç olarak kabul edilen N-AA öne çıkarken Cho, Cre, myo-I gibi diğer beyin metabolitleri de değerlendirilmiştir (105-108). Literatür incelendiğinde çalışmalar özellikle temporal, frontal loblar ve bazal ganglionlar üzerine yoğunlaşmaktadır (18,109,110).

DLPFK METABOLİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prefrontal kortekste gelişim bozukluğu, şizofreni patofizyolojisini açıklayan önemli kuramlar arasında yer alır (111,112). Bu hipotezi, beyin görüntüleme çalışmaları ile şizofreni hastalarında 'hipofrontalite' olarak nitelendirilen prefrontal korteks işlev bozukluğu saptanması desteklemektedir (113-115). Şizofreni hastalarında MRS çalışmalarında en çok incelenen bölge prefrontal kortektir. Nöronal bir belirteç olarak, beyindeki nöron miktarı ve bütünlüğü hakkında bilgi veren N-AA düzeyindeki değişiklikleri araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu bulgu üzerinde halen tartışmalar sürmektedir (11). Prefrontal korteksde N-AA düzeyini kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulan MRS çalışmalarında bu bulgunun nöronal kayıp ve nöronal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (88, 92, 94, 95, 116-119). Ancak prefrontal korteksde N-AA azalmasını desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (89,120-122). Şizofrenide N-AA bulgularını inceleyen kapsamlı bir metaanaliz çalışmasında, örneklem sayısının küçüklüğü, incelenen olgularda kadın cinsiyet baskınlığı, MRS çekiminde geniş VOI ve kısa TE kullanımı gibi faktörlerin N-AA değişiminin belirlenmesini etkilediği, hasta sayısının daha fazla olduğu (>20) erkek cinsiyetin baskın olduğu (>80%), TE>135ms, ve VOI<2 ml olduğu iyi tasarlanmış çalışmalarda frontal lobdaki N-AA azalmasının daha iyi belirlenebildiği sonucuna varılmıştır (10).

Bu görüşle uyumlu olarak bazı ilk atak psikoz çalışmalarında N-AA düzeyi düşük bulunmuştur. Örneğin, Cecil ve ark.'nın çalışmasında ilk atak hastalarda N-AA/Cre oranı frontal ve temporal bölgelerde sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın frontal bölgenin incelendiği örnekleme, ortalama 5 yıl gibi uzun bir hastalık süresine sahip 8 hastadan oluşturmaktadır (92). İlk atak hastalarda frontal bölgede N-AA azalmasını destekleyen diğer araştırmalar olan Bertolino ve ark. nın çalışmasında hasta grubunun çoğunluğunu (%70) erkek hastalar oluşturmaktadır (123). Stanley ve ark yapmış oldukları çalışmada ise incelenen hastalar erken başlangıçlı olgulardır (124). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ilk psikotik atakta frontal korteks N-AA düzeyi hasta grubunun cinsiyet, hiç tedavi görmemiş olma, görüntülemenin belirti başlangıcından sonraki hangi dönemde yapıldığı ile ilişkili olarak değişebilmektedir (10).

Çalışmamızda ilk atak psikoz hastalarında N-AA düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre farklılık gözlenmemesi; hastalarımızın görüntülemelerinin semptom başlangıcından kısa bir süre sonra yapılmış olmasına, kadın-erkek dağılımının eşit olmasına ve hasta grubumuzun minimal da olsa (en çok 4 hafta) antipsikotik tedavi almakta olmasına (temel olarak atipik antipsikotik) bağlı olabilir.

İlk psikotik atak hastalarını sağlıklı bireyler ile karşılaştıran çalışmalarda Galińska ve ark. (2007) prefrontal korteks, talamus ve temporal lob NAA/Cre oranında farklılık bulmamış, bu bulgularını hastalarının olasılıkla nöronal kaybın olmadığı daha iyi gidişe sahip bir alt grubu temsil ettiği şeklinde açıklamışlardır (125). Fannon ve ark. (2003) tedavi almamış olan ilk atak hastalarda hipokampal bölgede N-AA/Cre+PCre oranını hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük bulgularken, DLPFK'de gruplar arası farklılık saptamamışlardır (126). Goto ve ark. ise NAA/Cre oranını frontal bölgede farklı bulmazken sol bazal ganglion ve parieto-occipital bölgelerde NAA/Cre oranında azalma bildirmiştir (127). He ve ark. 63 ilk atak psikoz hastasını inceledikleri çalışmada, frontal ve hipokampal bölgede sağlıklı kontroller ile metabolit düzeyleri açısından aralarında fark olmadığını belirtmişlerdir (128). Bustillo ve ark.'nın (2002) yapmış oldukları izlem çalışmasında, ilk epizod hastalarının elde edilen ilk MRS değerleri kontrollerle benzer bulunmuş ve N-AA azalmasının semptom başlangıcından sonraki ilk bir yıl içerisinde olduğu, ilerleyen süreçte kademeli olarak azaldığı belirtilmiştir (19,124,129). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak ilk atak hastalarda DLPFK N-AA düzeyi sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Önceki bulgulara paralel olarak DLPFK N-AA değerinin sağlıklı kontrollerle benzer bulunması hastalığın başlangıcında nöronal bütünlüğün korunduğunu düşündürmektedir (17,130). İlk atak, kronik şizofreni ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmalarda N-AA düzeyinin daha çok kronik hastalarda azalmış bulunması da bu görüşü desteklemektedir (17-19).

Ancak çalışmamızda; kronik şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu ve ilk atak hastaları arasında DLPFK N-AA düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgumuz kronik hastaları sağlıklı bireyler ve ilk atak hastalar ile karşılaştıran ve kronik hasta grubunda NAA/Cre oranında diğer gruplara göre anlamlı azalma bulunan çalışmalardan farklıdır (17-19) Ancak, Bertolino ve ark. tarafından yapılan araştırmada; 4 haftalık atipik antipsikotik kullanımı sonrasında

DLPFK'de N-AA/Cre oranında artma görülmesi, beyin metabolitleri üzerinde farmakoterapinin etkili olabileceğini ortaya koymuştur (131). Hayvan çalışmalarında kısa ya da uzun süreli haloperidol tedavisinin kortikal bölgedeki N-AA düzeyi üzerine etkisi olmadığı, 7 gün gibi kısa süreli atipik antipsikotik (olanzapin) kullanımı sonrasında tedavi öncesine göre N-AA/Cre oranında artış olduğu bulunmuştur (132-134). Şizofreni hastaları ile gerek kesitsel gerekse uzunlamasına çalışmalarda tedavi edilen gruplarda N-AA seviyesinde artma tespit edilmiş, bu bulgu daha çok atipik antipsikotiklerle ilişkilendirilerek, atipik antipsikotiklerin azalmış olan N-AA seviyesini normalize ettiği ileri sürülmüştür (131,135-137). Benzer şekilde, 40 kronik şizofreni hastası ve 42 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada gruplar arasında DLPFK te N-AA düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ve bu bulgu hastaların ilaç etkisi altında olmalarına bağlanmıştır (138).

Ayrıca, antipsikotik kullanımı yanısıra çalışılan hasta grubunun diğer özellikleri de sonuçları etkileyebilmektedir. Sigmundsson ve ark. yaptıkları 25 defisit sendromlu şizofrenik hastayı sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında DLPFK'de N-AA düzeylerini sağlıklı bireylerden farklı bulmamışlar, N-AA'nın mental durum ile değişebilen dinamik bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir (12).

Çalışmamızda kronik şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu ve ilk atak hastaları arasında DLPFK N-AA düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemesi bu hastaların klinik olarak stabil, fakat negatif belirtilerin önde geldiği bir örneklem olması ya da atipik antipsikotik tedavisi altında olmaları ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak bulgularımızın, özellikle atipik antipsikotik tedavisinin nöronal bütünlük üzerine koruyucu etkisi olduğu düşündüren önceki çalışmalar ile uyumlu olduğu düşünülebilir (131,135-138). Fakat çalışmamızda, tedavi öncesi N-AA düzeylerinin değerlendirilmemiş olması bu yorumu tartışmalı kılmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arası DLPK N-AA düzeyi farklılık göstermemesine rağmen, sadece kronik şizofreni hastalarında klinik genel izlenim ölçek puanı ile N-AA düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, kronik hastalarda frontal kortekste nöronal bütünlüğün bozulmuş olabileceğini düşündüren dolaylı bir sonuç olarak ele alınabilir. Önceki çalışmalarda da frontal korteksin

şizofrenideki negatif belirtiler ile ilişkisini destekler biçimde PFK N-AA/Cre oranı ile negatif semptomlar arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (90, 123).

Kolin (Cho) piki, fosforilkolin ve gliserofosforilkolin toplamından oluşan bir komplekstir ve çok azı serbest kolin ve asetilkolinden elde edilir. Kolin piki miyelinizasyon, hücre yoğunluğu ve proliferasyonu ve membrandaki işlevler hakkında bilgi verir. Kolin düzeyinin multiple skleroz gibi demiyelizan lezyonlarda, beyin tümörleri ve reaktif gliosis gibi nörodejeneratif durumlarda arttığı belirtilmektedir (139-141).

Şizofreni hastaları ile yapılan çeşitli çalışmalarda frontal bölgede Cho değerlerinin, N-AA ile ilgili bulgulara göre daha tutarlı bir şekilde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buckley ve ark. 28 şizofreni hastası ve 20 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada frontal bölgede erkek hastalarda kadın hastalara ve sağlıklılara göre N-AA değerinde düşme, Cho değerinde ise yükselme tespit etmişlerdir (142). Cecil ve ark., hiç antipsikotik tedavi görmemiş şizofreni hastalarında frontal bölgede Cho düzeyini sağlıklılara göre yüksek olduğunu bulmuş; bunun lipid metabolizmasındaki bozulma nedeni ile ortaya çıkmış olabileceğini vurgulamıştır (92). Chang ve ark. istatistiksel olarak anlamlı olmasa da şizofreni hastalarında Cho'nin yükselme eğiliminde olduğunu söylemişlerdir (95).

Bu sonuçlarla uyumlu olarak, çalışmamızda DLPFK Cho değeri, kronik şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve kronik hastalarda, DLPFK Cho değerinin yükseldikçe negatif belirti şiddetinin arttığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilk psikotik atak grubundaki Cho değerinin de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yükselme eğilimi gösterdiği izlenmiştir. Yüksek Cho konsantrasyonlarının, yavaş glukoz metabolizmasını veya normalden daha büyük asetilkolin nörotransmisyonunu veya fosfolipid membran formasyonunda anormallikleri yansıttığı öne sürülmektedir (143). Şizofreni hastalarında, Cho değerindeki yükselmenin frontal lob lipid metabolizması değişikliklerinin bir göstergesi olabileceği, bu bulgunun yapısal görüntüleme çalışmalarındaki azalmış frontal lob hacmi ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarındaki azalmış glukoz metabolizmasını ve azalmış kan akımını desteklediği belirtilmektedir (144-146). Sonuç olarak bulgularımız kronik hastalarda DLFK işlev bozukluğunu ve negatif belirtiler ile ilişkisini desteklemektedir.

Kreatin piki, Cre ve PCre'den oluşur ve enerji metabolizmasında belirleyicidir (139). Her birinin konsantrasyonundaki değişiklik pikde değişikliğe yol açar. Artmış metabolik durumda PCre, Cre'e dönüşür. Cre'nin relaksasyon zamanı PCre'den daha büyük olduğundan bu hipermetabolik durum total Cre rezonans pikinde artma ile sonuçlanır. Tersine artmış PCre (hipometabolizma durumunda) miktarları daha düşük total Cre rezonans pikine neden olur (147). Kreatin yavaş değişiklik gösterdiği için MRS çalışmalarında internal referans olarak kullanılır (117). Çalışmalar genel olarak şizofreni hastalarında kreatinin düzeyinde farklılık bildirmemekle birlikte az sayıda çalışmada frontal lob enerji metabolizmasındaki azalmayı düşündüren artmış N-AA/Cre ve Cho/Cre oranları gösterilmiştir (148,149). MRS bulgularını değerlendiren çalışmalarda da, Cre düzeyi hakkındaki bulguların çelişkili olduğu ve daha az güvenilirlik gösterdiği belirtilmektedir (104). Çalışmamızda bu gözlemler ile uyumlu olarak Cre düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Miyoinositol (myo-I), glial hücre işaretleyicisi olarak tanımlanır (9). Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda myo-I konsantrasyonlarında yükselme tespit edilmiştir (150). Myo-I sinyali çoğunlukla myoinozitol olmakla beraber glisin ve inozitolmonofosfattan da katkılar içerir. Myo-I, hem bir ozmolit hem de fosfoinozidit döngüsünde bir substrat olarak, önemli işlevleri olan bir şekerdir (151). Şizofreni hastalarında myo-I diğer metabolitlere oranla daha az çalışılmıştır. Geriatrik şizofreni hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, frontal ve temporal bölgelerde N-AA ve myo-I değerlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma tespit edilmiştir. Yazarlar, myo-I düzeylerindeki azalmanın glial içerik ve fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (95). Delamillieure ve arkadaşlarının bizim grubumuzla benzer özelliklere sahip şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada prefrontal bölge myo-I/Cre oranları sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (89). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak gruplar arasında DLPMK myo-I düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Ancak ilk atak psikoz hastaları cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında erkeklerde kadınlara göre daha yüksek myo-I/Cre oranları saptanmıştır. Bu bulgunun erkek şizofreni hastalarının nörogelişimsel dezavantajlardan daha çok etkilendiği, erkeklerde beyin görüntüleme bulgularının ve işlevsel bozulmanın daha fazla saptandığını bildiren çalışmalarla

tutarlılık gösterdiği düşünülebilir (10,142,152-154). Erkek hastalar üzerinde myo-I düzeyini araştıran çalışma olmaması nedeni ile bu bulgumuzun gelecek çalışmalarda tekrarlanması gerekmektedir.

ASK METABOLİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anterior singulat korteks (ASK) limbik yapılarla güçlü resiprokal bağlantıları olan bir allokortikal bölgedir ve frontal kontrol sisteminin önemli bir katılımcısı olduğu düşünülmektedir (139). Davranışların yönetimini sağlayan, çeşitli kognitif ve duygusal süreçlere katılan fonksiyonel olarak heterojen bir bölgedir (155). Şizofreni hastalarında yapılan nöropatolojik araştırmalar bu bölgede hücrel ve sinaptik yapısal değişiklikler olduğunu gösterirken (156,157), nörogörüntüleme bulguları da şizofrenide anterior singulat korteksin disfonksiyonunu desteklemektedir (158,159).

Şizofreni hastalarında ASK'in H-MRS ile incelendiği ilk çalışma 1996 yılında Bertolino ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 şizofreni hastası üzerinde kortikal-subkortikal bölgelerde metabolitler incelenmiş ve sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (88). Bunu takip eden H-MRS çalışmaları da bu bulguyu destekler niteliktedir (116,160-162). Benzer şekilde ilk atak şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller üzerinde yapılan çalışmalarda da ASK'de N-AA değerleri açısından gruplar arasında farklılığa rastlanmamıştır (123,163).

Farmakoterapinin etkisi açısından değerlendirildiğinde; Ende ve ark. kronik şizofreni hastalarında, tipik antipsikotik kullanan olgularda sağlıklı kontrollere göre ASK N-AA düzeylerinin azaldığını; atipik antipsikotik kullanan olgularda ise sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığını gözlemişlerdir (13). Ayrıca Braus ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise atipik ilaç tedavisi alanların, anterior singulat girusta N-AA değerlerinin tipik ilaç kullananlara göre daha yüksek olduğunu bulgulamışlardır (136,137). Bizim çalışmamızda da kronik şizofreni hastalarında ASK N-AA düzeyleri sağlıklı bireylere göre farklılık göstermemiştir. Bulgumuz hastalarımızın atipik antipsikotik etkisi altında olmalarına bağlı olabilir. Bu düşüncüyü destekleyen biçimde, Diecken ve ark. çoğunluğu tipik AP tedavi alan ve hastalık süresi 16 yıl gibi uzun olan bir kronik şizofreni grubunda ASK'de anlamlı N-AA azalması gözlemiştir (164). Ayrıca ASK deki N-AA ya da myo-I gibi diğer bazı metabolitler düzeylerinde

azalma bildiren MRS çalışmalarının yüksek tesla (3T/4T) çekim tekniği kullanılarak yapıldığı dikkati çekmektedir (165-168). Anterior singulata ilişkin MRS bulgularının farklılık göstermesi bazı çalışmalarda kullanılan MRS tekniğinin düşük kesitsel çözünürlüğe ve duyarlılığa sahip olması ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde çalışmamızda da 1,5 T MRS kullanılması, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak ele alınabilir.

Kronik şizofreni hastalarında ASK N-AA/Cho oranı ile negatif belirtiler arasında ilişki bildiren ve ASK'in emosyonel disfonksiyon üzerine etkisini vurgulayan bir çalışmada olduğu gibi (169), çalışmamızda da kronik hastalarda pozitif belirtiler arttıkça N-AA/Cre oranının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca ilk atak hastalarda da N-AA ile klinik genel izlenim puanları arasında ve pozitif semptomlar ile Cho/Cre oranı arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır. Bu bulgular klinik belirtiler ile beyin metabolitleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Literatür incelendiğinde ASK üzerinde Cho, Cre ve myo-I metabolitleri üzerindeki çalışmalar daha kısıtlıdır. Birçok çalışma şizofreni hastalarında ASK'de bu metabolitlerin sağlıklılara göre farklılık göstermediğini desteklemektedir (88,116, 160,164,166). Tedavi almayan ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada da gruplar arasında N-AA, Cho, myo-I ve Cre değerleri açısından farklılığa rastlanmamıştır (163).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anterior singulattaki MRS metabolit değerleri ve kreatinin ile oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Öte yandan çocuk şizofreni hastalarında Cho ve Cre düzeyinde yükselme, psikotik alevlenme yaşayan kronik erişkin hastalarda Cre düzeylerinde azalma bildirilmiştir (170,171). 2002 yılında yapılan bir çalışmada tipik AP kullanan kronik şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve ASK de N-AA/Cho oranında azalma, Cho/Cre oranında ise artma tespit edilmiştir (169). Bu bulgulara dayanarak örneklem özelliklerinin farklılığının ASK deki metabolit değerlerini etkilediği düşünülebilir.

TALAMUS METABOLİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Talamus; frontal lob ve bazal ganglionlarla bağlantılı nöranal devrelerde yer alan, bilişsel ve duysal girdilerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bölgelerden biridir. Nöropatolojik çalışmalar, MR görüntüleme bulguları ve postmortem çalışmalar; şizofreni hastalarında talamusta hücre kaybı, hacim azalması, glukoz metabolizmasında bozulma ve sinaptik dejenerasyon bildirmektedir (172-177). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında da, şizofrenide talamik disfonksiyon gösterilmiş ve bu anormalliklerin bilgi işleme bozukluğu ve klinik belirtiler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (69,178-180).

İlk atak psikoz hastaları üzerinde yapılan MRS çalışmaları değerlendirildiğinde, Bertolino ve ark. şizofreniform olgularda talamus N-AA/Cho, Cho/Cre ve N-AA/Cre değerlerini sağlıklı kontrollerden farklı bulmamış (123), benzer şekilde Bustillo ve ark. da ilk atak şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında N-AA düzeyleri açısından farklılık bulmamış, bu olguların 1 yıllık izlem süreci içinde de beyin metabolitleri açısından değişiklik göstermediğini bildirmiştir (167). N-AA ile birlikte talamus Cho, Cre ve myo-I düzeylerini araştıran diğer çalışmalarda da bu metabolitlerin hiçbiri ilk atak hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (130,163). Bizim çalışmamızda da, bu sonuçlara benzer olarak ilk atak hastalarda talamus metabolit düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Ancak ilk atak hastalarda başlangıç yaşı arttıkça talamus N-AA düzeyinin azaldığı, myo-I/Cre oranının ise arttığı bulgulanmıştır. Bu bulgu ilk atak hastalarda geç başlangıcın nörodejeneratif süreçle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bulgumuza benzer şekilde Delamillieure ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada hipokampal N-AA/Cre değeri ile hastalığın başlangıç yaşı arasında korelasyon olduğu saptamışlardır (89). Benzer korelasyon Fukuzako ve ark.'nın (1995) yaptığı çalışmada temporal lob için gösterilmiştir (120).

Kronik şizofreni hastalarında talamus metabolit düzeylerini araştıran çalışmalarda bulgular farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda sol talamus metabolitleri açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan çoğu MRS çalışmasında metabolit ve oranları arasında kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken (88,89,117,160,181), bazı çalışmalar hastalarda N-AA ve N-AA/Cre oranlarında

düşme görüldüğünü raporlamaktadırlar. Omeri ve ark. 20 şizofreni olgusunda talamusta N-AA/Cre ve Cho/Cre değerlerinde kontrollere göre düşme olduğunu gözlemlemiştir (182). Şizofrenik hasta örneklemini erkek hastaların oluşturduğu çalışmalarda da talamus N-AA düzeyi ve N-AA/Cre oranı düşük bulunmuştur (15,183). 2004 yılında yapılmış hasta grubunu çocuk ve ergenlerin oluşturduğu bir çalışmada talamus N-AA değerleri erkek şizofreni hastalarında azalmış olarak bulgulanırken, kadınlarda bu bulguya rastlanmamıştır (170). Benzer olarak Yoo ve ark. şizofreni açısından genetik olarak yüksek riske sahip kişilerde talamusta N-AA, Cre ve Cho değerlerinde azalma saptamıştır (184). Ayrıca akut atak yaşayan kronik hastalarda ve aktif olarak işitsel varsanısı olan hastalarda N-AA ve N-AA/Cho düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre azalma tespit edilmiştir (185,186).

Çalışmalar arasındaki farklı bulgular nörogelişimsel özellikleri ve klinik belirtiler açısından farklı hasta grupları ile çalışılmasından kaynaklanabilir. Ayrıca antipsikotik ilaçların beyin yapıları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir MRG derlemesinde ilaç etkilerinin daha çok talamus ve korteks üzerinde olduğu, diğer beyin bölgelerindeki etkilerinin ise daha belirsiz olduğu bildirilmiştir (187). Bu bulgular dikkate alındığında hasta grubumuzun özellikleri ve hastalarımızın antipsikotik ilaç kullanıyor olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda talamus metabolit düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamasına rağmen kronik hastalarda pozitif belirti şiddeti ile N-AA/Cre ve Cho/Cre oranları, ilk atakta ise KGİ puanlarının Cho/Cre oranları anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu da, talamusta hücresel enerji metabolizması ve membran bütünlüğündeki bozulmayı gösterdiği kabul edilen metabolit düzeylerinin, şizofreninin klinik belirtileri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

HİPOKAMPUS METABOLİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipokampal nöronal disfonksiyonunun şizofreni patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmekte, özellikle bilişsel işlev bozukluğu hipokampus patolojileri ile ilişkilendirilmektedir (188). Beyin görüntüleme ve postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında hipokampus ve parahipokampal girusta hacim azalması, nöron sayı ve boyutlarında azalma bulunmuştur (56, 189-192). Panenka ve ark. yapmış

oldukları MRG çalışmasında hipokampal hacmin kullanılan antipsikotik ilaçlardan etkilenmediği, daha çok semptomatoloji ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(193)

Çalışmamızda ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında metabolit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgularımıza benzer şekilde Uhl ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada da şizofreni açısından yüksek riskli grup ve ilk atak hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, N-AA/Cre ve Cho/Cre oranlarında gruplar arası farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuçlara dayanarak beyin metabolit değişimlerinin hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (194). Benzer şekilde He ve ark.'nın ilk atak psikoz hastalarını değerlendirdikleri çalışmada N-AA, Cre, Cho ve myo-I değerlerinde farklılık saptanmamıştır (128). 2008 yılındaki tedavi alan ve tedavi almayan ilk atak psikozları karşılaştıran bir çalışmada hipokampusun da içinde bulunduğu medial temporal lobda N-AA değerinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (195). İlk atak hastalarda N-AA/Cre oranında azalma bildiren tek çalışma örneğinin üçte ikisini erkek hastaların oluşturduğu Bertolino ve ark. tarafından yapılmıştır (123). Çalışmamızda da bu bulguya benzer şekilde ilk atak erkek hastalarda kadın hastalara göre hipokampal N-AA/Cre oranı düşük bulunmuştur. Bu bulgu ilk atak erkek hastalarda saptadığımız DLPFK'te yüksek myo-I oranı ile birlikte değerlendirildiğinde, şizofreninin erkek hastalarda hastalığın başlangıcından itibaren nöronal ve glial fonksiyon bozukluğa işaret eden bulgularla birlikte seyredebileceğini düşündürmektedir.

Kronik şizofreni hastalarında MRS kullanılarak hipokampusun incelendiği ilk çalışma olan Nasrallah ve ark.'nın çalışmasında; hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre N-AA azalması olduğunu raporlanmıştır (196). Bu bulgu ardışık çalışmalarla desteklenmiş ve hipokampustaki N-AA azalmasının yaklaşık %22 olduğu vurgulanmıştır. Hipokampal bölgedeki N-AA azalmasının, kronik hastalar frontal korteks, bazal ganglion, talamus, singulat korteks gibi diğer beyin bölgelerine göre tutarlılık göstermesi hipokampustaki nöronal/aksonal kayıp ya da bozulma açısından güçlü bir kanıt olarak yorumlanabilir (88, 93,116,117,183,197-202).

Çalışmamızda bu bulgulara benzer şekilde sol hipokampus N-AA değeri, kronik şizofreni grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. (p=0,011). İlk atak psikoz hastalarında bu bulgunun saptanmaması

şizofrenide nörodejeneratif bir sürecin varlığını işaret etmektedir. İlk atak ve kronik şizofreni arasında nöronal integrite açısından fark olduğu, hastalık ilerledikçe nöronal bütünlüğün daha fazla bozulduğu, sonuç olarak şizofrenide ilerleyici ve dejeneratif bir sürecin olduğu düşünülebilir. Delamillieure ve ark. kronik şizofreni hastalarında, hastalığın başlangıç yaşı ile hipokampal N-AA/Cre oranının negatif yönde korelasyon gösterdiğini belirtmiş ve bu bulguya dayanarak geç başlangıçlı olgularda nörodejeneratif süreçlerin daha etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (89).

Literatür incelendiğinde hipokampal alanda Cho, Cre, myo-I gibi diğer metabolitlerin daha az çalışıldığı görülmektedir. Çalışmamızda kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre Cho düzeyinde azalma görülmüştür. DLPFK'de Cho pikinde artma görülürken, hipokampal bölgede azalmış olarak görülmesi bu bölgede farklı bir mekanizmanın söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Cho değerindeki düşme; hücre membranındaki lipid metabolizma değişikliği ve/veya hücre membran turnoverı ile ilişkili hipometabolizma veya disfonksiyonu işaret edebilir. Bulgularımıza benzer şekilde; şizofreni patofizyolojisinde Cho içeren bileşiklerin sentezinde azalma olduğu ve bunun sonucundaki myelin değişikliklerinin MRS'de Cho pikinde azalmaya neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (92,93,195,203).

Sonuç olarak çalışmamızda; kronik şizofreni olgularının DLPFK'te daha yüksek Cho düzeyi, hipokampusta ise daha düşük N-AA ve Cho düzeyleri gösterdikleri bulunmuştur. Anormal hipokampal aktivite ve hipokampal-kortikal bağlantı bozukluğunun şizofrenideki psikotik belirtilerin oluşumunu açıkladığı öne sürülmekte, dikkat, bellek, bilişsel ve yürütücü işlevlerdeki bozulmadan ise DLPFK sorumlu tutulmaktadır (3, 41). Bulgularımız, özellikle kronik şizofreni olgularında şizofreni patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen DLPFK ve hipokampal bölgelerde nörokimyasal disfonksiyona işaret etmektedir. Sadece kronik hastaların, sağlıklı kontrollere göre DLPFK'de daha yüksek Cho düzeyi ve hipokampusda düşük N-AA ve Cho düzeyi göstermeleri, önceki çalışmalarda saptanan hastalığın ilerleyen dönemlerinde nöronal bütünlük ve membran fosfolipidlerindeki bozulma ile uyumludur (93,94,96). Çalışmamızda, ilk atak hastalar ile kronik hastalar arasında incelenen bölgelerden herhangi birinde beyin metabolit düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır. İlk atak hastalar genel olarak kronik olgular ile sağlıklı kontroller

arasında yer alan metabolit düzeyleri göstermiştir. Bu sonuçlar, hastalığın ilk belirtilerin ortaya çıktığı dönemde beyin metabolitlerinde sağlıklı bireylere göre bozukluk saptamayan çalışmalar ile uyumludur (125,129,194). İlk atak hastaların sağlıklı bireyler ve kronik hastalardan istatistiksel olarak farklılık göstermemesi, hastalığın başlangıç evresinde nöronal bütünlüğe ait belirteçlerin saptanabilir düzeyde olmadığını, hastalık ilerledikçe nöron kaybı ve membran fonksiyonlarındaki bozukluğun belirginleştiğini düşündürmektedir. Bulgularımız, bu görüşe paralel olarak, ilk atak ile kronik hastaları aynı çalışma içerisinde değerlendiren H¹-MRS çalışmalarının ilk ataklara göre kronik olgularda ilerleyici nöronal kaybı destekleyen bulguları ile uyumludur (17-19,129).

Çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde, örneklem büyüklüğü açısından ilk atak hasta grubumuz 20, kronik şizofreni ve sağlıklı kontrol grubumuz ise 30 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Bu, daha önceki H¹-MRS çalışması benzer olarak değerlendirilebilir. Yine de, MRS bulgularını değerlendiren metaanalizlerde grupların yaklaşık 39 hastadan oluşması önerildiği dikkate alındığında görece sınırlı kabul edilebilir (11,104).

Yaş ve cinsiyet beyin MRS çalışmalarında iki önemli karıştırıcı faktör olarak vurgulanır. Çalışmamızda tanı grupları, beyin metabolit düzeyleri üzerinde etkisi olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, eğitim, sosyoekonomik durum gibi sosyodemografik değişkenler açısından istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir. Dolayısı ile bu değişkenlerin karıştırıcı etkisi kısmen kontrol edilmeye çalışılmıştır (204,205). Hasta grubumuz %45,6 kadın, % 54,4 oranında erkek şizofreni hastalarından oluşmaktadır ve her iki cinsiyeti yaklaşık eşit oranda temsil ettiği düşünülebilir. Sağlıklı bireylerde cinsiyetin proton MRS metabolit değişimleri üzerine etkisini araştıran az sayıdaki çalışmanın sonuçları tartışmalıdır (206-208). Buckley ve ark.'nın şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada frontal lobdaki N-AA azalmasının erkek hastalarda gözlemlendiği bulguların, kadın hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda bu bulguya rastlanmamıştır (142). Benzer şekilde şizofreni hastalarında metabolit değişimlerini bildiren çalışmalarda örneklem ağırlıklı olarak erkek hastalardan oluştuğu dikkati çekmektedir (15,123,183). Sonuç olarak cinsiyetin etkisi tartışmalı olsa da, erkek (ilk atak ve/veya kronik şizofreni) hastalarda, MRS ile ölçülen metabolit değerlerinin daha çok etkilendiği söylenebilir (10). Bu bulgu beyin morfolojik değişikliklerinin

daha çok erkeklerde gözleendiğini bulgulayan nörogörüntüleme çalışmaları ile uyumludur (152,153). Çalışmamızda da bu bulguyu destekler şekilde ilk atak erkek hastalarda kadınlara göre DLPFK myo-I/Cre, ASK Cho ve Cho/Cre yüksek, hipokampus N-AA/Cre oranı düşük, erkek kronik şizofreni hastalarında ise ASK Cre düşük bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda da ASK Cho düzeyi erkeklerde daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular, şizofreni hastalarında yapılan MRS çalışmalarında, örneklem gruplarının yeterli sayıda ve cinsiyet açısından homojen gruplardan oluşturulmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Hem sağlıklı bireylerde hem de şizofreni hastalarında, yaş ile özellikle frontal korteks ve talamus N-AA düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği dikkate alındığında, yaş açısından benzer grupları kapsaması çalışmamızın bir avantajı olarak düşünülebilir (13,89,182, 204,205). Yaş açısından benzer gruplar olmasına rağmen yaşın yine de farklı gruplarda farklı metabolitler ile ilişkili olduğunu bulduk. İlk atak psikoz hastalarında yaş ile talamus N-AA düzeyi arasında negatif, myo-I/Cre oranı pozitif bağıntı, kronik şizofreni olgularında yaş ile hipokampus Cre değerleri arasında negatif bağıntı bulduk. Sağlıklı bireyler ise daha çok DLPFK metabolit düzeyleri (Cho, myo-I, Cho/Cre, myo-I/Cre) ve hipokampal Cho/Cre düzeyi pozitif korelasyon gösteriyordu.

Tüm bu bulgular, şizofreni hastalarında yaş ve cinsiyet açısından homojen gruplarla çalışılsa bile gruplar arası farklılıkları araştırırken bu değişkenlerin etkisinin kontrol edilmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda istatistiksel değerlendirme olarak ANCOVA yöntemi kullanılarak bu değişkenlerin MRS metabolitleri üzerine etkisi elimine edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızın diğer bir sınırlılığı kronik hastalarımızın uzun süreli antipsikotik tedavi altında olması, ilk atak hastaların da kısa süreli de olsa antipsikotik etkisine maruz kalmış olmasıdır. İlaç kullanımının beyin metabolit düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, beyin metabolitlerinde gözlenen değişikliklerin, hastalığın süreci ile bağlantılı değişiklikleri mi yansıttığı veya tedavinin etkisinden mi kaynaklandığını ayırtetmenin güç olduğu düşünülmektedir (131, 209-211).

Çalışmamız, 1.5 tesla manyetik rezonans spektroskopisi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Daha yüksek manyetik alan şiddetine sahip MRS tekniklerinin kullanılması metabolit sinyallerinin algılanmasını kolaylaştırarak, duyarlılığı arttırmaktadır (212).

İlgili literatürde; beyin metabolit düzeylerinin beyin lateralizasyonundan etkilenmediği belirtilmekle birlikte, çalışmamızda incelenen beyin bölgelerinin unilateral olarak değerlendirilmesi bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak ele alınabilir (10).

Ancak çalışmamız aynı çalışma deseni içinde ilk atak ve kronik şizofreni hastalarını sağlıklı kontroller ile karşılaştıran az sayıdaki çalışmadan biri ve ayrıca bu gruplarda şizofreni etiyojisine karıştığı düşünülen DLDPK, ASK, talamus ve hipokampusu aynı anda değerlendiren ilk çalışmadır.

Şizofrenide beyin metabolit değişikliklerinin ve altta yatan hücresel patolojilerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha yüksek çözünürlüğe sahip görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı, yaş, cinsiyet ve ilaç etkisi açısından olabildiğince homojen grupları içeren daha geniş örnekleme yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, gelecek çalışmalarda ilk atak hastalar ile kronik hastaların prospektif biçimde, eşzamanlı MRS bulguları ve yapısal görüntüleme bulguları açısından karşılaştırılması hastalığa eşlik eden nöronal yıkımın gidişi hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada ilk psikotik atak hastaları ile kronik şizofreni hastaları dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, talamus ve hipokampus MRS metabolit değerlerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda;

Sağ DLPFK Cho değeri kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulgulanmıştır. Diğer metabolit değerleri ve Cre ile oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Sol hipokampustaki N-AA ve Cho değerleri kronik şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Kreatin değeri de kronik şizofreni grubunda düşme eğilimi göstermektedir. Diğer metabolit değerleri ve Cre ile oranları gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Talamusda metabolit değerleri ve Cre ile oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Anterior singulat korteksde metabolit değerleri ve kreatin oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Başlangıç yaşı ilk atak psikoz grubundaki erkeklerde kadınlara göre daha erken olarak bulgulanmıştır.

Klinik değerlendirme ölçekleri gruplar arasında karşılaştırılığında; SANS puanları açısından gruplar arası farklılığa rastlanmazken, SAPS ve KGİ ölçek puanları ilk atak psikoz hastalarında kronik şizofreni hastalarına göre yüksek saptanmıştır.

MRS metabolit değerleri tanı gruplarında cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında; ilk atak erkek hastalarda DLPFK Myo-I/Cre oranı, ASK N-AA, Cho, Cho/Cre yüksek, hipokampus N-AA/Cre oranı ise düşük bulgulanmıştır. Kronik şizofreni hastalarında ASK Cre düzeyi erkeklerde düşük bulgulanmıştır. Sağlıklı bireylerde ise ASK Cho düzeyi erkekler yüksek olarak tespit edilmiştir.

MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağıntı analizinde ilk atak psikoz hastalarında talamus N-AA düzeyi ile yaş arasında negatif, myo-I/Cre oranı ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kronik şizofreni hastalarında ise; hipokampustaki Cre değerlerinin ile yaş arttıkça azaldığı bulgulanmıştır. Sağlıklı

bireylerde ise yaş ile DLPFK Cho düzeyi, myo-I düzeyi, Cho/Cre ve Myo-1/Cre oranı, hipokampal cho/cre oranı arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

İlk atak psikoz hastalarında başlangıç yaşı arttıkça talamus N-AA değerinin azaldığı, myo-I/Cre değerinin ise arttığı bulgulanmıştır.

Şizofreni hastalarının H¹ MRS metabolit düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki bağıntı analizinde anlamlılık saptanmamıştır.

İlk atak hastalarda pozitif semptomlarla ASK Cho/Cre oranı arasında negatif korelasyon, hipokampus myo-I/Cre oranı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Kronik şizofreni olgularında pozitif semptomlar ile ASK N-AA/Cre oranı arasında negatif, talamus N-AA/Cre ve Cho/Cre oranı arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır.

Kronik şizofreni hastalarında negatif semptomlar arttıkça DLPFK Cho düzeyinin arttığı görülmüştür.

İlk psikotik atak grubundaki olgularda KGİ ölçek puanı ile ASK N-AA ve talamus Cho/Cre oranı arasında negatif, kronik şizofreni olgularında DLPFK N-AA düzeyi ile negatif ilişki saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *ScientificWorldJournal*. 2007; 2;7: 135-43.
2. Soygür H, Alptekin K, Atbasoğlu EC, Herken H. Ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.2007:1-52.
3. Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*. 2001;11: 520-8.
4. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66: 811-22.
5. Walton ME, Crosson PL, Behrens TE, Kennerley SW, Rushworth MF. Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007; 3: 142–154.
6. İncesu L. Proton MR-Spektroskopi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. *Tamam ve Girişimsel Radyoloji* 1998; 4: 305-311.
7. Vance ALA, Velakoulis D, Maruff P, Wood SJ, Desmond P, Pantelis C. Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt? *Aust NZJ Psychiatry* 2000;34: 14-25.
8. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci*. 1993;15:289-98.
9. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci*. 1993;13:981-9.

10. Sanches RF, Crippa JA, Hallak JE, Araújo D, Zuardi AW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59:145-52
11. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1949-62.
12. Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, et al. Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*. 2003;64:63-71.
13. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetylaspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;41:389-95.
14. Aydın K, Üçok A, Cakır S. Quantitative Proton MR Spectroscopy Findings in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia Suggest Callosal Disconnection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1968-74.
15. Başoğlu C, Çetin M, Öner O, Ebrinç S, Semiz UB, Kandilcioğlu H, et al. Comparison of right thalamus and temporal cortex metabolite levels of drug-naive first-episode psychotic and chronic schizophrenia in patients. *Türk Psikiyatri Derg*. 2006; 17:85-91.
16. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Walecki J, Dzienis W, Kubas B, et al. Clinical and neuropsychological correlates of proton magnetic resonance spectroscopy detected metabolites in brains of first-episode and schizophrenic patients. 2003;37:977-88.

17. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, et al. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2005;73:153-7.
18. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, et al. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2007;41:625-34.
19. Molina V, Sánchez J, Reig S, Sanz J, Benito C, Santamarta C, et al. N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. *Schizophr Res.* 2005;73:209-19.
20. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları.* 11. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım 2008: 242-316.
21. Conley RR, Kelly DL. *Pharmacologic Treatment of Schizophrenia.* 3th Ed. USA: Professional Communication Inc 2007: 13-20.
22. Köroğlu E, Güleç C. Ed. *Psikiyatri Temel Kitabı.* 2. Baskı Ankara: HYB Basın 2007: 184-204.
23. Ceylan E, Çetin M. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. Cilt 4.* Baskı İstanbul: İncekara kâğıt. Mat. San. Ve Dış Tic. Ltd. Şti 2009: 83-123.
24. Işık E, Taner E, Işık U. Ed. *Güncel Klinik Psikiyatri.* Ankara: Golden Print Matbaası 2008: 84-114.

25. Ebert M, Loosen PT, Nurcombe B, Leckman JF. Current Psikiyatri: Tanı ve Tedavi. Birsöz S, Karaman T. Çev. Ed. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2003: 261-265
26. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry. 1998; 173:11-53.
27. Hefner H. Gender differences in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 2003 ; 2:17-54.
28. Nasrallah HA, Smetzer DJ. The patients with schizophrenia. Handbooks in health care co.2003; 25-38.
29. Sadock BJ., Sadock V. Ed. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Aydın H., Bozkurt A. Çev. Ed. 8.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:1329-1502
30. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. Am J Psychiatry. 2005; 162:12-24.
31. Herman HE, Baldwin JA, Christie D. A record linkage study of Mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic. Psychol Med.1983; 13: 581-593.
32. Doğan O. Ed. Psikiyatrik epidemiyoloji. İzmir: Ege psikiyatri yayınları 2002: 15-28.
33. Köroğlu E. PsikoNozoloji tanımlayıcı klinik psikiyatri Ankara: Hekimler Yayınbirliği. 2004:189-226.
34. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application 2th Ed. Cambridge: Cambridge University Pres. 2000: 401-459.

35. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder: A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999;15;46:729-39.
36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-86.
37. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1081-89.
38. Tamminga CA, Medoff DR. The Biology of schizophrenia. In: Marcher JP, Crocq MA, eds. *Dialogues in clinical neuroscience; Schizophrenia: General finding*. Les laboratoires Servier. 2000; 337-339.
39. Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, et al. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 15; 35:235-246
40. Gold JM, Weinberger DR. Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 225-230.
41. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24:203-218.
42. Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120:1823-1843.
43. Csernansky JG, Bardgett ME: Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24:231-248.

44. O'Donnell P, Grace AA: Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull* 1998; 248:267-283.
45. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003; 4:46-53.
46. Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 136-144.
47. Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A. Widespread cerebral gray volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 195-205.
48. Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. Brain morphology and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 921-926.
49. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS: Abnormally high neuronal density in schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arc Gen Psychiatry* 1995; 52: 805-818
50. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional blood flow study of discordant monozygot twins. *Am J Psychiatry* 1992; 149:890-897.
51. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P. et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment

with Xenon-133 singlephoton emission computed tomography and the Towe of London. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 943-958.

52. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegal BV Jr, Lohr J, et al. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in Schizophrenia. Am J Psychiatry. 1997; 154: 682-684.

53. Hawkins KA, Sullivan TE, Choi EJ. Memory deficits in schizophrenia: inadequate assimilation or true amnesia? Findings from the Wechsler Memory Scale-revised. J Psychiatry Neurosci 1997; 22: 169-179.

54. Rushe TM, Woodruff PWR, Murray RM, Morris RG. Episodic memory and learning in patient with chronic schizophrenia. Schizopr Res 1999; 35:85-96.

55. Falkai P, Bogerts B: Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. Eur Arch Psychiatry and Neur Sci 1986; 236:154-161.

56. Jeste DV, Lohr JB: Hippocampal pathologic findings in schizophrenia: a morphometric study. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1019-1024.

57. Benes FM, Sorensen I, Bird ED: Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. Schizophr Bull 1991; 17:597-608.

58. Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. Arch Gen Psychiatry 1991;48:413-7.

59. Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE. The hippocampus and parahippocampus in schizophrenics, suicide and control brains. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:1024-1034.

60. Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci* 1992; 12:924-929. 48:413-417.
61. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:16-25.
62. Arnold S. The medial temporal lobe in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997; 9:460-470.
63. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SC, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.*1997; 154:1676-1682.
64. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1023-1028.
65. Pakkenberg B. Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals. *Acta Neurol Scandinavica* 1992; 137:20-33.
66. Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 431-445.
67. Daum I, Ackermann H. Cerebellar contributions to cognition. *Behav Brain Res* 1995; 67:201–210.
68. Volkow ND, Levy A, Brodie JD, Wolf AP, Cancro R, Van Gelder P, et al. Low cerebellar metabolism in medicated patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149:686–688.

69. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Pondo LL. Et al. Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 1999; 156:386–392.
70. Tuncel E. *Klinik Radyoloji. 2. Baskı* Bursa: Güneş&Nobel Tıp Kitabevi. 2008: 106-152
71. Jacobi W, Winkler H. Encephalographische studien an chronisch schizophrenen. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1927; 81: 299-332.
72. Hunter R, Jones M, Cooper F. Modified lumbar air encephalography in the investigation of long-stay psychiatry patients. *Journal of Neurological Sciences* 1968; 6: 593-596.
73. Haug JO. Pneumoencephalographic evidence of brain atrophy in acute and chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1982;66:374-83.
74. Holden JM, Forno G, Itil T, Hsu W. Echoencephalographic patterns in chronic schizophrenia (relationship to therapy resistance). *Biol Psychiatry*. 1973;6:129-41.
75. Johnstone EC, Crow TJ, Frith DC, Husband J, Krel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet*. 1976;2:924-6.
76. Raz S, Raz N. Structurel brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of evidence from computerized imaging. *Psychol Bull*. 1990; 108:93-108.
77. Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a priliminary study. *Psychiatry Res*. 1984;12:137-147.

78. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49:1-52.
79. Chan RC, Di X, McAlonan GM, Gong QY. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull.* 2011;37:177-88.
80. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425- 462.
81. Ravizza L, Zanaldi E, Bogetto F. Changes in rCBF HMPAO SPECT studies according to the course of schizophrenic illness. Basel: Karger Press 1995: 125-141.
82. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Catarineu S, Gonzalez-Monclus E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 787-90.
83. Erritzoe D, Talbot P, Frankle WG, Abi-Dargham A. Positron emission topography and single photon emission CT molecular imaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clinics of North America* 2003; 13: 817-832.
84. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara: Rekmay Basım. 2003: 281-328, 349-360.
85. Çakır B, Ağıldere M. Proton MR spektroskopisi. Erden, İ Ed. *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Sempozyum Bildiri Kitabı* Ankara: Türk Manyetik Rezonans Derneği. 2006: 245-256.
86. Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1645-9.

87. Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. Beyin tümörlerinin MR Spektroskopi ile değerlendirilmesi. *Tamısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6: 275-282.
88. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Duyn JH, Moonen CTW, Barnett AS, et al. Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996;153:1554–1563.
89. Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courthéoux P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. *Schizophr Bull.* 2002;28:329-39.
90. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJ, Weinberger DR. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1646-51.
91. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis *Biol Psychiatry.* 2011 1;69:495-503.
92. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC. Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20:131-40.
93. Maier M, Ron MA, Barker GJ, Tofts PS. Proton magnetic resonance spectroscopy: an in vivo method of estimating hippocampal neuronal depletion in schizophrenia. *Psychol Med.* 1995;25:1201-9.

94. Choe BY, Kim KT, Suh TS, Lee C, Paik IH, Bahk YW, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy characterization of neuronal dysfunction in drug-naive, chronic schizophrenia. *Acad Radiol.* 1994;1:211-6.
95. Chang L, Friedman J, Ernst T, Zhong K, Tsopelas ND, Davis K. Brain metabolite abnormalities in the white matter of elderly schizophrenic subjects: implication for glial dysfunction. *Biol Psychiatry.* 2007; 15;62:1396-404.
96. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American psychiatric press, 1997.
97. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999; 12: 233-236.
98. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 20-24.
99. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 14-15.
100. Guy W. Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM). 1976 218–222.
101. Archer T. Neurodegeneration in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1131-41.
102. Gupta S, Kulhara P. What is is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry.* 2010;52:21-7.

103. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia 2006; 167-185.
104. Port JD, Agarwal N. MR Spectroscopy in Schizophrenia. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:1251-61.
105. Abbott C, Bustillo J. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:135-9.
106. Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1989;13:23-31.
107. Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, Poole N, Dillon WP, Weiner MW, et al. Reduced brain N-acetylaspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals: in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*. 1993;43:509-15.
108. Alger JR. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain: a didactic review. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21:115-28.
109. Dager SR, Corrigan NM, Richards TL, Posse S. Research applications of magnetic resonance spectroscopy to investigate psychiatric disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2008;19:81-96.
110. Özdemir B, Çelik C, Uzun Ö, Özşahin A. Şizofreni olgularında sol temporal lob proton manyetik rezonans spektroskopisi bulguları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51: 152-157.

111. Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16:385-98.
112. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*. 1995;16:87-110.
113. Ingvar DH, Franzén G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1974;2:1484-6.
114. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:114-24.
115. Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry*. 1995;167:343-349.
116. Bertolino A, Callicott JH, Elman I, Mattay VS, Tedeschi G, Frank JA, et al. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*. 1998;43:641-8.
117. Bertolino A, Callicott JH, Nawroz S, Mattay VS, Duyn JH, Tedeschi G, et al. Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:1-9.
118. Thomas MA, Ke Y, Levitt J, Caplan R, Curran J, Asarnow R, et al. Preliminary study of frontal lobe 1H MR spectroscopy in childhood-onset schizophrenia. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8:841-6.

119. Kalaycı D, Ozdel O, Sözeri-Varma G, Kiroğlu Y, Tümkaya S. A proton magnetic resonance spectroscopy study in schizoaffective disorder: Comparison of bipolar disorder and schizophrēnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37:176-81.
120. Fukuzako H, Takeuchi K, Hokazono Y, Fukuzako T, Yamada K, Hashiguchi T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the left medial temporal and frontal lobes in chronic schizophrenia: preliminary report. *Psychiatry Res*. 1995;61:193-200.
121. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, et al. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 1996;22:597-609.
122. Callicott JH, Egan MF, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Frank JA, et al. Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia: a possible intermediate neurobiological phenotype. *Biol Psychiatry*. 1998;44:941-50.
123. Bertolino A, Sciota D, Brudaglio F, Altamura M, Blasi G, Bellomo A, et al. Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160:483-9.
124. Stanley JA, Vemulapalli M, Nutche J, Montrose DM, Sweeney JA, Pettegrew JW, et al. Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: a single-voxel 1H spectroscopy study. *Schizophr Res*. 2007;93:23-32.
125. Galińska B, Szulc A, Tarasów E, Kubas B, Dzieńis W, Siergiejczyk L, et al. Relationship between frontal N-acetylaspartate and cognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit*. 2007;13 Suppl 1: 11-6.

126. Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Sumich A, Doku V, et al. Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naive patients with schizophrenia, *Biol Psychiatry*. 2003;54:587-98.
127. Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Moriya J, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, et al. Comparison of brain N-acetylaspartate levels and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels between patients with first-episode schizophrenia psychosis and healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2011;26:57-63.
128. He ZL, Deng W, Li ML, Chen ZF, Collier DA, Ma X, et al. Detection of metabolites in the white matter of frontal lobes and hippocampus with proton in first-episode treatment-naïve schizophrenia patients. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6:166-75.
129. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, et al. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res*. 2002;58:313-21.
130. Galińska B, Szulc A, Tarasów E, Kubas B, Dzienis W, Czernikiewicz A, et al. Duration of untreated psychosis and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit*. 2009;15:82-88.
131. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, et al. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49:39-46.
132. Bustillo J, Wolff C, Myers-y-Gutierrez A, Dettmer TS, Cooper TB, Allan A, et al. Treatment of rats with antipsychotic drugs: lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels. *Schizophr Res*. 2004;66:31-9.

133. Bustillo J, Barrow R, Paz R, Tang J, Seraji-Bozorgzad N, Moore GJ, et al. Long-term treatment of rats with haloperidol: lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:751-6.
134. Lindquist DM, Hawk RM, Karson CN, Komoroski RA. Effects of antipsychotic drugs on metabolite ratios in rat brain in vivo. *Magn Reson Med*. 2000;43:355-8.
135. Heimberg C, Komoroski RA, Lawson WB, Cardwell D, Karson CN. Regional proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia and exploration of drug effect. *Psychiatry Res*. 1998;83:105-15.
136. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Henn FA. Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:251-3.
137. Braus DF, Ende G, Weber-Fahr W, Demirakca T, Tost H, Henn FA. Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:145-52.
138. Tang CY, Friedman J, Shungu D, Chang L, Ernst T, Stewart D, et al. Correlations between Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Magnetic Resonance Spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic patients and normal controls. *BMC Psychiatry*. 2007;7:25.
139. Emül HM, Geçici Ö, Haktan A. Şizofrenide Açıklama Modelleri ve Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi Çalışmaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:195-206.
140. Cohen BM, Renshaw PF, Stoll AL, Wurtman RJ, Yurgelun-Todd D, Babb SM. Decreased brain choline uptake in older adults. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *JAMA*. 1995;274:902-7.

141. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol*. 1995;38:901-9.
142. Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental, and cognitive correlates. *Biol Psychiatry*. 1994;36:792-800.
143. Bustillo JR, Rowland LM, Lauriello J, Petropoulos H, Hammond R, Hart B, et al. High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia *Am J Psychiatry*. 2002;159:130-3.
144. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:35-4.
145. Gur RE, Pearlson GD Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr Bull*. 1993;19:337-53.
146. Kotrla KJ, Weinberger DR. Brain imaging in schizophrenia. *Annu Rev Med*. 1995;46:113-22.
147. Ke Yfsanches, Cohen BM, Lowen S, Hirashima F, Nassar L, Renshaw PF. Biexponential transverse relaxation (T(2)) of the proton MRS creatine resonance in human brain. *Magn Reson Med*. 2002;47:232-8.
148. Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry*. 2000;48:369-80.

149. Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull.* 2003;29:831-43.
150. Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD. Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology.* 1993;187:433-7.
151. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res.* 2000;880:84-91.
152. Castle DJ, Murray RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med.* 1991;21:565-75.
153. Waddington JL. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet.* 1993;341:531-6.
154. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:417-28.
155. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:417-24.
156. K, Byne W, Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res.* 2002;58:75-81.
157. Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM. A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. *Schizophr Res.* 2005;73:79-89.

158. Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, et al. Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;43:97-108.
159. McGuire PK, Quasted DJ, Spence SA, Murray RM, Frith CD, Liddle PF. Pathophysiology of 'positive' thought disorder in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1998;173:231-5.
160. Bertolino A, Kumra S, Callicott JH, Mattay VS, Lestz RM, Jacobsen L, et al. Common pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1376-83.
161. Ohrmann P, Kugel H, Bauer J, Siegmund A, Kölkebeck K, Suslow T, et al. Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res.* 2008;106:156-63.
162. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex.* 2000;10:1078-92.
163. Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1944-6.
164. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Weiner MW. Proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;27:65-71.

165. Wood SJ, Yücel M, Wellard RM, Harrison BJ, Clarke K, Fornito A, et al. Evidence for neuronal dysfunction in the anterior cingulate of patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. *Schizophr Res.* 2007;94:328-31.
166. Reid MA, Stoeckel LE, White DM, Avsar KB, Bolding MS, Akella NS, et al. Assessments of function and biochemistry of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010;68:625-33.
167. Bustillo JR, Rowland LM, Mullins P, Jung R, Chen H, Qualls C. et al, 1H-MRS at 4 tesla in minimally treated early schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2010;15:629-36.
168. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, et al. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res.* 2009;108:69-77.
169. Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, Yamada H, Yamasaki S, Kuroki N, et al. 1H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroreport.* 2002;13:2133-7.
170. O'Neill J, Levitt J, Caplan R, Asarnow R, McCracken JT, Toga AW, et al. 1H MRSI evidence of metabolic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Neuroimage.* 2004;21:1781-9.
171. Ongur D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009;172:44-8.
172. Blennow K, Bogdanovic N, Heilig M, Grenfeldt B, Karlsson I, Davidsson P. Reduction of the synaptic protein rab3a in the thalamus and connecting brain regions in post-mortem schizophrenic brains. *J Neural Transm.* 2000;107:1085-97.

173. Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Am J Psychiatry. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. 2004;161:154-6.
174. Andreasen NC, Arndt S, Swayze V 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D. et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. Science. 1994;266:294-8.
175. Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG, Jones EG. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:9276-80
176. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Kemether E, Bloom R, Platholi J, Brickman AM, et al. Abnormal glucose metabolism in the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004;161:305-14.
177. Young KA, Manaye KF, Liang C, Hicks PB, German DC. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2000;47:944-53.
178. Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, et al. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1996;153:191-9.
179. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:9985-90.
180. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei TC, Spiegel-Cohen J, Geneve C, et al. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. Am J Psychiatry. 1999;156:1190-9.

181. Hagino H, Suzuki M, Mori K, Nohara S, Yamashita I, Takahashi T, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the inferior frontal gyrus and thalamus and its relationship to verbal learning task performance in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;56:499-507.
182. Omori M, Murata T, Kimura H, Koshimoto Y, Kado H, Ishimori Y, et al. Thalamic abnormalities in patients with schizophrenia revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*. 2000;98:155-62.
183. Deicken RF, Johnson C, Eliaz Y, Schuff N. Reduced concentrations of thalamic N-acetylaspartate in male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:644-7.
184. Yoo SY, Yeon S, Choi CH, Kang DH, Lee JM, Shin NY, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res*. 2009;111:86-93.
185. Auer DP, Wilke M, Grabner A, Heidenreich JO, Bronisch T, Wetter TC. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophr Res*. 2001;52:87-99.
186. Martínez-Granados B, Brotons O, Martínez-Bisbal MC, Celda B, Martí-Bonmati L, Aguilar EJ, et al. Spectroscopic metabolomic abnormalities in the thalamus related to auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;104:13-22.
187. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings *Psychological Medicine* 2009;39: 1763–1777.

188. Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR. Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*. 2003;37:171-80.
189. Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:784-91.
190. Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, et al. Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res*. 1990;3:295-301.
191. Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, et al. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*. 1995;152:738-48.
192. Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:625-32.
193. Panenka WJ, Khorram B, Barr AM, Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, et al. A longitudinal study on the effects of typical versus atypical antipsychotic drugs on hippocampal volume in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94:288-92.
194. Uhl I, Mavrogiorgou P, Norra C, Forstreuter F, Scheel M, Witthaus H, et al. 1H-MR spectroscopy in ultra-high risk and first episode stages of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2011;45:1135-9.
195. Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt T, McConchie M, Velakoulis D, et al. A 1H-MRS investigation of the medial temporal lobe in antipsychotic-naïve and early-treated first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2008;102:163-70.

196. Nasrallah HA, Skinner TE, Schmalbrock P, Robitaille PM. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br J Psychiatry*. 1994;165:481-5.
197. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Weiner MW. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*. 1998;43:483-8.
198. Deicken RF, Pegues M, Amend D. Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;37:217-23
199. Ende G, Braus DF, Walter S, Henn FA. Lower concentration of thalamic n-acetylaspartate in patients with schizophrenia: a replication study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1314-6.
200. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. Multiregional 1H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:9-15.
201. Weber-Fahr W, Ende G, Braus DF, Bachert P, Soher BJ, Henn FA, et al. A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *Neuroimage*. 2002;16:49-60.
202. Deicken RF, Johnson C, Pegues M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia. *Rev Neurosci*. 2000;11:147-58.
203. Jia YB, Wang Y, Ling XY, Zhong SM, Huang L. Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging study of first-episode patients with positive symptoms of schizophrenia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012;32:374-8.

204. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:119-27.
205. Sijens PE, den Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MM, Hofman A, et al. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology*. 2003;226:889-96.
206. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:427-33.
207. Kadota T, Horinouchi T, Kuroda C. Development and aging of the cerebrum: assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:128-35.
208. Grachev ID, Apkarian AV. Chemical heterogeneity of the living human brain: a proton MR spectroscopy study on the effects of sex, age, and brain region. *Neuroimage*. 2000;11:554-63.
209. Szulc A, Galinska B, Tarasow E, Waszkiewicz N, Konarzewska B, Poplawska R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolite changes after antipsychotic treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44:148-57.
210. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B, et al. The influence of atypical antipsychotics on brain functioning in schizophrenia. A proton magnetic resonance study. *Psychiatr Pol*. 2010;44:415-26.
211. Ertugrul A, Uluğ B. The effect of clozapine on neuroimaging findings in schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2007;19:367-9.
212. Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry*. 2002;51:195-207.

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

Medeni Durum:

Çocuk sayısı:

Sosyo-ekonomik durum(hasta ve klinisyene göre)

1. Alt 2.Orta-alt 3.Orta-üst 4.Üst

Yaşadığı yer: 1.Kent 2.İlçe 3.Kasaba 4. Köy

Sosyal güvence:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı:

Soygeçmiş:

Özgeçmiş:

Psikiyatrik öykü:

Hastalığının başlangıç yaşı ve başlangıç yılı:

Hastalık süresi:

İntihar öyküsü:

Alkol- madde kullanımı(sigara dahil):

Tanı:

Diğer SCID I ve SCID II tanıları:

Şuan kullandığı ilaçlar:

SANS puanı:

SAPS puanı:

KGİ puanı:

POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

VARSANILAR

1. İşitsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
2. Yorum yapan sesler	0	1	2	3	4	5
3. Aralarında konuşan sesler	0	1	2	3	4	5
4. Somatik yada dokunsal varsanılar	0	1	2	3	4	5
5. Koku varsanıları	0	1	2	3	4	5
6. Görsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
7. Global olarak varsanılar	0	1	2	3	4	5

Altölçek toplam ()

SANRILAR

8. Kötülük görme sanrıları	0	1	2	3	4	5
9. Kıskançlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
10. Suçluluk ya da günahkarlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
11. Büyüklük sanrıları	0	1	2	3	4	5
12. Dinsel sanrılar	0	1	2	3	4	5
13. Somatik sanrılar	0	1	2	3	4	5
14. Referans sanrıları	0	1	2	3	4	5
15. Kontrol edilme sanrıları	0	1	2	3	4	5
16. Düşünce okunması sanrıları	0	1	2	3	4	5
17. Düşünce yayınlanması	0	1	2	3	4	5
18. Düşünce sokulması	0	1	2	3	4	5
19. Düşünce çekilmesi	0	1	2	3	4	5
20. Global olarak sanrılar	0	1	2	3	4	5

Altölçek toplam ()

GARİP DAVRANIŞ

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21. Giyim ve görünüm | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Toplumsal ve cinsel davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Saldırgan ve taşkın davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. Yineleyici ya da stereotipik davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. Global olarak garip davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. Raydan çıkma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. Teğetsellik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. Enkoherans | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. Mantıksızlık | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30. Çevresel konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 31. Baskılı konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 32. Çelinebilir konuşma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 33. Klang çağrışım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34. Global olarak yapısal düşünce bozukluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

UYGUNSUZ DUYGULANIM

- | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 35. Uygunsuz duygulanım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

DUYGUSAL DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

- | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 1. Değişmeyen yüz ifadesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Kendiliğinden hareketlerde azalma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Jestlerde azalma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Zayıf göz ilişkisi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Duygusal tepkisizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Sesle vurgulamada yetersizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Duygulanımda Düzleşmenin global değerlendirmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

ALOJİ

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8. Konuşmanın yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Konuşma içeriğinin yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Bloklar | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Yanıttan önce bekleme süresinin uzaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Alogianın global değerlendirmesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Altölçek toplam ()

ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

- | | |
|--|-------------|
| 13. Kendine bakım ve temizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 14. İş ya da okulda sebatsızlık | 0 1 2 3 4 5 |
| 15. Fizik enerjinin azalması | 0 1 2 3 4 5 |
| 16. Enerji ve isteğin azalmasının global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

ZEVK ALMAMA VE TOPLUMSAL ÇEKİLME

- | | |
|--|-------------|
| 17. Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler | 0 1 2 3 4 5 |
| 18. Cinsel etkinlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 19. Yakınlık duygusu ve yakınlıkta yetersizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 20. Arkadaş ve akanlarla ilişkiler | 0 1 2 3 4 5 |
| 21. Zevk almama ve toplumsal çekilmenin global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

DİKKAT

- | | |
|---|-------------|
| 22. Sosyal dikkatsizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 23. Mental durum değerlendirmesi sırasında dikkatsizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 24. Dikkatin global olarak değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)**HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor