

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HIPPOCAMPUS, CORPUS AMYGDALOIDEUM VE NUCLEUS
ACCUMBENS HACİMLERİNİN ŞİZOFRENİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLER
KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARŞ. GÖR. DR. UMUT SERKAN SÖZTANACI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖZDEMİR SEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

RİZE-2019

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HIPPOCAMPUS, CORPUS AMYGDALOIDEUM VE NUCLEUS
ACCUMBENS HACİMLERİNİN ŞİZOFRENİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLER
KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARŞ. GÖR. DR. UMUT SERKAN SÖZTANACI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖZDEMİR SEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

RİZE-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her sürecinde bana yol gösteren, tez çalışmamın planlanması ve sonuçlandırılmasında katkı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü bilgi, deneyim ve emeğini paylaşan ve hayata dair görüşlerinden katkı sağladığım çok değerli hocam Prof. Dr. Özdemir SEVİNÇ'e, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, emeğini hep hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz ÜÇÜNCÜ'ye, tez çalışmamın her aşamasında büyük katkıları olan, hem bilimsel hem de etik değerler olarak engin bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan, hoşgörüsü ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Çiçek HOCAOĞLU'na, tezimin değerlendirilmesi sürecinde bilgisini, yorumlarını ve emeğini paylaşarak yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Çağatay BARUT'a, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER'e, verilere ulaşmamda yardımcı olan Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Buket KOPARAL'a, Radyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet Masum ŞİMŞEK'e ve istatistik konusunda bilgi ve desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR'a,

Anatomi Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım, bilgi ve katkılarını her zaman paylaşan asistan arkadaşlarım Dr. Vahide TUTUK ve Dr. Rıza AKTEPE'ye, her konuda yardımlarını esirgemeyen Vedat UYKAN başta olmak üzere tüm fakülte çalışanlarına, RTEÜ EAH Md. Yrd'sı Vedat TANIŞ ve kalite birimi sorumlusu Sibel KUTLUK'a,

Anatomi, hayat, bilim ve aileye dair her konuda bana katkı sağlayan değerli hocam, abim Prof. Dr. Orhan BAŞ'a, yaşama dair çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan değerli hocam, abim Dr. Öğr. Üyesi Ali ASLAN'a, desteklerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi İlkey BAHÇECİ ve Doç. Dr. Bülent BAHÇECİ'ye, her konuda her daim yardım eden, yol gösteren gönlü güzel değerli dostum Öğr. Gör. Dr. Özgür Aytan'a, bu süreçte gönlünü, evini, aşımı ve zamanını paylaşan iyi insan, değerli dostum Öğr. Gör. Yasin KARAN'a,

Tüm hayatım boyunca çok büyük fedakarlık ve emek gösteren, bu günlere gelişimde maddi ve manevi olarak her zaman destek olan, evlatları olduğum için gurur duyduğum çok değerli annem ve babam Aysel-Seyfettin SÖZTANACI'ya ve tüm aileme; her süreçte yanımda olarak, desteğini, sevgisini ve güleryüzünü hep hissettiğim değerli eşim Begüm SÖZTANACI'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım

Arş. Gör. Dr. Umut Serkan SÖZTANACI

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Umur Serkan
Dr. ... SÖZTANACI'ya ait "Hippocampus, Corpus Amygdaloideum ve Nucleus Accumbens Hacimlen
Şizofreni Tanısı Almış Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüler
Kullanılarak Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz
tarafından ... Anatomî Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 18/06/2019

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Özdemir SEVİNG

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Özdemir SEVİNG

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomî Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Gisek HOCAOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Cahartay BARUT

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomî Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz UĞUNCÜ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomî Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU
Dekan v.

ÖZET

HIPPOCAMPUS, CORPUS AMYGDALOIDIUM VE NUCLEUS ACCUMBENS HACİMLERİNİN ŞİZOFRENİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLER KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş. Gör. Dr. Umut Serkan SÖZTANACI

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anatomi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özdemir SEVİNÇ

Amaç: Şizofreni duygu, düşünce, algı ve bilişsel işlevlerin bozulmasından dolayı klinik bir seyir gösteren, beynin tüm işlevlerinin etkilenebileceği karmaşık bir beyin hastalığıdır. Hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens bu işlevlerde anahtar rolü bulunan limbik sistemin en önemli yapılarıdır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarının ve sağlıklı bireylerin kranial manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak ölçülen hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volüm değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya psikiyatri polikliniğinde DSM-IV-TR kriterlerine göre şizofreni tanısı almış 51 hasta ve 42 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Kadın ve erkeklerden oluşan kontrol ve vaka gruplarında, kranial manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volüm değerleri çevrimiçi VolBrain programı ile otomatik olarak ölçülmüştür.

Bulgular: Şizofrenilerde hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volüm değerleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde hippocampus ve corpus amygdaloideum volüm oranları, hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç: Şizofrenide pozitif, negatif ve karakteristik belirtilerin oluşmasında hippocampus ve corpus amygdaloideum'daki volüm değişiklikleri gibi yapısal değişimler etkili olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volümü, şizofreni, manyetik rezonans görüntüleme, VolBrain

ABSTRACT

THE EVALUATION OF HIPPOCAMPUS, CORPUS AMYGDALOIDEUM AND NUCLEUS ACCUMBENS VOLUMES BY USING MAGNETIC RESONANCE IMAGES IN SCHIZOPRENIA PATIENTS

R.A. Umut Serkan SÖZTANACI, MD

Recep Tayyip Erdogan University

Faculty of Medicine

Department of Anatomy

Supervisor: Prof. Özdemir SEVİNÇ, MD

Objective: Schizophrenia is a complex brain disease that shows a clinical course in which all functions of the brain could be affected due to the deterioration of feelings, thoughts, perceptions and cognitive functions. Hippocampus, corpus amygdaloideum and nucleus accumbens are the most important structures of the limbic system which have the key roles in these functions. In this study, it is aimed to compare the values of hippocampus, corpus amygdaloideum and nucleus accumbens volumes measured by using cranial magnetic resonance images of schizophrenia patients and healthy individuals.

Methods: In this study 51 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV-TR criteria at psychiatry polyclinic and 42 healthy subjects were enrolled. Hippocampus, corpus amygdaloideum and nucleus accumbens volume values were measured with online automatically program named VolBrain by using the cranial magnetic resonance images of the control and case groups in which including both females and males

Results: The hippocampus, corpus amygdaloideum and nucleus accumbens volume values measured of schizophrenia group were found similar as the control group. According to gender evaluation, in the male group, it was found that the hippocampus and corpus amygdaloideum volume values were significantly lower in patients.

Conclusion: Structural changes such as reductions in hippocampus and corpus amygdaloideum volume values may lead to the development of positive, negative and characteristic symptoms in schizophrenia.

Keywords: Hippocampus, corpus amygdaloideum and nucleus accumbens volumes, schizophrenia, magnetic resonance imaging, VolBrain

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Embriyolojisi.....	3
2.2. Limbik Sistem Anatomisi.....	7
2.2.1. Limbik Sistem	7
2.2.2. Papez Halkası	9
2.3. Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Anatomisi.....	9
2.3.1. Hippocampus Anatomisi.....	10
2.3.1.1. Hippocampus Afferent Bağlantıları	12
2.3.1.2. Hippocampus Efferent Bağlantıları.....	12
2.3.2. Corpus Amygdaloideum Anatomisi	13
2.3.2.1. Corpus Amygdaloideum Afferent Bağlantıları.....	14
2.3.2.2. Corpus Amygdaloideum Efferent Bağlantıları.....	14
2.3.3. Nucleus Accumbens Anatomisi	15
2.3.3.1. Shell Yapısı.....	16
2.3.3.2. Core Yapısı	16
2.4 Şizofreni Genel Bilgiler	17
2.4.1. Tanımı	17
2.4.2. Tarihçe	17
2.4.3. Epidemiyoloji.....	17
2.4.4. Etiyoloji.....	18
2.4.5. Tanı ve Klinik Belirtiler.....	18
2.4.5.1. Klinik Belirtiler	19
2.4.5.2. Tanı.....	20

2.4.6. Şizofrenide Hippocampus, Corpus Amygdaloiedum ve Nucleus Accumbens	21
2.5. Nörogörüntüleme Çalışmaları	21
2.5.1. Nörogörüntüleme Yöntemleri	21
2.5.2. VolBrain.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. MRG Seçimi	25
3.2. MRG Protokolü.....	26
3.3. Veri Hazırlığı ve Hacim Hesaplamaları	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gastrulasyon ve Nörulasyon Safhası.....	4
Şekil 2. Nöral Tüp Oluşum Safhası	5
Şekil 3. Nöropor Yapısı.....	5
Şekil 4. Beyin Vezikülleri Gelişimi ve Farklılaşan Yapıları	6
Şekil 5. Limbik Sistem Yapıları	8
Şekil 6. Limbik Sistem Bağlantıları.....	8
Şekil 7. Hippocampus, Corpus Amygdaloideum ve Nucleus Accumbens Yapılarının MR Görüntüleri.....	9
Şekil 8. Formatio Hippocampi Yapısı.....	10
Şekil 9. Hippocampus Yapısı	11
Şekil 10. Hippocampus'ün Sagittal, Koronal ve Aksiyal Planda T1 MR Görüntüsü.....	11
Şekil 11. Hippocampus Bağlantıları	13
Şekil 12. Corpus Amygdaloideum Bağlantıları.....	14
Şekil 13. Nucleus Accumbens'in Lokalizasyonu (A), Komşulukları (B) ve Bağlantıları (C).....	16
Şekil 14. Aksiyal, Koronal ve Sagittal Planda T1, T2 Ağırlıklı MR Görüntüsü.....	22
Şekil 15. VolBrain Analiz Raporu	24
Şekil 16. Kontrol ve Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı	28
Şekil 17. Cinsiyete Göre Grupların Yaş Ortalamaları	30
Şekil 18. Erkek ve Kadınlarda ICV Değerleri.....	32
Şekil 19. Gruplara Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	33
Şekil 20. Erkeklerde Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DSM IV Tanı Kriterleri.....	20
Tablo 2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	28
Tablo 3. Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları.....	29
Tablo 4. Kontrol ve Vaka Grubu Yaş Ortalamaları.....	29
Tablo 5. Cinsiyete Göre Grupların Yaş Ortalamaları.....	30
Tablo 6. Kontrol ve Vaka Grubunda ICV Değerleri	31
Tablo 7. Erkek ve Kadınlarda ICV Değerleri	31
Tablo 8. Gruplara Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	33
Tablo 9. Cinsiyete Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	34
Tablo 10. Erkeklerde Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	36
Tablo 11. Kadınlarda Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları	37

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

RTEÜ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR	Manyetik Rezonans
ICV	Intra Cranial Volüm
Nuc.	Nucleus
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
APA	Amerikan Psikiyatri Derneği
DSM-IV-TR	Criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
TR	Time to Repeat
TE	Time to Echo
FOV	Field of View
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
VTA	Ventral Tegmental Alan
NAk	Nucleus Accumbens
CeA	Amygdala Santral Çekirdekleri
CA	Cornu Ammonis
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni sinir bilimleri alanındaki en önemli psikiyatrik hastalıklardan biridir.¹ Şizofreniye ait bilgiler antik çağlardan itibaren Yunan, Hint, Çin, Roma gibi birçok uygarlığın metinlerinde yer almıştır. Kraepelin 1899 yılında ilk defa bu hastalığın büyük bir olasılıkla özgül bir anatomik patolojiye bağlı olabileceğini belirterek klinik olarak ‘demans preacox’ (erken bunama) olarak değerlendirmiştir.^{2,3} Bleuler ise 1911 yılında Yunanca ‘ayrık veya bölünmüş’ anlamına gelen ‘schizein’ ve akıl anlamına gelen ‘frenos’ sözcüklerinin birleşiminden oluşan “şizofreni” (akıl bölünmesi) terimini kullanmıştır.^{2,4}

Şizofreni her türlü toplumda en sık görülen ruhsal bozukluklar arasında yer almakta ve dünya genelinde 21 milyondan fazla insanı etkilemektedir.⁴ Genellikle genç yaşlarda başlayan, klinik seyri hastadan hastaya değişiklik gösteren, ruhsal durumun tüm alanlarında bulgular ve belirtiler gösteren, büyük ölçüde yeti yıkımına sebep olan ve halen etiyojisi tam olarak belirlenemeyen bir toplum sağlığı sorunudur.^{4,5,6} Her yüz kişiden birinin yaşamı boyunca yakalanma riski taşıdığı kronik bir hastalık olan şizofreninin görülme yaygınlığı kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur.^{4,7,8}

Şizofreni sanrı, varsanı, duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma, düşünce içeriğinde fakirleşme, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir.⁹

Şizofreninin etiyojisi, nöropatolojisi ve patofizyolojisi belirsizliğini halen sürdürmekte olup, yapılan çalışmalarda beynin beyaz ve gri maddelerini kapsayan yapılarında, özellikle beynin anahtar sistemlerinde yapısal ve fonksiyonel değişimin olduğu saptanmıştır.^{10,11,12}

Şizofreni algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygu gibi beynin neredeyse tüm işlevlerini etkileyen ve birçok dış faktörden etkilenen karmaşık bir beyin hastalığıdır.¹ Beynin bu işlevlerinin limbik sistem ve yapıları ile bağlantılı olduğu bilinmektedir.¹³ Limbik sistem, davranışsal ve emosyonel ifadenin düzenlenmesini sağlayan öğrenme ve bellek gibi fonksiyonlarda da önemli rolü olan anatomik bir yapıdır.^{14,15,16}

Limbik sistem formatio hippocampi (subiculum, cornu ammonis ve gyrus dentatus), corpus amygdaloideum, lobus limbicus (gyrus parahippocampalis, gyrus cinguli ve area subcallosa) ve bununla ilintili yapıları içermektedir.^{15,17,18}

Şizofreni etyolojisini açıklamak üzere değerlendirilmiş kuramlarda özellikle limbik sistemin ön plana çıktığı görülmektedir. 'Connectivist' kurama göre frontal-temporal-limbik yapılar arasındaki bağlantı sorunuyla ilgili olduğu belirtilmekte, Csernansky ve Bardgett ise şizofreninin patofizyolojisinde limbikkortikal nöron hasarını önemli bulmaktadır.^{19,20,21} O'Donnell ve Grace ise limbik sistemin yapılarından hippocampus'ün hasarının nucleus accumbens'te kortikal girdi kapılanmasında azalmaya sebep olduğunu ve bunun sonucunda da mediodorsal prefrontal kortekste talamokortikal aktivitenin inhibisyonunda artmaya yol açabileceğini belirtmiştir.²²

Limbik sistem ve buna bağlantılı sistemler ile ilgili yapısal bozukluklar, nörokimyasal bozukluklarla birlikte bilişsel işlevlerde bozuk işleyişe neden olmaktadır.^{13,23} Nörokimyasal olarak dopamin yolları limbik bağlantı alanlarından girdi olarak korteks striatuma projekte olur. Bu projeksiyonlar aracılığı ile limbik sistemin dopaminerjik çıktıları davranışın duygusal ve motivasyonel yönü üzerinde etkili olur. Şizofrenide dopaminerjik sistemin rolü konusunda yapılan çalışmaların sonuçları mezolimbik hiperdopaminerji, mezokortikal hipodopaminerji olduğunu göstermektedir.^{13,24} Dopaminerjik noron ve projeksiyonların önemli yolağı olan mezolimbik sistem beyin sapındaki ventral tegmental alandan (VTA), nucleus accumbens, amygdala ve striatumun limbik alanlarına uzanmakta olup duygusal davranışlar, işitsel halüsinasyonlar ve düşünce bozukluklarında önemli bir role sahiptir.¹⁶

Limbik sistemin en önemli yapılarından olan hippocampus ve amygdala'nın yapı ve yolları, duyuşsal kapılama (sensory gating), içerik analizi yapılması, şimdiki yaşantımızı geçmiş yaşantılarla karşılaştırma ve bellek işlevlerinde anahtar role sahiptir. Nörokimyasal olarak subkortikal dopamin nörotransmisyonunda presinaptik değişiklikler ile glutamaterjik ve GABAerjik sistem değişiklikleri bu yolları etkilemekte olup, dikkat, algı, bellek, karar alma, sorun çözme, soyutlama, planlama yetileri ve ince motor beceriler gibi işlevlerde bozulma belirtilerinin oluşmasına sebep olmaktadır.¹³

Pozitif belirtilerin oluşmasında sol formatio hippocampi ve gyrus parahippocampalis'teki yapısal ve işlevsel bozuklukların etkin olduğu, sanrı ve varsanların sol mesiotemporal yapılarda ve ventral striatumda aktivite artışı ile ilişkili bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{13,25,26}

Bütün bunlar değerlendirildiğinde hippocampus bellek, duygulanım, öğrenme, konumlama ve yön bulmada; corpus amygdaloideum temel dürtüler, duyguların açığa çıkması, duygusal öğrenme ve bellekte; nucleus accumbens ise duygusal ve motivasyonel süreçlere aracılık etmede rol oynamaktadırlar.^{18,27}

Beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler şizofrenide beyin yapılarında olan değişikliklerin daha iyi tanınmasını sağlamaya başlamıştır. MRG çalışmaları şizofreni hastalarında tüm beyin ve gri cevher hacimlerinde azalma, ventrikül hacimlerinde ise artma olduğuna dair bilgileri işaret etmektedir.²⁸ Hippocampus, corpus amygdaloideum ve gyrus temporalis superior gibi temporal lob yapıları öncelikli olarak ve ayrıca prefrontal korteks, thalamus, gyrus cinguli ve corpus callosum'da hacim azalması bildirilmiştir.^{16,29,30}

Şizofreni hastalarının beyinlerinde tespit edilen yapısal değişikliklerin bir kısmı hastalığın başlangıç dönemlerinde de bulunmaktadır. İlk epizod şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda tüm beyin ve hippocampus hacminde azalma olduğuna ilişkin bulgular saptanmıştır.^{31,32} Bazal ganglionların hacim artışı gibi bazı bulgular ise tipik antipsikotik tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.³³ Beyindeki yapısal değişikliklerin hastalığın hem erken dönemlerinde hem de kronik dönemlerde devam ettiği, bir grup hastada hastalık sürecinde ilerlediği de iddia edilmiştir.^{16,34,35}

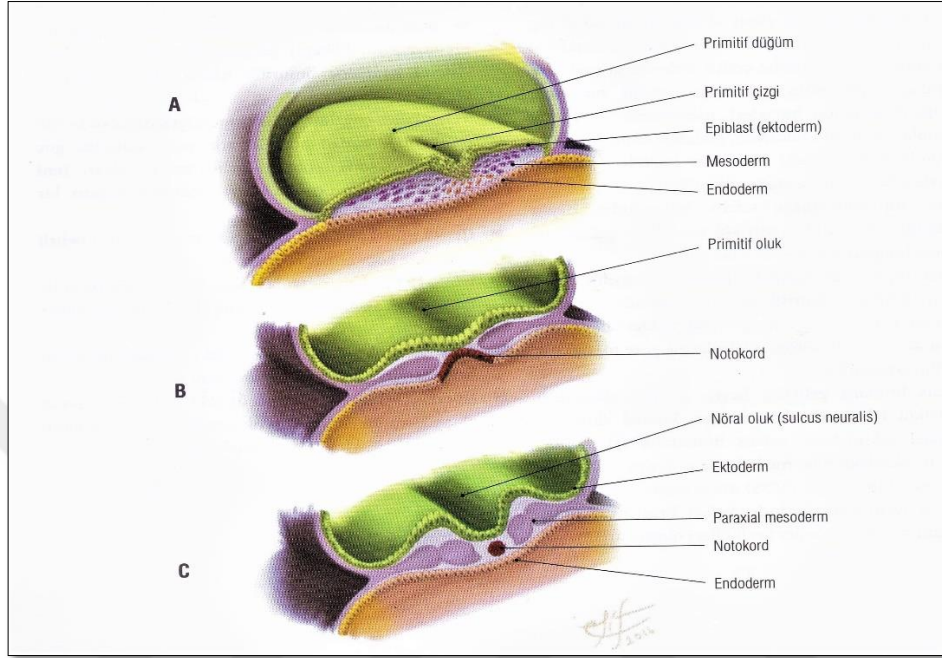
Şizofreni belirti ve bulguları değerlendirildiğinde hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens'in yapısal ve fonksiyonel olarak etkilenebildiği ve bu yapıların şizofreni patofizyolojinde önemli bir yer alabileceği öngörülmektedir. Bu çalışmada şizofreni hastalarının MR görüntülerinden VolBrain yöntemiyle ölçülen hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens hacimlerinin değerlendirilerek literatüre katkı yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Merkezi Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemi erken embriyonik süreçte basit bir ektodermal tüpten oluşmaya başlayarak doğum sonrasında da gelişimine devam eden karmaşık bir sistemdir. İlk başlarda basit olan bu tüp ileriki dönemlerde beyin, omurilik ve retinaı geliştirecektir.¹⁸ Embriyonik dönem fertilizasyondan itibaren sekizinci haftaya kadarki süreç olarak

tanımlanır. Şekil 1’de gösterildiği gibi gelişimin 3. haftasında gastrulasyon safhası başlar ve bu süreçte primitif çizgi, notokord ve üç germ yaprağı (endoderm, mezoderm ve ektoderm) gelişir.¹⁸



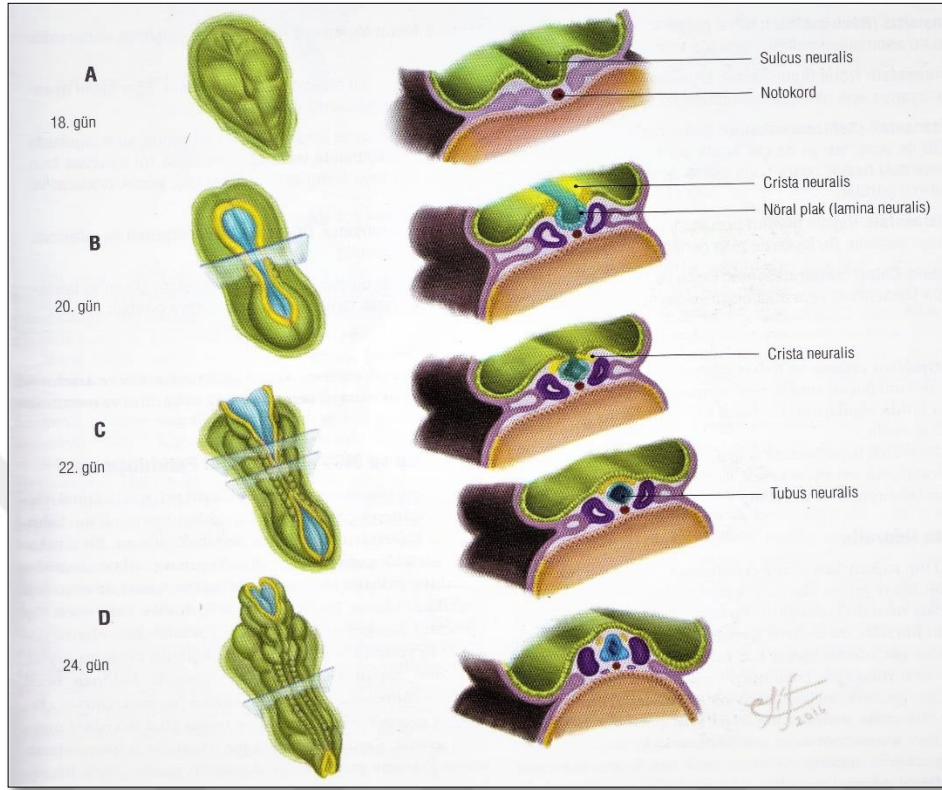
Şekil 1. Gastrulasyon ve Nörolasyon Safhası

Sinir sistemi için en önemli süreçlerden nörolasyon bu dönemde başlar. Nörolasyon nöral plağın nöral tübe dönüşümü sürecidir.^{18,36,37} Nöral plak oluşumunda primitif düğüm ve notokord önemli organize edici merkezlerdir. Primitif düğüm embriyonun orta hattında mezenkimal hücrelerden oluşan silindirik yapı olarak uzanır. Primitif düğüm kafa yönünde büyüyerek lümen oluşturur ve notokordal plak oluşur. Notokordal plak embriyonun tam uzunluğu boyunca uzanarak bir çubuk şeklinde notokord oluşturur.^{18,36,38}

Notokord ektodermin altında tam ortada yer alır. Notokord ektoderme moleküler sinyal göndererek chorda dorsalis’in dorsal tarafındaki ektodermin kalınlaşmasını ve 18. günden itibaren nöral plak (lamina neuralis) halini almasını sağlar. Nöral plak embriyonun kranial ucunda oluşur ve kaudal uca doğru uzanır.^{15,18,36}

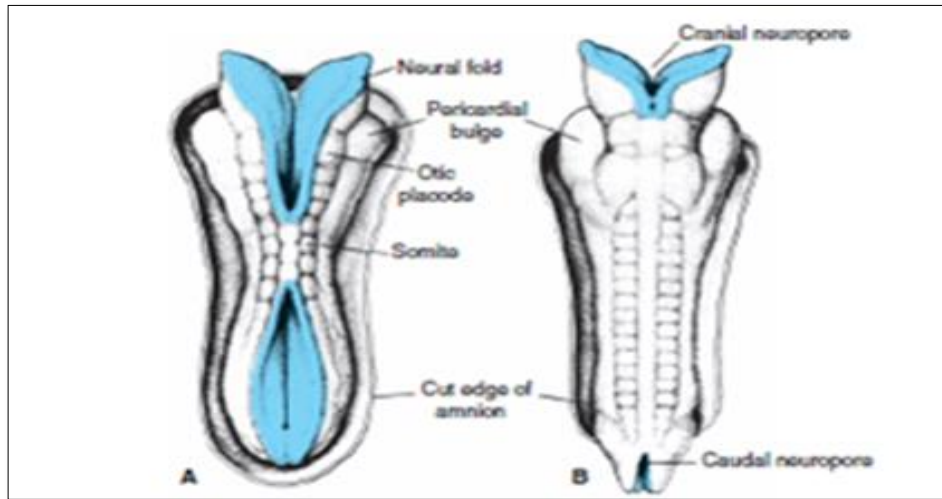
Üçüncü haftanın başında nöral plak merkez eksenini boyunca çöker ve lateral kenarları yukarı doğru kıvrılıp nöral katlantıları yaparak nöral oluğu oluşturur. Oluğun her iki yanındaki (dorsolateral) katlantılar birbirlerine yaklaşarak nöral tüpü (tubus

neuralis) oluşturur. Nöral tüp önce servikal bölgede başlayarak fermuar gibi kranial ve kaudal yönde devam eder.^{15,18,36,38} Bu sürecin oluşumu Şekil 2’de şematize edilmiştir.¹⁸



Şekil 2. Nöral Tüp Oluşum Safhası

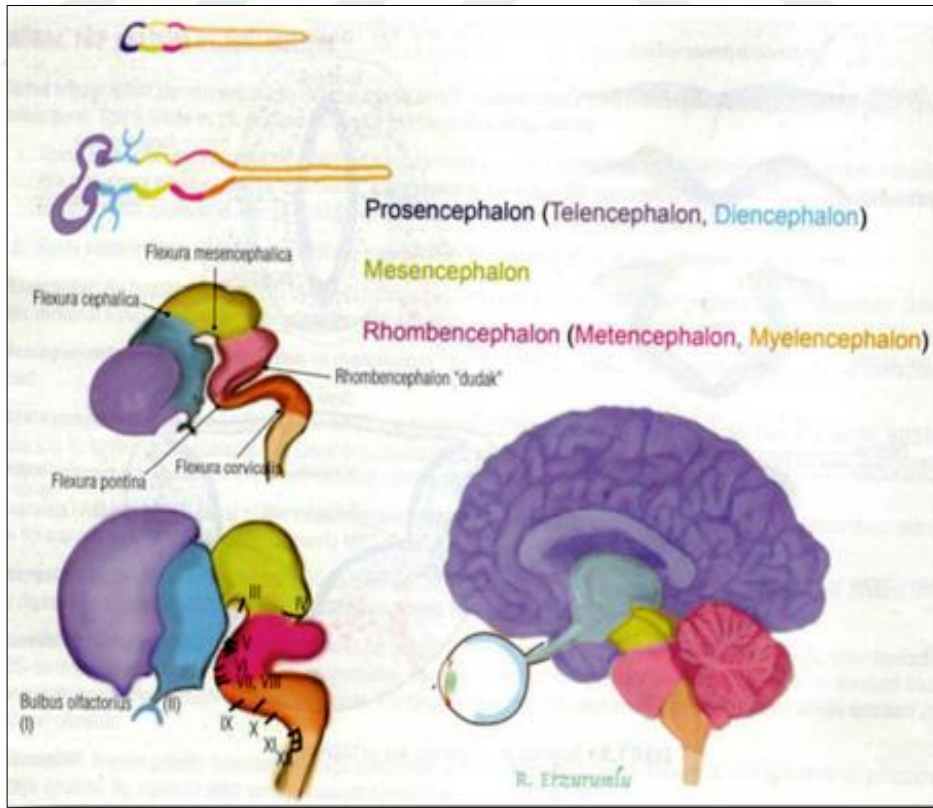
Nöral tüp kapanana kadar Şekil 3’de gösterildiği gibi anterior ve posteriorda nöropor denilen açıklıklar bulunur.³⁸ Kranial nöropor 23-26. gün kaudal nöropor ise yaklaşık 28. günde kapanır. Nöral açıklıkların kapanması ile nörolasyon tamamlanır.^{15,18,36,38}



Şekil 3. Nöropor Yapısı

Dördüncü haftada nöral tüpün ön (üst) bölümü pars cranialis, arka (alt) bölümü pars spinalis olarak isimlendirilir. Kranial kısımdan beyin vezikülleri gelişirken, spinal kısımdan medulla spinalis gelişir. Merkezi sinir sistemi (MSS) bu beyin veziküllerinden gelişir. (Şekil 4)¹⁸ Primer beyin vezikülleri olarak da bilinen bu yapılara sırasıyla prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon denilir. Bu yapılar ve bunlardan gelişecek beyin bölümlerinin tümüne encephalon denilmektedir.^{15,18,39}

Primer veziküllerinin oluşumundan sonra nöral tüp flexura cervicalis, flexura mesencephalica ve flexura pontina ile bükülmeye başlar. Bu bükülmelerden sonra primer veziküller boğumlanarak sekonder vezikülleri oluşturur. Prosencephalon telencephalon ve diencephalon olarak ikiye ayrılır. Telencephalon'dan serebral korteks, hippocampus, bazal çekirdekler ve bulbus olfactorius, diencephalon'dan thalamus, epithalamus, hypothalamus, nörohipofiz, pineal bez ve retina gelişir. Mesencephalon değişiklik olmadan orta beyni oluşturur. Rhombencephalon'da ikiye ayrılır; metencephalon kısmından cerebellum ve pons, myelencephalon'dan bulbus gelişir.^{18,38,39}



Şekil 4. Beyin Vezikülleri Gelişimi ve Farklılaşan Yapıları

2.2. Limbik Sistem Anatomisi

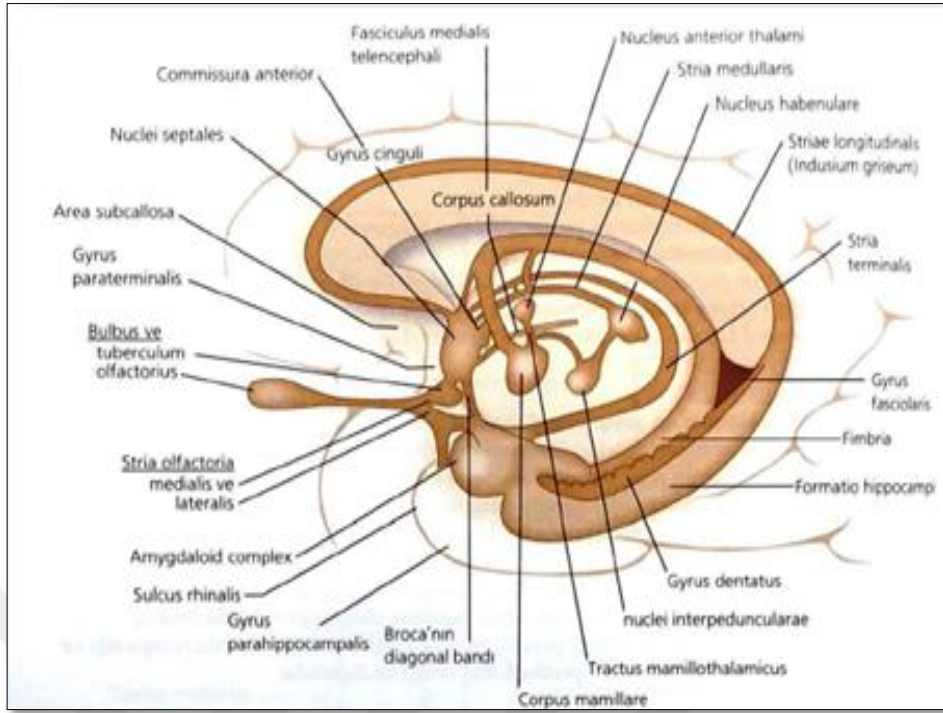
2.2.1. Limbik Sistem

Limbik sistem davranış ve duygu olaylarının düzenlenmesi, öğrenme ve hafıza, beslenme, dövüşme, kaçma ve çiftleşme konusunda rol oynayan önemli anatomik yapıların tümü olarak değerlendirilmektedir.^{15,16} Limbik sistem telencephalon, diencephalon ve mesencephalon yapılarını içerir. Limbik sistem kavramı ve yapıları karşılaştırmalı nöroanatomik ve nörofizyolojik araştırmalar sonucuna göre geliştirildiğinden sınıflaması farklılık gösterebilmektedir.^{14,18}

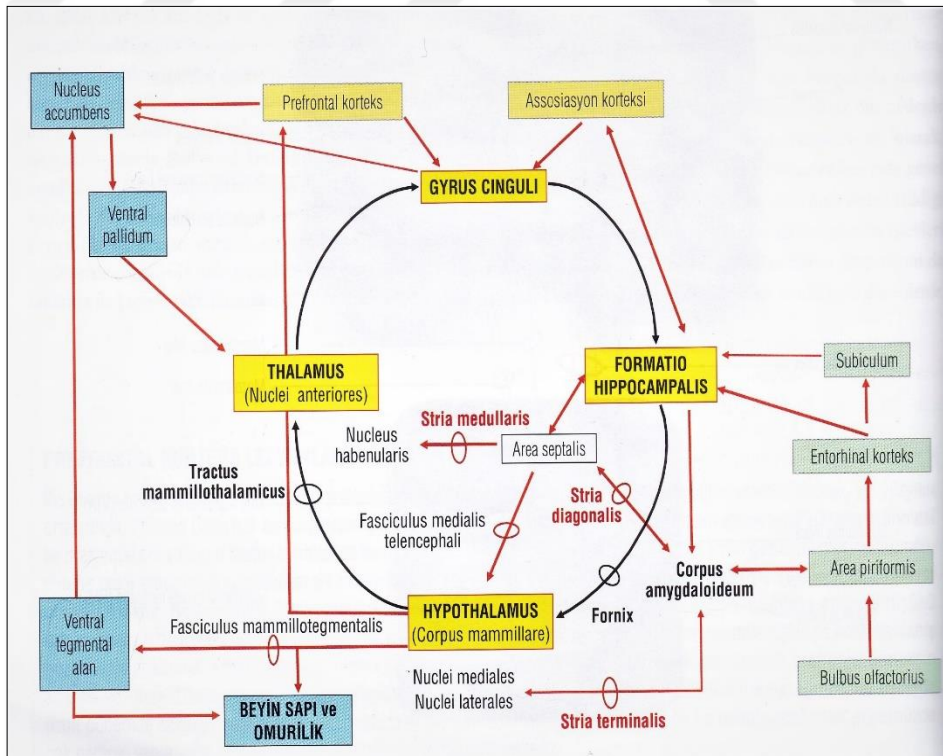
Latince 'limbus' sınır, kenar anlamında olup buradan köken alan 'limbik lob (lobus limbicus)' kavramı ilk kez 1878'de anatomist Paul Broca tarafından kullanılmıştır. Bu isimlendirme, lobu oluşturan yapıların beyin hemisferlerinin iç ve alt yüzlerinde diencephalon'u halka gibi çevrelemesi sebebiyle yapılmıştır.^{15,16,18,40}

Limbik sistem limbik lobu da içeren çok geniş bir yapıya ve bağlantıya sahiptir. (Şekil 5)¹⁴, (Şekil 6)¹⁸ Limbik sistem incelendiğinde aşağıdaki yapıları içerdiği görülmektedir;^{14,18}

- **Lobus limbicus:** Gyrus parahippocampalis, area subcallosa, gyrus cinguli, gyrus paraterminalis, isthmus ve uncus'u içerir.
- **Formatio hippocampi:** Hippocampus (cornu ammonis), gyrus dentatus, subiculum
- **Corpus amygdaloideum**
- **Orbitofrontal korteks**
- **Thalamus'un nucleus dorsomedialis'i**
- **Nucleus anterior thalami**
- **Area septalis**
- **Hipotalamus**
- **Limbik mesensefalon çekirdekleri:** Area tegmentalis ventralis, mesencephalon'un nuclei raphesi, locus ceruleus
- **Mezolimik sistem:** Nucleus accumbens, area tegmentalis ventralis, tuberculum olfactorium



Şekil 5. Limbik Sistem Yapıları



Şekil 6. Limbik Sistem Bağlantıları

2.2.2. Papez Halkası

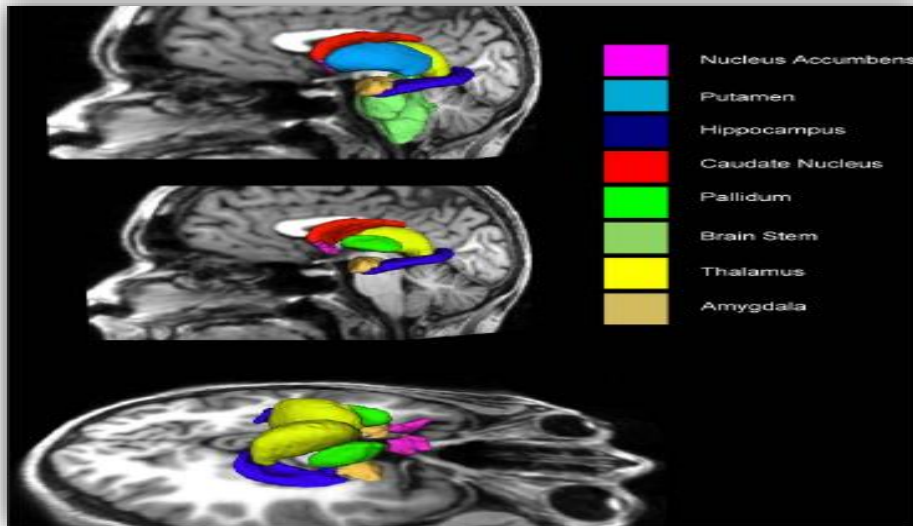
Limbik yapıların 1930'lu yıllarda bir kısmının emosyonla ilgili olduğu kanıtlanmış ve anatomist James Papez beynin medial duvarında korteksi hipotalamus'a bağlayan emosyonel bir sistem olduğunu belirterek bu yapıya ' Papez halkası' adı verilmiştir.⁴¹

Aşağıdaki istasyonları içermektedir.^{14,40}

- **Formatio hippocampi;** fornix yolu ile nucleus mamillare'ye uzanır.
- **Corpus mamillare;** Tractus mamillothalamicus yolu ile nucleus anterior thalami'ye bağlanır.
- **Nucleus anterior thalami;** Gyrus cinguli 'ye uzanır. Tractus mamillothalamicus'dan bilgi alır.
- **Gyrus cinguli;** Entorhinal korteks yolu ile formatio hippocampi'ye bağlanır Öğrenme ve hafızada bu devre önemlidir

2.3. Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Anatomisi

Hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens limbik sistemin en önemli yapılarından. Şekil 7' de bu yapıların komşulukları ve birbiriyle olan bağlantıları MR görüntüsü üzerinden şematize edilmiştir.⁴²



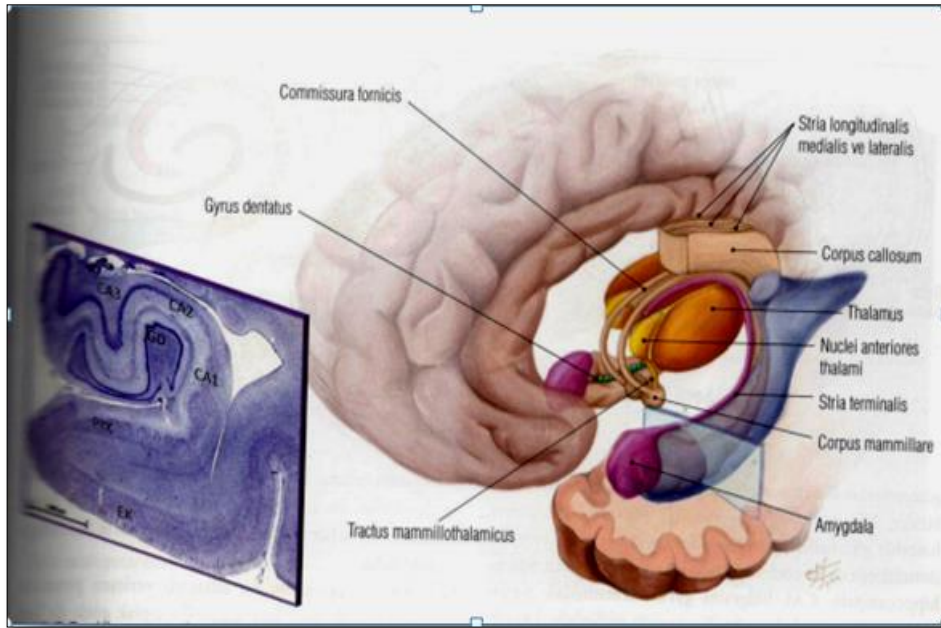
Şekil 7. Hippocampus, Corpus Amygdaloideum ve Nucleus Accumbens Yapılarının MR Görüntüleri

2.3.1. Hippocampus Anatomisi

Hippocampus beyin kesitlerinde C harfi şeklinde görülmekte olup denizatına benzerliğinden dolayı bu şekilde isimlendirilen yapı (Yunanca: ιππος, hippos = at, κωπος, kampos= deniz), dış yüzü koç boynuzuna benzediği için “cornu ammonis” olarak da tanımlanmıştır. Buna uygun olarak hippocampus’un bölümleri CA1, CA2, CA3 ve CA4 olarak kısaltılıp adlandırılmıştır.⁴³

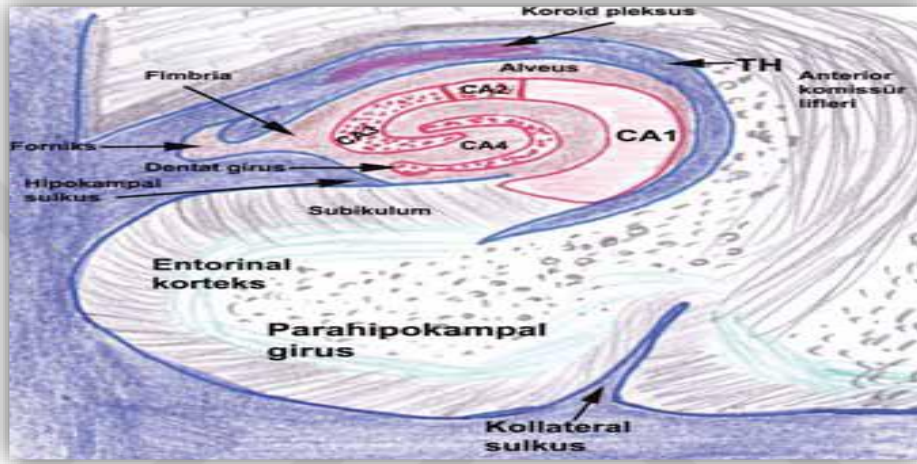
Hippocampus limbik sistemin en önemli parçalarından olup, temporal lobun medialinde lateral ventriküllerin alt boynuz tabanı boyunca uzanan, kendi üzerine katlanmış bir çift yapıdır. (Şekil 7)¹⁸ Uzunluğu yaklaşık 6-7 mm, kalınlığı ise 1,5-2 mm ve hacmi ortalama 3- 3,5 cm³ olan gri cevher tabakasıdır.^{16,44,45}

Anatomik olarak hippocampus’un ventriküle bakan tarafı konveks, hemisferin alt tarafına bakan yüzü ise konkavdır. Ön tarafı düz ve geniş olup “pes hippocampi” adı verilir. Hippocampus’un bütün ventriküler yüzeyi aksonların oluşturduğu “alveus” tabakası ile örtülü olup, bunlar birbirine yaklaşarak “fimbria hippocampi”yi oluşturur. Fimbria hippocampi’nin ön ucu uncus, gyri hippocampi’de sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte crus fornicis’i oluşturur. Fimbria’ya dahil olan lifler alveus’tan gelip fornixsin başlangıcını meydana getirirler. Duyu lifleri hippocampus’u fornixsden terk eder.⁴⁵



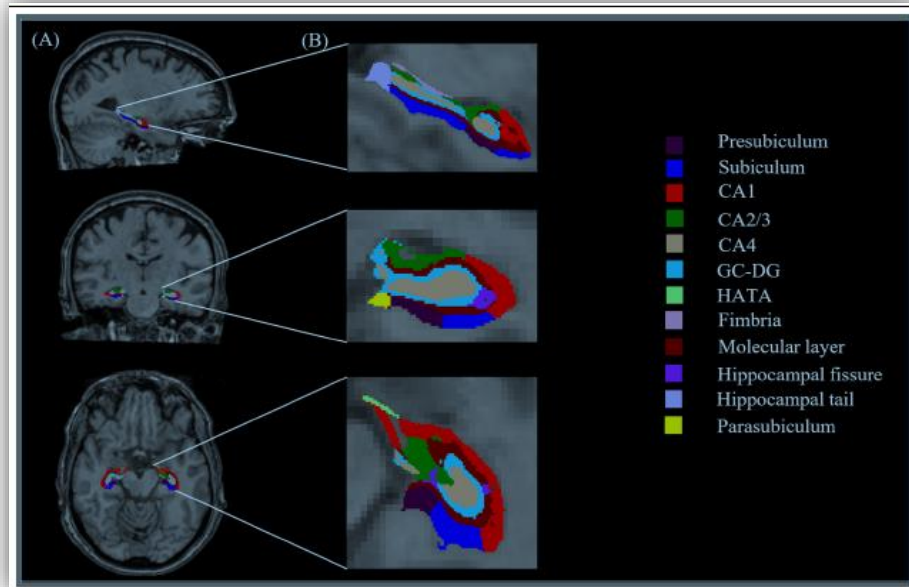
Şekil 8. Formatio Hippocampi Yapısı

Cornu ammonis'in baş harflerini temsilen "CA" olarak da ifade edilebilen hippocampus, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüştür Bunlardan CA1 subiculuma, CA4 ise gyrus dentatus'a en yakın olan alandır Hippocampus CA1 bölgesi nöronları spasyal (uzaysal) öğrenme ve bellek için gereklidir. CA1 bölge nöronları entorinal korteksten veya CA3 bölgesinden bilgileri alır ve işler. Sağlam bir CA3 ve CA1- CA3 bağlantısı referans hafıza için mutlaka gereklidir.^{45,46,47,48} Hippocampus'ün bu yapısı Şekil 9'da şematize edilmiştir.⁴⁸



Şekil 9. Hippocampus Yapısı

Hippocampus'ün sagittal, koronal ve aksiyal planda T1 MR görüntüsü Şekil 10'da şematize edilmiştir.⁴⁹



Şekil 10. Hippocampus'ün Sagittal, Koronal ve Aksiyal Planda T1 MR Görüntüsü

2.3.1.1. Hippocampus Afferent Bağlantıları

Hippocampus dolaylı yollar dahil tüm duyuşsal uyarıları içeren afferent yollara sahiptir. Duyular entorinal korteksten gelerek hippocampus'a iletilir.

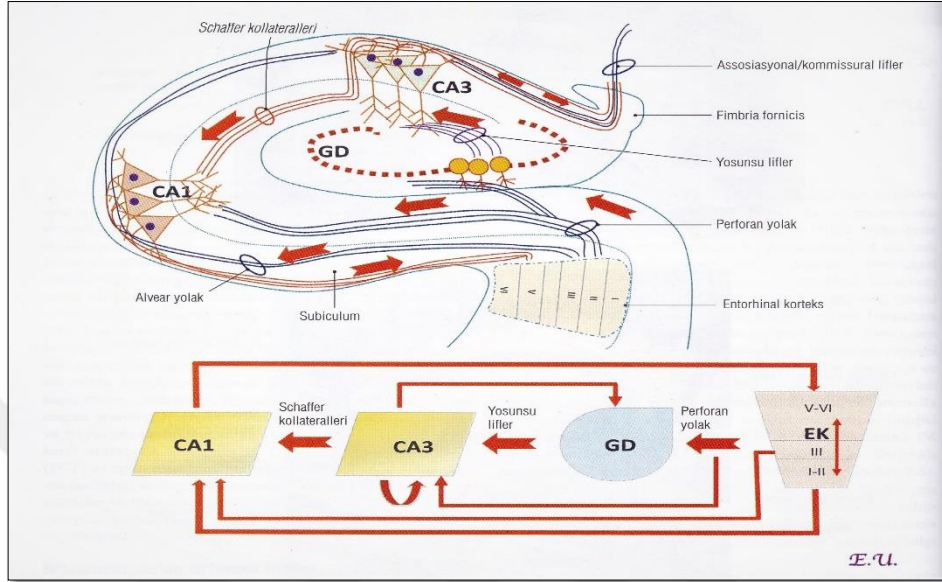
Hippocampus, gyrus parahippocampalis korteksinden de uyarılar alır ve bu uyarıları forniks yolu ile corpus mamillare, area septalis ve bazı hipotalamik çekirdeklere nakleder. Ayrıca hippocampus forniks aracılığı ile nucleus anterior thalami, area hypothalamica posterior, corpus mamillare, area septalis, substantia innominata, ventral tegmental area, nucleus raphe ve nucleus parabrachialis'den lifler alır.^{45,47}

2.3.1.2. Hippocampus Efferent Bağlantıları

Fornix, hippocampus'un en büyük efferent yoludur.⁴³ Hippocampus ve subiculum'dan başlayan myelinli lifler, alveus'tan fimbria hippocampi'ye geçer. Bu lifler, corpus callosum'un splenium bۆlümünün altında crus fornicis, thalamusun arkasında da corpus fornicis olarak devam eder. İki crus arasında çapraz yapan liflere "commissura hippocampi" adı verilir ve bu lifler psalterium (Lyra) isimli üçgen şeklinde bir laminada bulunurlar. Corpus fornicisten sonra, "columna fornicis" ismiyle uzanan aksonlar, interventriküler foramenin önünde kavis yaparak nucleus anterior thalami ve thalamus'un lateral dorsal nucleus liflerini (postkomissural lifler) verir. Buradan hipotalamus'a uzanan liflerin çoğu corpus mamillare'de ve hipotalamusun ventromedial çekirdeğinde sonlanır. Columna fornicis'ten commissura anterior'a ayrılan az sayıdaki forniks lifleri (prekomissural lifler) ise area septalis, substantia innominata ve area hypothalamica rostralis'e geçerler.^{45,48,50}

Çoğu duyuşsal uyarı (görme, işitme, dokunma, koku, iç organ duyuları vs.), küçük bir alan dahi olsa hippocampus'u aktive eder. Hippocampus da hipotalamus, ventral thalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine uyarılar göndermekte ve buna bağlı olarak hareketlerin davranış şekline dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyerek, davranışların şekillenmesine katkıda sağlar. Bundan dolayı hippocampus'un, gelen duyuşsal sinyalleri içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir. Hippocampus'un özellikle kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir. Hippocampus'un heyecan uyandıran reaksiyonlar veya heyecanın kontrolü, iç organlara ait aktivitenin düzenlenmesi ve serebral korteks üzerine olan

retiküler aktivitenin ayarlanması gibi fonksiyonlara da katıldığı kabul edilmektedir.^{18,51,52,53} Hippocampus'un hem afferent hem de efferent yapıları Şekil 11'de gösterilmiştir.¹⁸

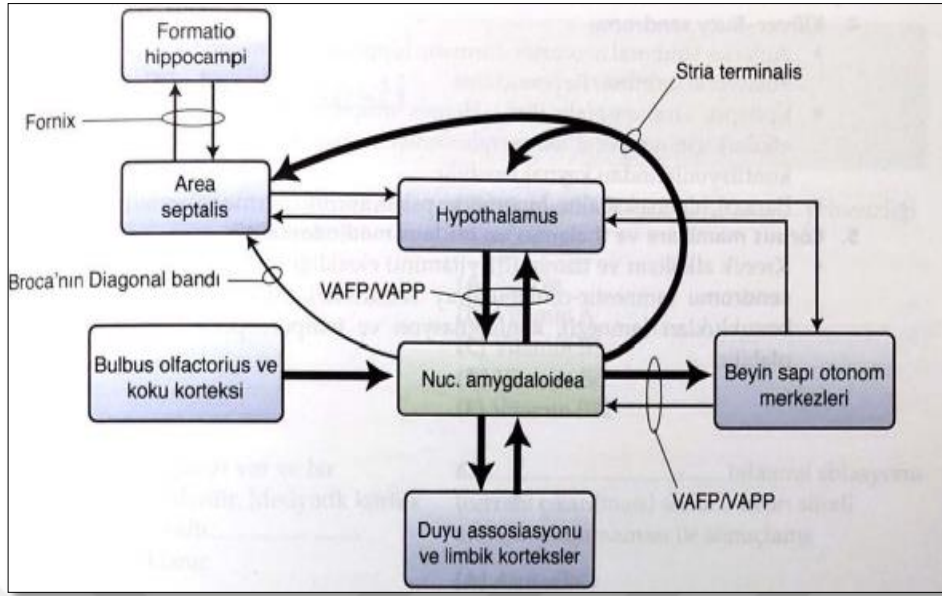


Şekil 11. Hippocampus Bağlantıları

2.3.2. Corpus Amygdaloideum Anatomisi

Amygdala (Corpus amygdaloideum=amygdaloid nükleer kompleks) temporal lobun dorsomedial kısmında yerleşmiş gri cevher oluşumudur. 19. Yüzyılın başlarında Burdach tarafından, insan temporal lobunda keşfedilmiştir. Korteksi rudimenter olup kaudalde gyrus parahippocampalis'in uncus kesimi ile devamlılık gösteren amygdala çok sayıda çekirdeğe sahiptir. Genel olarak kortikomedial nükleer grup ve basolateral nükleer grup olmak üzere iki ana gruba ayrılır.⁵⁴

Amygdala uygun davranışsal yanıtların programlanmasında rol oynayan bir limbik sistem bölümü olarak tanımlanabilir. Öncelikle işitme, koku, görme ve somatosensorial duyular olmak üzere tüm duylardan efferentler alan amygdala aynı zamanda kişinin o andaki konumunu gören "limbik sistem penceresi" gibi de işlem görür. Emosyonların (neşe, heyecan, öfke, üzüntü, öfke v.b.) oluşması ve algılanmasının gyrus cinguli ve orbitofrontal korteks tarafından sağlanmış olduğu, dışa vurulmasının (gülme, ağlama, hiddet, v.b.) ise hipotalamus ve amygdala tarafından gerçekleştirildiği kabul görmektedir.^{18,40} Amygdala'nın afferent ve efferent bağlantıları yaygın olup çoğu beyin bölgelerinden inputlar alır. (Şekil 12)¹⁴



Şekil 12. Corpus Amygdaloideum Bağlantıları

2.3.2.1. Corpus Amygdaloideum Afferent Bağlantıları

Amygdala tüm sistemlerden (somatosensoryal, visseral, tat, işitsel ve görsel) duyuşal inputlar almaktadır.^{55,56,57} Bu inputlar, geleneksel input alanı kabul edilen bazolateral kompleks ve kortikal nükleustan output alanına (centromedial nucleus, CeA) kadar amygdala'daki yapıları tüm seviyelerde hedef olarak almaktadır. Özellikle santral nükleus mesencephelan, pons ve medulladan gelen çeşitli inputlar için ana hedeftir. Polimodal duyuşal bilgiler de amygdala'ya farklı kaynaklardan gelmekte olup bunlar arasında prefrontal korteks, peririnal korteks ve hippocampus'ta yer almaktadır.^{55,58}

2.3.2.2. Corpus Amygdaloideum Efferent Bağlantıları

Amygdala kortikal, hipotalamik ve beyin sapı bölgelerine yaygın projeksiyonlar gönderir. Amygdala santral çekirdekleri (CeA), hipotalamus'a direk projeksiyonlara ek olarak hipotalamik çekirdekleri innerve eden stria terminalis çekirdeğine de güçlü projeksiyon gönderime sahiptir. Ayrıca amygdala'nın CeA bölgesi asending monoaminerjik ve kolinerjik nöron gruplarına projeksiyonlar göndermekte olup bu bölgeler noradrenerjik locus ceruleus, dopaminerjik substansia nigra ve ventral tegmental alan, serotonerjik nucleus raphe magnus ve kolinerjik nükleus bazalisi içermektedir.^{18,59}

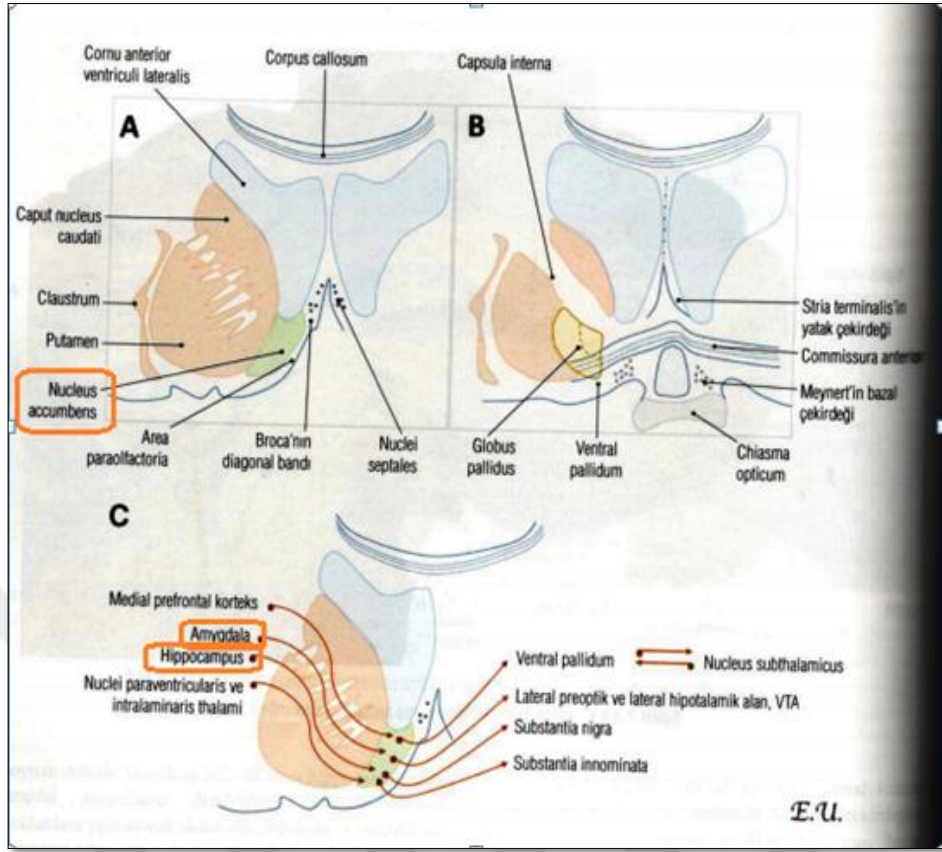
Amygdala fonksiyonlarını meydana getirirken hippocampus, prefrontal ve singulat korteksle etkileşir. Amygdala ve prefrontal korteks arasındaki ilişkinin bozulması, korkuya koşullanmanın sönmesini önlediği, hippocampus ile ilişkinin bozulması ise korku içeriğinin hatırlanmasını sağlayarak anksiyetenin kaçınma belirtilerini oluşturduğu düşünülmektedir.^{60,61}

Amygdala genel olarak tek bir yapı gibi düşünülse de gerçekte heterojen gri bir kompleks yapısı olup nöroendokrin fonksiyonların ve visseral efektör mekanizmaların düzenlenmesinde etkinlik gösterir. Bununla birlikte korunma, beslenme, agresif davranış, üreme, öğrenme, hatırlama gibi kompleks iç içe geçmiş davranışların düzenlenmesinde işlevleri bulunmaktadır.⁵⁴

Amygdala lateral ve bazolateral çekirdekleri aracılığıyla aldığı uyarıları hipotalamus ve beyin sapının korku ve anksiyete ilişkili bölgelerine iletir. Amygdala limbik korteksten uyarılar alır. Frontal lobun orbital yüzeylerinden, parietal, oksipital loblardan, gyrus parahippocampalis, gyrus cinguli, temporal lobun neokorteksinden özellikle duyma ve görme asosiyasyon alanlarından amygdala'ya uyarılar gönderilir. Bunlardan başka amygdala'nın uyarılmasıyla hipotalamus'dan farklı olarak tonik hareketler, dönme hareketleri; koklama yutma, çiğneme, yeme hareketleri meydana gelebilmektedir. Bazı amygdala çekirdeklerinin uyarılmasıyla da öfke, kaçma, cezalandırma, korku gibi hipotalamus uyarılmasına benzer davranışlar oluşabilir.^{18,40,55,59}

2.3.3. Nucleus Accumbens Anatomisi

Beyindeki ödüllendirme sisteminde gönderilen projeksiyonlar en önemlisi, orta beyinden (hipotalamus, ventral tegmental alan) ön beyine (frontal korteks, limbik sistem) uzanan nöral yolaktır. Mezokortikolimbik dopaminerjik sistem diye tanımlanan bu nöronlar ventral tegmental alan (VTA)'dan nucleus accumbens (NAk)'e uzanmaktadır. Hücre gövdeleri VTA' da, aksonları ise limbik sistemin bir komponenti olan NAK'te yerleşim göstermektedir. Nucleus accumbens hippocampus, corpus amygdaloideum, VTA ve orta prefrontal korteksten gelen sinirleri ventral pallidus, nucleus pedunculopontinus, hipotalamus ve substantia nigra'ya iletir. Nucleus accumbens bir ara istasyon gibi görev yapmaktadır.^{62,63} Nucleus accumbens'in lokalizasyonu, komşulukları ve bağlantıları Şekil 13'de gösterilmiştir.¹⁸



Şekil 13. Nucleus Accumbens'in Lokalizasyonu (A), Komşulukları (B) ve Bağlantıları (C)

NAk duygusal ve lokomotor sistemler arasında bağlayıcı görevi bulunmaktadır. Heterojen yapıya sahip olan NAK fonksiyonel ve anatomik olarak iki bölüme ayrılmaktadır. Ventromedial alanında yer alan ve "shell" diye adlandırılan hücreler genişletilmiş amygdala'nın bir parçası olup VTA'ya daha fazla projeksiyon göndermekte, laterodorsal'de yer alan ve "core" diye adlandırılan kısmı ise substantia nigra'ya daha güçlü projeksiyonlar göndermektedir.^{64,65}

2.3.3.1. Shell Yapısı

Ödüllendirmede NAK'in shell kısmının öneminin daha fazla olduğu genel olarak kabul görmektedir. Dopamine bağlı ödüllendirmede en hassas bölgenin NAK shell kısmı olduğu lokal intracerebral çalışmalarda gösterilmiştir.^{66,67}

2.3.3.2. Core Yapısı

NAK'in daha lateral ve dorsalde kalan kısmı core olarak adlandırılmakta ve bu bölge substantia nigra zona compactaya çok daha güçlü projeksiyonlar göndermektedir.

İlaç arama davranışı gibi koşullandırılma durumlarında özellikle rol oynadığı gösterilen Core kısmının ödülle ilişkili uyarıcı ve bu durumla bağlantılı çağrışımları tamamladığı ve toplanan bu sinyalleri motor davranışlara çevirdiği düşünülmektedir.^{27,68,69}

2.4 Şizofreni Genel Bilgiler

2.4.1. Tanımı

Kişinin yaşamındaki yarılmaya (schisme) atıf yaparak Yunanca “ayrık, yarık veya bölünmüş” anlamına gelen "şizo" (schizein) ve akıl anlamına gelen "frenos" (phrēn, phren) sözcüklerinin birleşiminden oluşan “şizofreni” terimini İsviçreli bir psikiyatrist Bleuler tarafından ilk defa 1911 yılında kullanılmıştır.^{3,16}

Şizofreni sanrı, varsanı, duygulanımda sığılaşma, algı ve dikkat bozukluğu, sosyal içe çekilme, düşünce içeriğinde fakirleşme; konuşma miktarında azalma, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerin olduğu farklı klinik tablolarla ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.¹⁶

2.4.2. Tarihçe

Antik çağlardan itibaren şizofreni kliniğine ait bilgiler uygarlıkların metinlerinde yer almıştır. 19. yüzyılın başlarında Pinel hastalara “düşünme yeteneğinin bozulması ya da yok olması” olarak tanımlanan “demans”ı kullanmıştır. Emil Kraepelin, bozukluğun tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemli bir rol oynamış ve “dementia precox” olarak tanımlamıştır. Eugen Bleuler ise, 1911 yılında dementia precox’un yerine halen kullanılmakta olan “Şizofreni” kavramını ilk kez kullanmıştır.^{2,16,70}

2.4.3. Epidemiyoloji

Şizofreni her türlü toplumda en sık görülen ruhsal bozukluklar arasında yer almakta ve dünya genelinde 21 milyondan fazla insanı etkilemektedir.^{4,71}

Şizofreni sıklığı toplumlar arasında benzerlik göstermektedir. Şizofreni insidans ve prevalans değerleri dünyadaki coğrafi dağılıma göre benzer bulunmakta olup prevalansı ise iki farklı çalışmada 2.8/1000 ve 3.3 /1000 olarak bildirilmiştir. Tüm dünyada 1990’larda şizofreni hasta sayısı 13 milyonlarda iken günümüzde 21 milyonu geçmiş bulunmaktadır.^{72,73}

Her yüz kişiden birinin yaşamı boyunca yakalanma riski taşıdığı kronik bir hastalık olan şizofreninin görülme yaygınlığı kadın ve erkeklerde benzer bulunmuştur.⁴ Şizofreni hastalarında bekar kalma veya boşanma yüzdeleri normal topluma göre daha yüksek bulunmuştur. Sosyoekonomik seviye ile şizofreni arasındaki ilişki incelendiğinde, şizofreni her türlü sosyoekonomik seviyedeki insanlarda görülebilse de, gelişmiş kentlerin düşük sosyoekonomik seviyedeki bölgelerinde şizofreni oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.^{4,7}

2.4.4. Etiyoloji

Şizofreni patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, şizofreninin benzer belirti ve semptomlar ile ortaya çıkan birden fazla hastalıktan oluşan bir sendromu temsil ettiği kabul edilmektedir. Şizofreni etiyojisi ile ilgili etkenler genel olarak genetik etkenler, beynin yapısal değişiklikleri, nörokimyasal değişiklikler, nörofizyolojik değişiklikler ve endokrin etkenler diye değerlendirilmiştir.⁹

Şizofreni hastalarının yakınlarında şizofreni oranının normal topluma göre daha yüksek olması, şizofrenide genetik geçişin varlığını düşündürmüş ve şizofreni riski incelendiğinde dizigot ikizlerde %10-15, birinci derecede akrabalarda %15, her iki ebeveynin hasta olması halinde çocuklarda görülme oranı %40'ın üzerinde bulunmuştur.⁵

Şizofreninin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin tek başına sorumlu olmadığı, gen çevre etkileşiminin de önemli olduğu gösterilmiştir. Biyokimyasal faktörler değerlendirildiğinde mezolimbik dopaminerjik yolaktaki hiperaktivitenin pozitif psikotik belirtilere, mezokortikal dopaminerjik yolaktaki hipoaktivitenin de negatif psikotik belirtilere neden olabileceği belirtilmiştir.^{16,74}

2.4.5. Tanı ve Klinik Belirtiler

Şizofreni davranışın bilişsel, duygusal, algısal yönleri başta olmak üzere birçok yönünü etkileyen ve yıkıcı etkileri olan klinik bir sendrom'dur. Klinik yansıması olan belirti ve bulgular hastadan hastaya değişebilmekte ve aynı hasta için farklı zamanlarda değişim gösterebilmektedir.^{5,13} Şizofreni'de klinik belirtiler ve tanı DSM kriterlerine göre belirlenmektedir.^{6,75,76}

2.4.5.1. Klinik Belirtiler

➤ Pozitif belirtiler

- Varsanılar (işitme, dokunma, koku, görme varsanıları, yorumlayıcı sesler, aralarında konuşan sesler)
- Sanrılar (kötülük görme, kıskançlık, suçluluk, büyüklük, dinsel, somatik, alınma, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayımlanması, düşünce çekilmesi)
- Pozitif yapısal düşünce bozukluğu (mantıkdışlılık, çevresel konuşma, basınçlı konuşma)
- Tuhaf davranış
- Uygunsuz duygulanım

➤ Negatif belirtiler

- Duygulanımda düzleşme ya da küntlük (değişmeyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, zayıf göz teması)
- Aloji (konuşmanın ve içeriğinin azalması)
- İstemsizlik
- Apati (öz bakımda yetersizlik, fiziksel enerjinin azlığı)
- Anhedoni
- Asosyallik (yapılan işlerden, zevk araçlarından zevk alamama)
- Dikkat bozukluğu

➤ Karakteristik Belirtiler

- Hezeyanlar (sanrılar)
- Halüsinasyonlar (varsanılar)
- Dezorganize konuşma
- İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- Negatif belirtiler; yani affektif donukluk, aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon (istek kaybı)

2.4.5.2. Tanı

Şizofreni tanısı aşağıdaki Tablo 1'deki kriterlere uygun olarak konmaktadır.⁷⁶

Tablo 1. DSM IV TR Tanı Kriterleri

<p>A. 1 aylık sürenin önemli bir kesiminde aşağıdaki belirtilerden iki ya da daha fazlasının bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sanrılar• Varsanılar• Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)• İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış• Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama) <p>B. Toplumsal /mesleki işlev bozukluğu;</p> <ul style="list-style-type: none">• İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önceki dönemine göre belirgin olarak bozulmuş olması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik). <p>C. Süre;</p> <ul style="list-style-type: none">• Bozukluğun devam ettiğini gösteren bulguların en az 6 ay süreyle bulunması,• Bu sürenin en az 1 ay süren aktif dönemi (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) içermesi. Prodromal ve rezidüel dönemler de bu süreye dahil olabilir. <p>D. Şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğunun dışlanması;</p> <ul style="list-style-type: none">• Şizoaffektif bozukluk ve psikotik bulgulu duygudurum bozukluğunun dışlanmış olması, aktif dönem ile birlikte depresif, manik veya karma bir dönem ortaya çıkmaması ve aktif dönem sırasında duygudurum dönemleri olmuşsa bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa sürmesi <p>E. Madde etkisi ve genel tıbbi durumun dışlanması;</p> <ul style="list-style-type: none">• Bu bozukluk kötüye kullanılan bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamış olması <p>F. Yaygın gelişimsel bir bozuklukla olan ilişki;</p> <ul style="list-style-type: none">• Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

2.4.6. Şizofrenide Hippocampus, Corpus Amygdaloiedum ve Nucleus Accumbens

Bilgi işleme süreçlerinde rolü olan beyin yapılarındaki yapısal bozukluklar, nörokimyasal bozukluklarla birlikte bilişsel işlevlerde bozuk işleyişe neden olmaktadır. Gray şizofreni belirtilerinin oluşumu sürecinde sırasıyla nöroanatomik, nörobiyokimyasal ve bilişsel işlevlerdeki değişikliklerin gözlemlendiğini belirtmiştir.^{13,77}

Şizofrenin etiolojisini aydınlatmak üzere şizofreni bulgularının oluşumu araştırılmakta ve bu bulgular çeşitli kuramlar çerçevesinde ele alınmaktadır. Şizofreni patolojisinde Gold ve Weinberger frontal-temporal-limbik yapılar arasındaki bağlantı sorununun önemli olduğunu, Csernansky ve Bardgett ise limbikkortikal nöron hasarının önemli olduğunu belirtmektedir.^{19,20,21} O'Donnell ve Grace ise limbik sistem yapılarından hippocampus'un hasarlanmasının nucleus accumbens'te kortikal girdi kapılanmasında azalmaya sebep olacağını ve buna bağlı olarak mediodorsal prefrontal kortekste talamokortikal aktivitenin inhibisyon artışına yol açacağını belirtmiştir.^{13,22,78}

Şizofreni hastalarında amygdala işlevlerinin bozulduğu ve bu durumun diğer insanların duygulanımlarını fark etmede bir sorun ortaya çıkararak şizofreninin negatif belirtilerine katkıda bulunduğu belirtilmektedir.⁷⁹

Hippocampus, amygdala ve prefrontal lob başta olmak üzere beynin her bölgesinden bağlantı alması ve yoğun dopaminerjik innervasyon göstermesinden dolayı nucleus accumbens şizofrenide önemli bir yapı olarak değerlendirilmektedir. Nucleus accumbens'teki nöron azalmasının şizofrenideki duygulanım ve davranış bozuklukları patolojisinde etken olabileceği belirtilmektedir.⁸⁰

Şizofreni zemininde nöroanatomik, nörobiyokimsayal ve nörofizyolojik açıdan önemli yapılar olan hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens'deki değişikliklerin değerlendirilmesi şizofreninin etiolojisini aydınlatmak amacıyla büyük önem taşımaktadır.

2.5. Nörogörüntüleme Çalışmaları

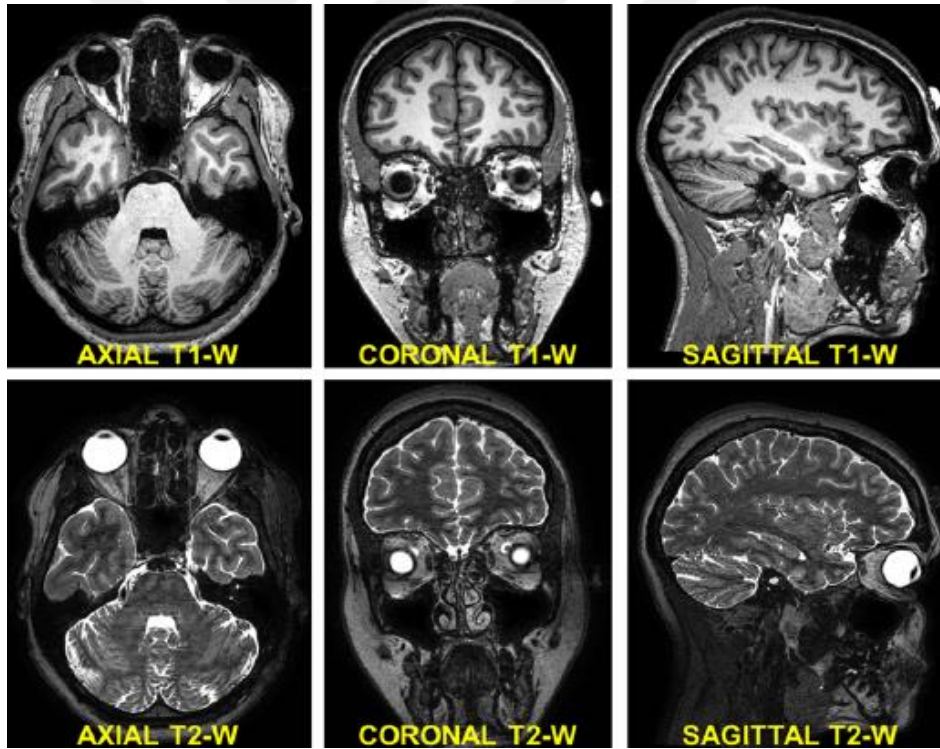
2.5.1. Nörogörüntüleme Yöntemleri

İlk nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrografi çalışmalarını yapan Felix Bloch ve Edward Purcell 1952'de Fizikte Nobel Ödülü'nü almışlardır.⁸¹

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin çalışma prensibi hücre sıvısının ve lipidlerin içindeki hidrojen atomlarını kuvvetli bir manyetik alan içerisinde rezonansa uğratacak bir radyofrekans dalgası ile uyarıp bu titreşimden elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesidir.⁸²

MRG manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücut içine gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye çevrilmesi temeline dayanır. MRG'de temelde T1 ve T2 ağırlıklı iki ana sekans kullanılmakta olup T1 ağırlıklı sekanslar çok iyi yumuşak doku kontrastı ve uzaysal rezolüsyon sağlayarak anatomik değerlendirme için olanak sağlar, T2 ağırlıklı sekanslarda ise patolojik sinyal intensite değişiklikleri ayırt etmeyi sağlamaktadır.⁸³

Rutin beyin incelemelerinde aksiyal, koronal ve sagittal planda T1, T2 ağırlıklı görüntüler alınır. (Şekil 14)⁸⁴



Şekil 14. Aksiyal, Koronal ve Sagittal planda T1, T2 ağırlıklı MR Görüntüsü

MRG yumuşak dokuda kontrast çözümüleme gücü çok yüksek olduğundan dolayı başta MSS olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların incelenmesinde sık kullanılmaktadır. MRG iyonize radyasyon riski olmaması ve anatomik yapıyı iyi

göstermesi nedeniyle de merkezi sinir sistemi görüntülemesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.⁸⁵

Manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak beyin yapılarının hacmini ölçmek için çok sayıda manuel, yarı otomatik veya otomatik olarak sınıflandırılan yöntemler bulunmaktadır.⁸⁶

Manuel teknikler, günümüzde lokal beyin yapılarının hacimsel değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiş olsa da, anatomik ve metodolojik uzmanlık gerektirmesi, uygulayan kişiye göre farklılık göstermesi, büyük veri gruplarının hacimsel ölçümünü sınırlandırması ve zaman alıcı olması bu tekniği sınırlandıran dezavantajlardır.^{87,88,89}

Bu kısıtlamalardan dolayı, bölgesel beyin yapılarını segmentlere ayırmak için MRG otomatik ölçme teknikleri kullanılması, beyin işlevi ve segmentasyonuna yönelik olarak manuel uygulamaya göre zamandan kazanç, işçücünde azalma ve tekrarlanabilirlik gibi birçok avantaj sağlamakta ve aynı zamanda bireyler arası farklılıklardan veya nöroanatomideki patolojik değişikliklerden bağımsız olarak, anatomik bölgeleri güvenilir bir şekilde belirleyebilmektedir.^{88,90}

2.5.2. VolBrain

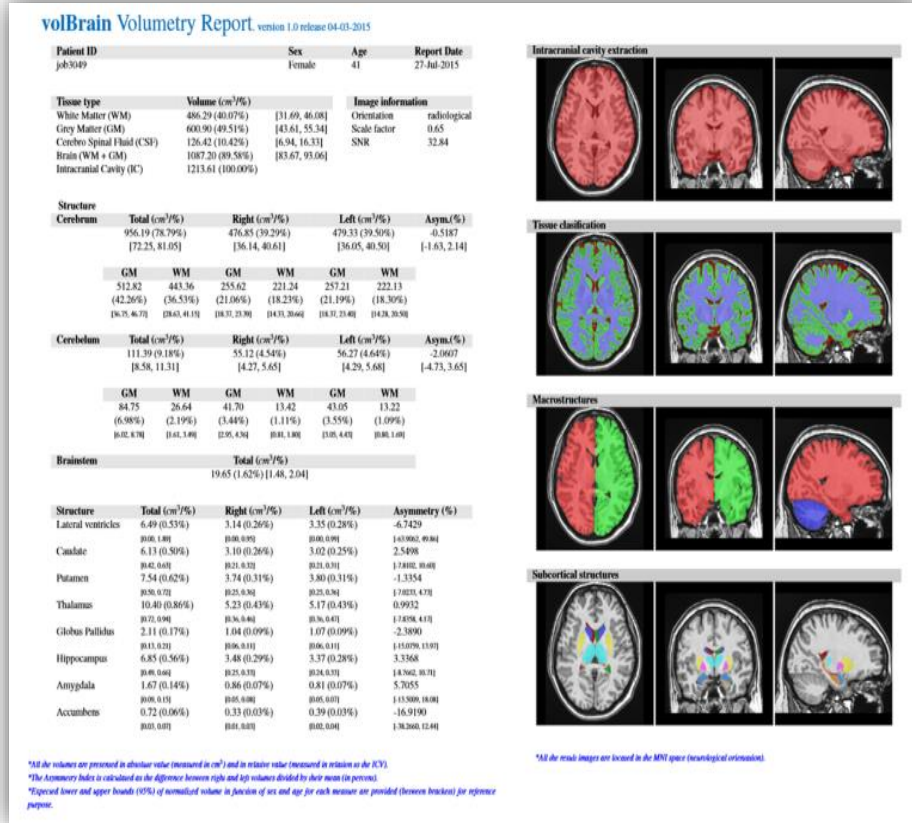
Otomatik ölçüm yapılarak çalışılan MRG analizleri, birçok hastalığın tanı ve takibinde yardımcı olmaktadır. Spesifik olarak, MRG'de beyin yapısını ve hacmini değerlendirmek, hastalıkların doğasını ve evrimini anlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır.^{90,91}

Nöropsikiyatrik çalışmalarda kullanılan MRG'de standart otomatik segmentasyon tekniklerini kullanmak, segmentlere ayrılması zor olan yapılar için hacimle doğru bir korelasyon sağlamaktadır.⁹⁰ Aynı yaş aralığındaki bireylerde, beyin veya cerebellum, medulla oblongata gibi beyin bölümlerinin hacimleri, vücut büyüklüğüne bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bununla birlikte intrakranial yapıların birbirleriyle orantısal ilişkileri, vücut büyüklüğünden bağımsız olarak sabittir.^{92,92} Bu yüzden toplam hacim ve hacim oranları, hastalıklarda teşhis ve tedavinin planlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır.⁹³

VolBrain (Automated MRI Brain Volumetry System) anatomik yapıları MRG kalitesini farklı segmentlere ayırmak için belirli bir geometri ve yoğunlukta düzenleyen

çoklu atlas etiket füzyon teknolojisine dayanan, otomatik olarak volümetrik beyin analizi yapan, internet üzerinden (<http://volbrain.upv.es/>) çalışan bir sistemdir.^{91,94}

VolBrain analiz raporunda MRG'leri üzerinde segmentasyon alanları ve volüm değerlendirme sonuçları Şekil 15' deki gibi sunulmaktadır.⁹¹



Şekil 15. VolBrain analiz raporu

VolBrain bölgesel makroskopik yapıların (hemispherium cerebelli, cerebellum ve medulla oblongata gibi) ve intrakranial doku hacminin segmentasyonu için manuel hesaplama süresinin yaklaşık % 15'i kadar kısa bir sürede işlemi tamamlamaktadır.⁹⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısı ile ayakta ya da yatarak takip edilen, hastalık süresi 5 yıl ve daha kısa olan, 20-45 yaş aralığındaki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğü için gönüllü birey kullanılmamıştır.

Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş 06. 02. 2019 tarih ve 2019/10 sayılı yazısı ile etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür.

Hasta grubunun çalışmaya alınma ölçütleri:

1. DSM-IV-TR ölçütlerine göre şizofreni tanı ölçütlerini karşılamak
2. 20-45 yaş arasında olmak

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. Psikotik durumlara neden olduğu düşünülen organik etyolojili tablolar (demans, deliryum, epilepsi ve nöbet öyküsü, bilinç kaybının da olduğu kafa travması ve diğer nörolojik bozukluklar)
2. Mental retardasyon
3. Alkol ve/veya madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı
4. 20 yaş altı ve 45 yaş üstü olmak

Kontrol grubu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurup kranial MRG'i çekilen, nöroradyolojik raporları herhangi bir nöropatolojik bulgu içermeyen, gross nöral yapıları etkileyecek nöroendokrin bozukluk, kranial kitle, multiple sclerosis, beyin cerrahisi hikayesi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanma öyküsü bulunmayan 42 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Yaş karıştırıcı faktörünü kontrol etmek amacıyla kontrol grubu seçiminde yaşa göre eşleştirme yapılmıştır.

3.1. MRG Seçimi

Çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğinde 2005 - 2019 tarihleri arasında DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı ile takip edilen hasta ve sağlıklı bireyin hastane arşivi dijital ortamında kayıtlı bulunan transvers, frontal ve sagittal düzlemde çekilmiş kranial MRG kullanılarak yapılmıştır. Toplam 93 olgunun rutin kranial MR tetkiklerinin hiçbirinde organik patoloji saptanmamıştır. Daha sonra volümetrik analizler yapılmıştır.

3.2. MRG protokolü

MR incelemesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla MR cihazı ile (Siemens Magnetom Aera Syngo MR D13, Erlangen, Germany) kranial MRG incelemesi yapıldı. Kranial incelemede axial T2, T1, FLAIR ve diffüzyon ağırlıklı sekanslar ile sagittal T2 ağırlıklı sekans standart protokolde elde olunmaktaydı. Elde olunan sekanslar arasından doku farklılıklarını ve anatomik detayları daha net gösterdiği için axial T1 ağırlıklı sekanslar (TR (Time to Repeat):417 ms, TE (Time to Echo):8,9 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV (Field of View):230 mm,) çalışmada kullanıldı.

3.3. Veri Hazırlığı ve Hacim Hesaplamaları

Üç boyutlu olarak elde edilen görüntüler, yapısal analiz için DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) veri formatında kaydedilerek bilgisayara aktarılmıştır.

Verilerin her biri volümetrik analizlerinin yapılabilmesi için SPM programında kullanılan NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülerek yeniden oluşturulmuştur. NIfTI formatındaki görüntülerin her biri ayrı ayrı sıkıştırılmış dosyalar halinde rar dosyası olarak kaydedilmiştir. Dosyalar hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens hacimleri hesaplanmak üzere ayrı ayrı yaş ve cinsiyet girilerek, VolBrain çevrimiçi internet sayfasına yüklenmiştir. Yükleme işlemi yapılırken sayfadaki VolBrain sekmesi ile otomatik hesaplama işlemi başlatılmıştır.

Hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens hacimlerinin intracranial hacime oranı otomatik olarak hesaplanmış ve değerlendirilmede bu orantısal değerler kullanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki tüm veriler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi'nde kullanılan veri tabanı SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak ortalamalar üzerinden analiz edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kişilerde hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens'in hesaplanan hacim değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girilmiş olup verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı

istatistiksel yöntemler olan ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler nonparametrik Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve Mann Whitney-U testi yapılarak değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farklılık olup olmadığına Ki-Kare testi ile bakıldı. Gruplar arasında nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu şizofreni hastalarından oluşan erkek ve kadın olmak üzere iki alt gruba, vaka grubu da sağlıklı bireylerden oluşan erkek ve kadın olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır.

Hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens hacimlerinin elde edilmesinde kontrol grubu, hasta grubu, yaş ve cinsiyet bağımsız değişken, hacim ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 20 kadın, 22 erkek olmak üzere 42 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ve 23 kadın, 28 erkek olmak üzere toplam 51 hasta'dan oluşan vaka grubu ile yapılmıştır. Toplamda 93 bireyin kranial MR sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular aşağıdaki özelliklere göre değerlendirilmiştir.

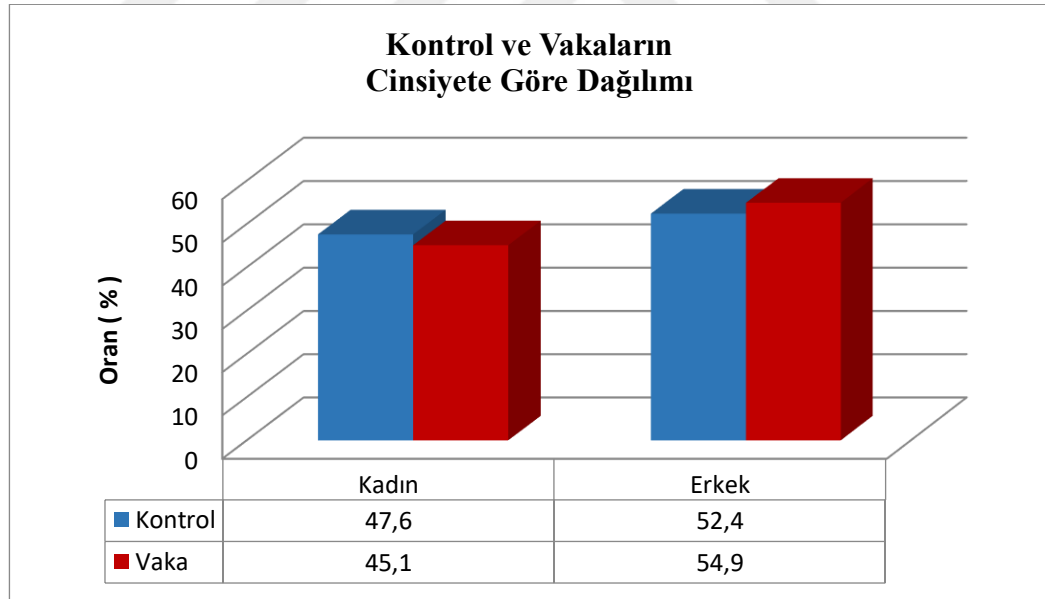
- 1- Kontrol ve vaka grubu cinsiyet dağılımı
- 2- Cinsiyete göre yaş ortalamaları
- 3- Kontrol ve vaka grubu yaş ortalamaları
- 4- Cinsiyete göre kontrol ve vaka grubunun yaş ortalamaları
- 5- Kontrol ve vaka grubuna göre ICV
- 6- Cinsiyete göre ICV
- 7- Kontrol ve vaka grubuna göre hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları
- 8- Cinsiyete göre hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları
- 9- Cinsiyete göre kontrol ve vaka grubunun hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları

1- Kontrol ve vaka gruplarında cinsiyete göre dağılım Tablo 2 ve Şekil 16'da gösterilmiştir

- Kontrol ve vaka gruplarında kadın ve erkek dağılımı benzerlik göstermiştir.

Tablo 2. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Parametre	Kontrol Sayısı (N)	Kontrol Yüzdesi (%)	Vaka Sayısı (N)	Vaka Yüzdesi (%)	Toplam (N)	P
Kadın	20	47,6	23	45,1	43	0,808
Erkek	22	52,4	28	54,9	50	
Toplam	42	45,1	51	54,9	93	



Şekil 16. Kontrol ve Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı

2- Cinsiyete göre yaş ortalamaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

- Yaş ortalamaları erkeklerde $29,82 \pm 7,666$ yıl, kadınlarda $31,58 \pm 6,92$ yıl olarak bulunmuştur
- Erkek ve kadınlarda yaş ortalaması benzer bulunmuştur

Tablo 3. Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

Parametre	Grup	Sayı (N)	Ortalama (Yıl)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	P
Yaş	Erkek	50	29.82	7,666	1.084	0,251
	Kadın	43	31,58	6,912	1,054	

3- Kontrol ve vaka grubu yaş ortalamaları Tablo 4’de görülmektedir.

- Yaş ortalaması kontrol grubunda $29,98 \pm 7,485$ yıl ve vakalarda $31,18 \pm 7,249$ yıl olarak bulunmuştur.
- Gruplar arasındaki yaş ortalamaları benzer bulunmuştur

Tablo 4. Kontrol ve Vaka Grubu Yaş Ortalamaları

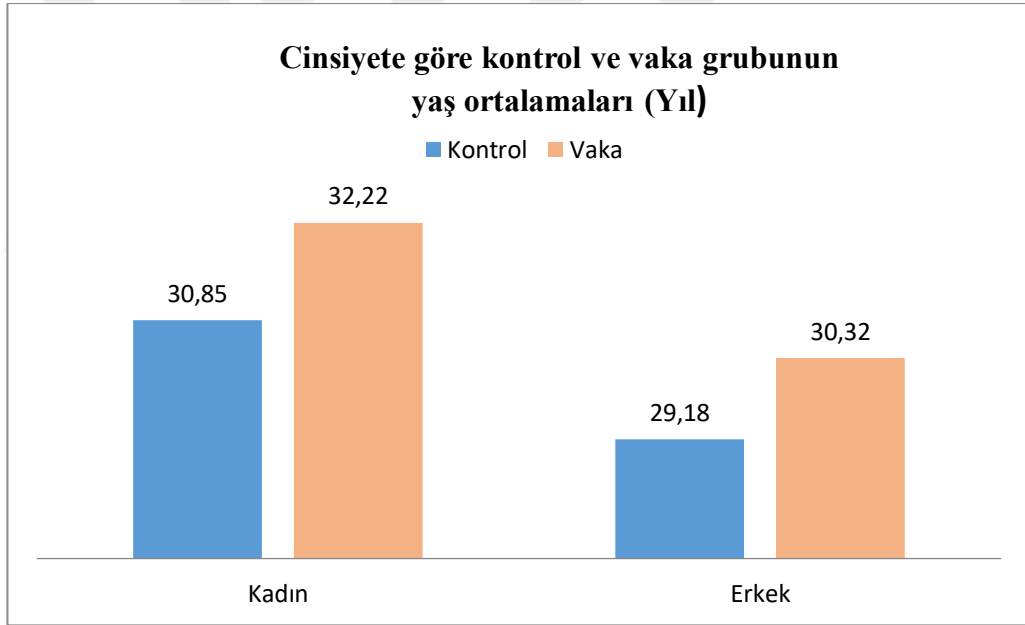
Parametre	Grup	Sayı (N)	Ortalama (Yıl)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	P
Yaş	Kontrol	42	29,98	7,485	1,155	0,436
	Vaka	51	31,08	7,249	1,015	

4- Cinsiyete göre kontrol ve vaka gruplarının yaş ortalamaları Tablo 5 ve Şekil 17’de verilmiştir.

- Sağlıklı erkeklerin yaş ortalaması $29,18 \pm 7,914$ yıl, hasta erkeklerin yaş ortalaması $30,32 \pm 7,572$ yıl ve sağlıklı kadınların yaş ortalaması $30,85 \pm 7,081$ yıl, hasta kadınların yaş ortalaması $32,22 \pm 6,855$ yıl olarak hesaplanmıştır.
- Erkek ve kadınların yaş ortalamaları gruplar arasında benzer bulunmuştur. ($p=0,607$, $p= 0,524$)

Tablo 5. Cinsiyete Göre Grupların Yaş Ortalamaları

Parametre	Erkek			Kadın		
	Kontrol	Vaka	p	Kontrol	Vaka	p
Ortalama ± SS (Yıl)	Ortalama ± SS (Yıl)	Ortalama ± SS (Yıl)		Ortalama ± SS (Yıl)	Ortalama ± SS (Yıl)	
Yaş	29,18 ± 7,914	30,32 ± 7,572	0,607	30,85 ± 7,081	32,22 ± 6,855	0,524



Şekil 17. Cinsiyete Göre Grupların Yaş Ortalamaları

5- Kontrol ve vaka grubunda ICV değerleri Tablo 6' daki gibidir.

- ICV, kontrol grubunda $1379,692938 \pm 161,4759161 \text{ cm}^3$ ve vaka grubunda $1351,681584 \pm 137,3237658 \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır.
- Vaka ve kontrol gruplarının ICV değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durumda her iki grubun ICV değerleri birbirine benzerdir. ($p= 0,368$).

Tablo 6. Kontrol ve Vaka Grubunda ICV Değerleri

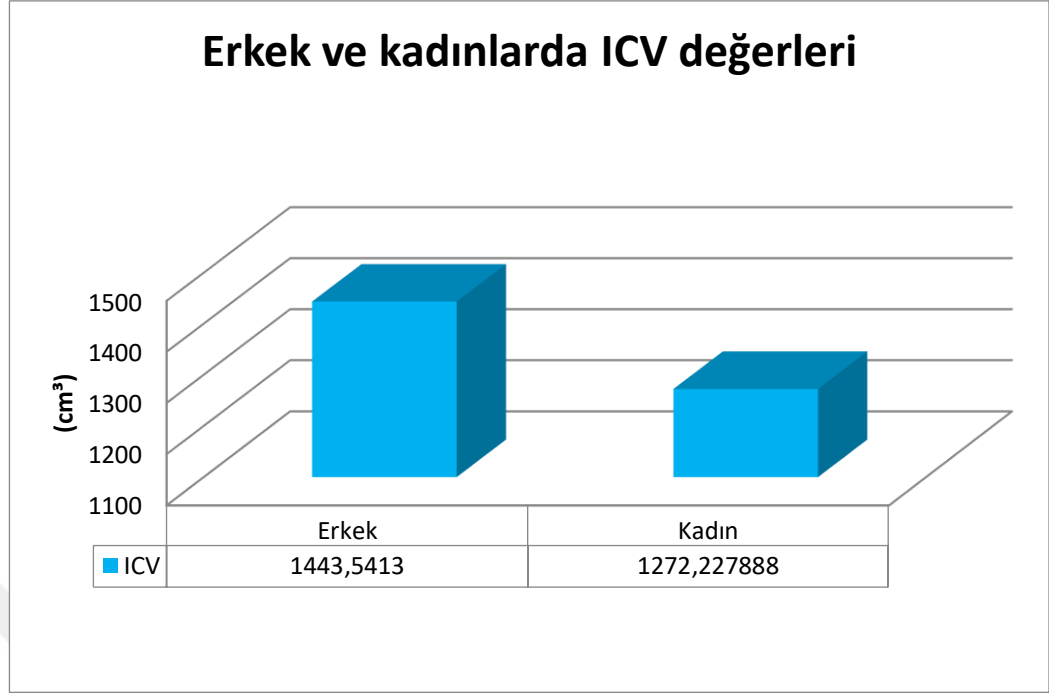
Parametre	Grup	Sayı (N)	Ortalama (cm ³)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	P
ICV (cm ³)	Kontrol	42	1379,692938	161,4759161	24,9162748	0,368
	Vaka	51	1351,681584	137,3237658	19,2291734	

6- Erkek ve kadınlarda ICV değerleri Tablo 7 ve Şekil 18’de gösterilmiştir.

- ICV erkeklerde $1443,541300 \pm 145,7912427$ cm³ ve kadınlarda $1272,227888 \pm 85,9173200$ cm³ olarak hesaplanmıştır.
- ICV erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak daha büyük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 7. Erkek ve Kadınlarda ICV Değerleri

Parametre	Cinsiyet	Sayı (N)	Ortalama (cm ³)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	P
ICV (cm ³)	Erkek	50	1443,541300	145,7912427	20,6179953	< 0,001
	Kadın	43	1272,227888	85,9173200	13,1022685	

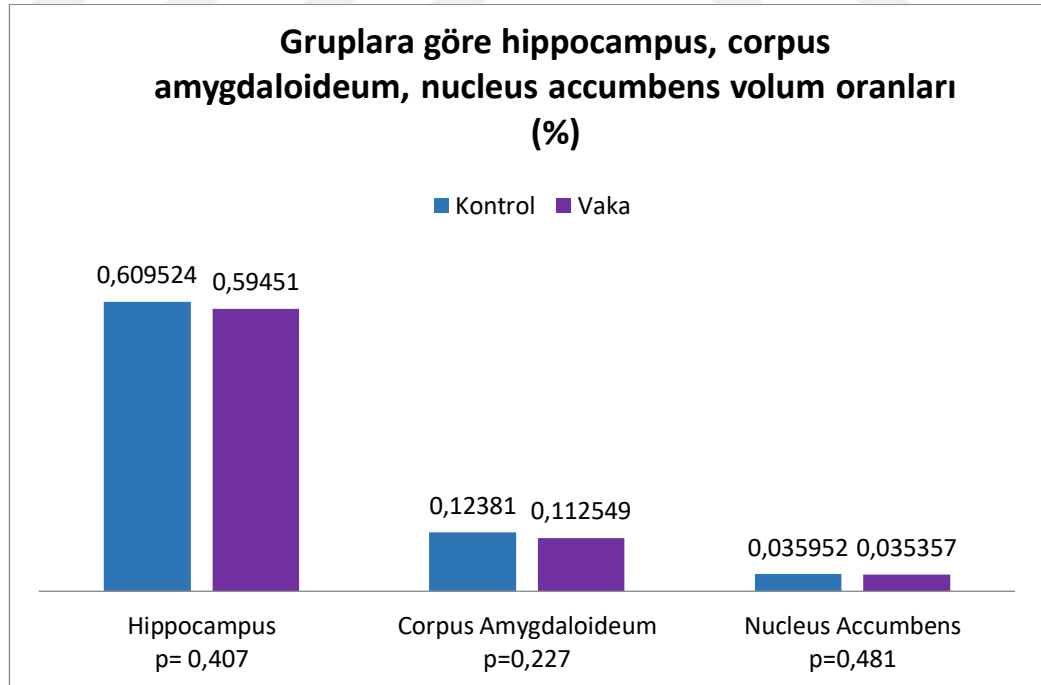


Şekil 18. Erkek ve Kadınlarda ICV Değerleri

- 7- Kontrol ve vaka grubuna göre hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları Tablo 8 ve Şekil 19’da gösterilmiştir.
- Hippocampus volüm oranı kontrol grubunda $0,609524 \pm 0,1087614$ %, vaka grubunda $0,594510 \pm 0,0625240$ % olarak bulundu.
 - Hippocampus volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. (p= 0.407)
 - Corpus amygdaloideum Volüm oranı kontrol grubunda $0,123810 \pm 0,0597537$ %, vaka grubunda $0,112549 \pm 0,0258336$ % olarak bulundu.
 - Corpus amygdaloideum volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (p= 0.227)
 - Nucleus accumbens volüm oranı kontrol grubunda $0,035952 \pm 0,0183209$ %, vaka grubunda $0,033431 \pm 0,0160153$ % olarak bulundu.
 - Nucleus accumbens volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur (p= 0.481)

Tablo 8. Gruplara Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

Anatomik Yapı	Grup	Sayı (N)	Ortalama (%)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	p
Hippocampus Total	kontrol	42	0,609524	0,1087614	0,0167822	0.407
	vaka	51	0,594510	0,0625240	0,0087551	
Corpus Amygdaloideum Total	kontrol	42	0,123810	0,0597537	0,0092202	0.227
	vaka	51	0,112549	0,0258336	0,0036174	
Nucleus Accumbens Total	kontrol	42	0,035952	0,0183209	0,0028270	0.481
	vaka	51	0,033431	0,0160153	0,0022426	



Şekil 19. Gruplara Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

8- Cinsiyete göre hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları Tablo 9’da gösterilmiştir.

- Hippocampus volüm oranı erkeklerde ortalama $0,619000 \pm 0,0864079$ %, kadınlarda $0,580698 \pm 0,0825024$ % olarak bulundu.
 - Sonuç olarak erkeklerde hippocampus volüm oranı kadınlardan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. ($p=0,032$)
- Corpus amygdaloideum volüm oranı erkeklerde ortalama $0,128000 \pm 0,0498160$ %, kadınlarda $0,105581 \pm 0,0343166$ % olarak bulundu.
 - Sonuç olarak erkeklerde corpus amygdaloideum volüm oranı kadınlardan anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. ($p=0,015$)
- Nucleus accumbens volüm oranı erkeklerde ortalama $0,037400 \pm 0,0174742$ %, kadınlarda $0,031279 \pm 0,0161132$ % olarak bulundu.
 - Nucleus accumbens volüm oranı kadın ve erkek grubunda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.($p=0,084$)

Tablo 9. Cinsiyete Göre Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

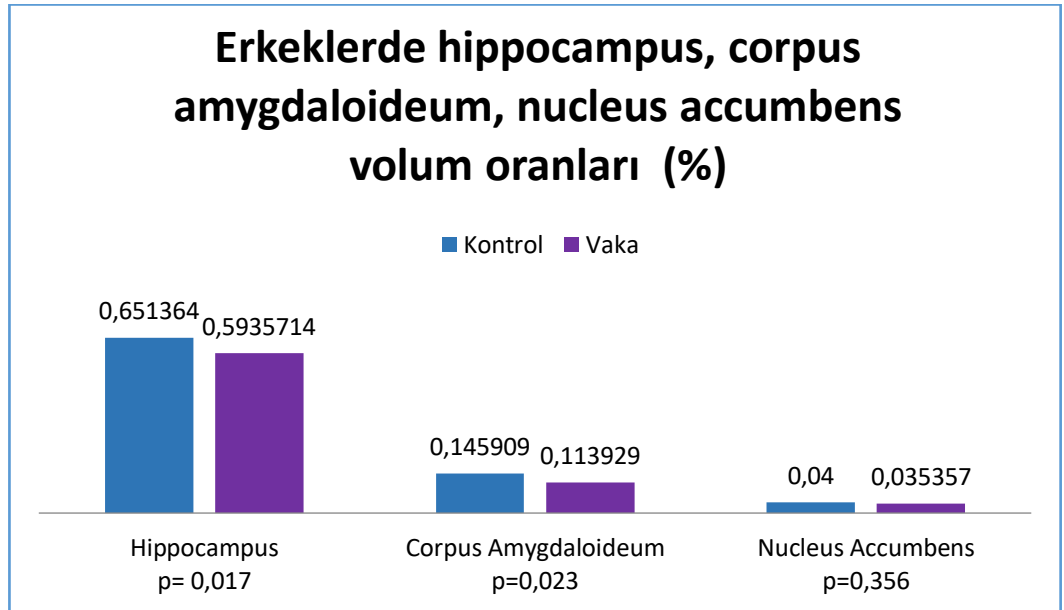
Anatomik Yapı	Cinsiyet	Sayı N	Ortalama (%)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata	p
Hippocampus Total	erkek	50	0,619000	0,0864079	0,0122199	0,032
	kadın	43	0,580698	0,0825024	0,0125815	
Corpus Amygdaloideum Total	erkek	50	0,128000	0,0498160	0,0070450	0,015
	kadın	43	0,105581	0,0343166	0,0052332	
Nucleus Accumbens Total	erkek	50	0,037400	0,0174742	0,0024712	0,084
	kadın	43	0,031279	0,0161132	0,0024572	

9- Cinsiyete göre kontrol ve vaka grubunun hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm oranları Tablo 10, Tablo 11 ve Şekil 20’de gösterilmiştir.

- 1) Erkeklerde hippocampus volüm oranı kontrol grubunda $0,651364 \pm 0,1031548$ %, vaka grubunda $0,593571 \pm 0,0612351$ % olarak bulundu.
 - Erkeklerde hippocampus volüm oranları vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (p= 0,017).
- 2) Erkeklerde corpus amygdaloideum volüm oranı kontrol grubunda $0,145909 \pm 0,0668801$ %, vaka grubunda $0,035357 \pm 0,0150264$ % olarak bulundu.
 - Erkeklerde corpus amygdaloideum volüm oranları vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (p= 0,023).
- 3) Erkeklerde nucleus accumbens volüm oranı kontrol grubunda $0,040000 \pm 0,0202367$ %, vaka grubunda $0,035357 \pm 0,0150264$ % olarak bulundu
 - Erkeklerde nucleus accumbens volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. (p=0,356)
- 4) Kadınlarda hippocampus volüm oranı kontrol grubunda $0,563500 \pm 0,0975098$ %, vaka grubunda $0,595652 \pm 0,0654235$ % olarak bulundu.
 - Kadınlarda hippocampus volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. (p=0,206)
- 5) Kadınlarda corpus amygdaloideum volüm oranı kontrol grubunda $0,099500 \pm 0,0396664$ %, vaka grubunda $0,110870 \pm 0,0287486$ % olarak bulundu.
 - Kadınlarda corpus amygdaloideum volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. (p= 0,284).
- 6) Kadınlarda nucleus accumbens volüm oranı kontrol grubunda $0,031500 \pm 0,0152264$ %, vaka grubunda $0,031087 \pm 0,0171859$ % olarak bulundu
 - Kadınlarda nucleus accumbens volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur. (p=0,934)

Tablo 10. Erkeklerde Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

Anatomik Yapı	KONTROL (N:22)		VAKA (N:28)		P
	Ortalama (%)	Standart Sapma	Ortalama (%)	Standart Sapma	
Hippocampus Total	0,651364	0,1031548	0,593571	0,0612351	0,017
Corpus Amygdaloideum Total	0,145909	0,0668801	0,113929	0,0236235	0,023
Nucleus Accumbens Total	0,040000	0,0202367	0,035357	0,0150264	0,356



Şekil 20. Erkeklerde Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

Tablo 11. Kadınlarda Hippocampus, Corpus Amygdaloideum, Nucleus Accumbens Volüm Oranları

Anatomik Yapı	KONTROL (N:20)		VAKA (N:23)		P
	Ortalama (%)	Standart Sapma	Ortalama (%)	Standart Sapma	
Hippocampus Total	0,563500	0,0975098	0,595652	0,0654235	0,206
Corpus Amygdaloideum Total	0,099500	0,0396664	0,110870	0,0287486	0,284
Nucleus Accumbens Total	0,031500	0,0152264	0,031087	0,0171859	0,934

5. TARTIŞMA

Nörogelişimsel ve nörodejeneratif bir hastalık olan şizofrenide, başta hippocampus olmak üzere beyin yapıları ile yapılmış bir çok hacim çalışması mevcut olmasına rağmen, yeni bir otomatik ölçüm yöntemi olan VolBrain ile hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens hacim analizlerinin yapıldığı çalışmalar literatürde çok az sayıdadır.

Bu çalışmada şizofreni tanısı almış hastalar ve sağlıklı kişilerde MR görüntüleri kullanılarak VolBrain yöntemiyle ölçülen ‘hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens’ hacim değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Örneklem izlemine baktığımızda çalışmada 51 hasta ve 42 sağlıklı bireyin verileri incelenmiştir. Her iki grubun cinsiyet dağılımı ve yaş açısından dağılımı benzer bulunmuştur. Saha ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı sistematik derlemede 1965-2002 yılları arasındaki verilerin incelendiği 188 çalışma sonucu şizofreni prevalansının kadın ve erkeklerde benzer olduğu belirtilmiştir.⁷² Charlson ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan sistematik derlemesinde şizofreninin küresel epidemiyoloji ve yükü

değerlendirilmiştir. 129 verinin değerlendirmesinde Saha ve arkadaşlarının sonuçlarına paralel olarak kadın ve erkek oranı benzer bulunmuştur.⁷³ Çalışmalarda gruplar yaş, cinsiyet ve sayı açısından eşleştirme yapılarak oluşturulmuştur.^{8,94,95} Bu çalışmada kadın erkek oranı yapılan diğer çalışmalara benzer bulunmuş olup bu sonuç literatürdeki çalışmalara benzer grup oluşturduğumuzu göstermektedir.

Charlon ve arkadaşlarının yaptığı derlemedeki yaş grubu olarak genç erişkinlerde şizofreni başlamakta olduğu, 40 yaşlarında pik yaptığı ve yaş grubunun coğrafi bölgelere göre farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada vaka grubunun yaş aralığı erkeklerde 30, kadınlarda 32 olarak bulunmuş olup literatürde belirtilen şizofreni yaş aralığına uygun benzerlik gösterilmiştir.⁷³

Şizofrenide giderek artan bir şekilde öne çıkan hipotez bilişsel işlevler ile ilgilidir. Bu işlevle ilgili yapılar arasındaki bağlantıda azalma veya artma meydana gelmekte olup buna bağlı olarak ilgili beyin bölgelerinde bozukluklar meydana gelmektedir. Hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens birçok farklı afferent ve efferent anatomik bağlantıyı paylaştığı için, bu bölgeleri içeren beyin devrelerinin şizofreni de bozulmuş olduğu öne sürülmüştür.⁹⁶ Limbik sistem ve basal çekirdekleri içeren subcortical alanlar şizofrenide anahtar rol üstlenmektedir. Okada ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli kesitsel kohort çalışmasında 11 merkezden 884'ü hasta 1680'i sağlıklı bireylerden oluşan toplam 2564 birey değerlendirilmiştir. Çalışmada MR görüntüleri otomatik yöntem ile ölçülüp bu yapıların şizofreni hastalarındaki volüm değişiklikleri değerlendirilmiştir. Sonuçta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında bilateral hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens, thalamus ve intracranial volümün daha küçük olduğu, buna karşın bilateral nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve venticulus lateralis volümünün ise daha büyük olduğu görülmüştür.⁹⁷

Hastalığın nörobiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik, nörogörüntüleme, nöropatoloji, nörokimya çalışmalarından elde edilen bulgular hastalığın oluş nedenleri ve patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır.¹⁶

MRG anatomik yapılarla ilgili hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi verebilen günümüzde birçok hastalık için kullanılan invaziv olmayan, iyonizan radyasyon

içermeyen ve yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip bir görüntüleme yöntemidir. MRG kullanılarak manuel yapılan ölçümler altın standart olarak görülmekte fakat hacim sonuçları uygulayan kişiye göre değişmekte ve oldukça zaman almaktadır.^{90,98} Bu çalışmada merkezi sinir sistemi için en çok kullanılan nörogörüntüleme yöntemlerinden MRG kullanılarak otomatik ölçüm yöntemi olan VolBrain sistemiyle değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmada manuel yöntem ile yüksek korelasyon gösteren en güncel yöntemlerden olan VolBrain kullanılmasıyla verilerin doğruluğu sağlanmaya çalışılmıştır.⁹¹

Bogerts ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmada 13 şizofreni ve 9 kontrol vakası incelenmiş olup temporal lobun medial limbik yapılarından formatio hippocampi, corpus amygdaloideum, gyrus parahippocampalis ve ayrıca pallidum internum volümleri anlamlı olarak küçük bulunmuştur. Putamen, nucleus accumbens ve nucleus caudatus volümlerinde ise vaka ve kontrol grubunda fark bulunmamıştır.⁹⁹ Harrison ve arkadaşlarının yaptığı derlemede postmortem çalışmalar incelenmiş ve makroskopik olarak beyin ağırlığında ve çeşitli beyin bölgelerinde volüm azalması, ventriküllerde genişleme, serebral asimetri kaybı, hippocampus'ta yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁰ Heckers'in yaptığı derlemede postmortem çalışmaların analiz edilmiş ve işitme varsanları sık görülen şizofren hastalarda prefrontal korteks, gyrus cinguli, hippocampus ve üst temporal girusta hücre yapılanmasında anormallikler olduğu belirtilmiştir.^{66,99,100}

Postmortem çalışmalar değerlendirildiğinde limbik sistem yapıları başta olmak üzere beyin yapılarında değişiklik olduğu gözlenmiş ve postmortem çalışmalarda volüm ölçümü net olarak yapılamamakta olmasına rağmen bazı bölgelerde volüm azlığı olduğu belirtilmiştir.^{66,99,100} Bu çalışmada postmortem çalışmalardaki veriler ışığında özellikle limbik sistem yapıları değerlendirilmiştir. Erkek grubunda şizofreni hastalarda hippocampus ve corpus amygdaloideum'da anlamlı azalma olması postmortem çalışmaları desteklemiştir.

Şizofreni hastalarının beyinlerinde tespit edilmiş yapısal değişikliklerin bazıları başlangıç dönemlerinde de bulunmaktadır.¹⁶ Adriano ve arkadaşları MR görüntüleri kullanılan 1669 hasta ve 2130 sağlıklı bireyi kapsayan literatürdeki 44 çalışmanın analiz edildiği meta-analizde hippocampus volümünü değerlendirmiş ve vaka grubunda bilateral hippocampus volümünün anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Vaka grubu

ilk epizod ve kronik olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da bilateral hippocampus volümünün azaldığı gösterilmiş, ayrıca iki gruptaki volüm azalma düzeyinin benzer olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hippocampus sağ hemisferdeki değişikliğin erkek grubunda daha fazla olduğu belirtilmiş ve bu sonuç kadınlardaki östrojen gibi hormonların nöroprotektif olabilemesine bağlanmıştır. Hippocampus volüm azalmasının şizofreninin altında yatan beyin patolojisinin erken bir göstergesi olarak düşünülebileceği belirtilmiştir.¹⁰¹ Exner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni tanılı 14 erkek ve 7 kadından oluşan hasta grup ile 13 erkek ve 8 kadından oluşan sağlıklı grupta hippocampus volümü değerlendirilmiştir. Erkekler değerlendirildiğinde hastalarda hippocampus volümleri anlamlı olarak düşük bulunmuş, kadınlarda ise hasta ile sağlıklı bireyler arasında hippocampus volümleri benzer bulunmuştur. Bu sonuçun oluşmasında, erkeklerde beyin yapılarının gecikmiş lateralizasyonu ve sinir sisteminin östrojenin koruma etkisinden mahrumiyeti etken olarak görülmüş ve bu nedenlere bağlı olarak beyin yapılarının patolojilere karşı daha savunmasız hale geldiği belirtilmiştir..^{102,103} Seeman ve Lang östrojen'in beyin morfolojisinde, MSS gelişiminde ve nörotransmitter sistemde etkili olduğunu ve şizofrenide nöroprotektif etkisi olduğunu belirtmiştir.¹⁰³ Boerna ve arkadaşları da şizofreni'de östrojen'in koruyucu etkisini olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰⁴ Bu çalışma sonucu da önceki çalışmaları destekler nitelikte olup erkeklerde hippocampus ve corpus amygdaloideum volüm oranının vaka grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuş, kadınlarda ise vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu çalışma kadınlardaki östrojen hormonlarının nöroprotektif olduğuna dair görüşün geçerli olabileceğini düşündürmüştür.

Velakoulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MRG kullanılarak manuel yöntemle ölçülen hippocampus ve corpus amygdaloiedum volümleri ve ICV değerlendirilmiştir. Toplam 473 bireyin katıldığı çalışmada, 162 ilk epizod, 89 kronik şizofreni hastası, 135 psikoz için ultra yüksek riskli ve 87 sağlıklı bireyler arasında karşılaştırılma yapılmıştır. Sonuç olarak ICV tüm gruplarda benzer, kronik şizofreni grubunda bilateral hippocampus volümü azalmış, şizofreniform olmayan ilk epizod şizofreni hastalarında ise sol hippocampus volümü azalmış olarak bulunmuştur. Amygdala volümü sadece nonsizofrenik psikozlu ilk epizod şizofrenilerde büyük bulunmuş olup diğer gruplarda farklılık saptanmamıştır. Hippocampus ve amygdala volümünün ilk epizod grup ve ultra yüksek riskli grupta değişmemiş olduğu görülmüş ve bunun sebebinin de hippocampus ve amygdala'nın volüm değişikliğinden önce erken

hasara uğrayıp belirtileri oluşturmuş olabileceği ve ilerleyen zamanlarda hacimlerin azalabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁵

Bu çalışmada ilk epizod veya kronik ayrımı olmadan tüm şizofreni hastaları vaka grubunu oluşturmuştur. Çalışma sonucu vaka ve kontrol grubu arasında ICV, hippocampus ve amygdala volüm oranları benzer bulunmuş olup bu sonuçlar Velakoulis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki ilk epizod şizofreni sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Bois ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel çalışmada MRG kullanılarak ilk epizod şizofreni hastaları ve ailesel risk taşıyan bireylerin hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens hacimleri değerlendirilmiştir. Hacimler otomatik ölçüm yöntemi olan Freesurver ile analiz edilmiştir. Çalışmaya ailesel riskli 150 genç birey, 34 ilk epizod şizofreni hastası ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı bu yapılarıdaki değişikliklerin ilk epizod şizofreni hastalarında ve yüksek riskli hastalarda görülme durumunu değerlendirmektir. Sonuç olarak yüksek riskli grupta kontrol grubuna göre hippocampus, corpus amygdaloiedum ve nucleus accumbens'de herhangi farklılık bulunmamış fakat vaka grubu değerlendirildiğinde hem kontrol hem de yüksek riskli gruba göre bilateral hippocampus, sol amygdala ve sağ nucleus accumbens volümünde anlamlı azalma görülmüştür.¹⁰⁶ Yapılan başka bir MR ile volüm değerlendirmesi çalışmasında vaka grubunda hippocampus ve amygdala'nın daha küçük volüme sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁰⁷ Wright ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı meta analizde MRG kullanılarak cortical, subcortical ve ventriküler bölge volüm ölçümünün yapıldığı toplamda 3000'den fazla bireyin olduğu 58 çalışma değerlendirilmiştir. Sonuç olarak cerabral volümün o zaman ki global verilerle uyumlu olarak düşük olduğu gösterilmiş ve aynı zamanda bilateral hippocampus, corpus amygdaloideum, gryrus parahippocampalis volümünün de düşük bulunduğu belirtilmiştir. Beyin yapı değişiklikleri her iki cinsiyette benzer olarak bulunmuştur. 1988 ve 1998 yılları arasında yapılan çalışmalarda farklı MRG modelleri ve metodoloji uygulansa da günümüze uygun olarak benzer sonuçlar bulunmuştur.²⁸ Haijma ve arkadaşları 18000'den fazla bireyi kapsayan 317 çalışmanın meta analizinde şizofrenide beyin yapılarının volümlerini değerlendirmişlerdir. 1998- 2012 yılları arasını kapsayan MRG kullanılarak yapılan çalışmalarda 100'den fazla beyin bölgesi volümetrik olarak incelenmiştir. ICV

ve total cerebrum volümü anlamlı olarak şizofreni hastalarda azalmış bulunmuştur. Çalışmalarda manuel, yarı otomatik ve otomatik gibi farklı ölçümler ile analiz olmasında dolayı sonuçlarda bias olabileceği de belirtilmiştir.¹⁰⁸

Bu çalışmada kullanılan yöntem otomatik ölçüm yöntemi olup metodoloji açısından literatürde kullanılan yöntemlere benzer olarak uygulanmıştır.^{90,91}

Koolschijn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık izlemde 96 şizofreni hastası ve 113 sağlıklı bireylerin MRG görüntüleri elde edilerek analiz yapılmış olup manuel yöntem ile hippocampus volümü ölçülmüştür. Çalışma sonucunda hippocampus volümünün şizofreni hastalarında ve sağlıklı bireylerde yaşa göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. 26 yaş altında şizofreni grubunda anlamlı hippocampus volüm kaybı gözlenirken, 40 yaş üstünde kontrol grubundaki hippocampus volüm kaybı anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma'da yaş ortalaması kontrol grubunda 31, vaka grubunda 29 olarak bulunmuştur. Şizofreni de 26 yaş altında volüm kaybı daha fazla görünürken, yaş ilerledikçe de kontrol grubunda volüm kaybının daha fazla görünmekte olması bu çalışmada görülen benzerliğin açıklamasında etken olabilecektir.^{8,109}

Şizofreni hastalarında nucleus accumbens'i doğrudan araştıran çalışmalar çok az olmasına rağmen, striatum ventrale'nin en büyük komponenti olan nucleus accumbens şizofreninin patolojisinde önemli rol oynamaktadır.¹¹⁰ Nucleus accumbens hacimleri yapılan çalışmalarda farklı olarak bulunmuş olup, Lauer ve arkadaşlarının yaptığı postmortem çalışmada 9 şizofreni ve 9 kontrol grubunda nucleus accumbens volümü değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda her iki nucleus accumbens volümünde anlamlı artış olduğu görülmüştür.¹¹¹ Bu artışı destekleyen çalışmalar mevcut olup, diğer taraftan nucleus accumbens hacminin azaldığı veya herhangi fark oluşmadığı şizofreni çalışmaları da bulunmaktadır.^{95,112,113,114,115}

Bu çalışmada hem toplam vaka ve kontrol değerlendirmesi, hem de cinsiyete göre vaka ve kontrol değerlendirmesinde nucleus accumbens volüm oranında fark olmadığı gösterilmiştir. Boyut olarak küçük bir yapı olması nedeniyle ölçümünün etkilenebilmesi, birçok biyokimyasal bağlantı yollarındaki etkinliği ve kullanılan ilaçlara bağlı değişiklik olabilmesi farklı sonuçların çıkmasında etken olmaktadır.^{69,95}

Subcortical yapılardaki değişikliklerin şizofreni nöropatolojisinde önemi her geçen gün artmakta olup, Rich ve arkadaşları subcortical alanın önemli yapılarından

hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens, thalamus, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un volüm değişikliğini MR görüntüleri otomatik segmentasyon aracı kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu değişiklikler 4 grupta incelenmekte olup sağlıklı grup 96 birey, şizofreni için yüksek riskli grup 21 birey, erken evre şizofreni grubu 28 birey ve kronik şizofreni grubu ise 20 bireyden oluşmaktadır. Çalışma sonucunda bilateral hippocampus, nucleus accumbens, thalamus, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un ortalama volümleri değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bilateral corpus amygdaloideum volümü sadece erken evre şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ortalama volümetrik oranı hesaplamasında tüm gri madde volümü referans alınarak hesaplanmıştır. Şizofrenide hastalığın evresine göre tüm gri maddede azalma olduğu bulunmuş olup hippocampus, nucleus accumbens, thalamus, nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un ortalama volüm oranları değerlendirmesinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Corpus amygdaloideum volüm oranı ise sadece erken evre şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve literatüre uygun olarak değerlendirilmiştir. Kronik şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında amygdala volüm farkı olmaması iki neden bağlanabilmiştir. Birincisi önceki çalışmalardan farklı olarak hastaların hastalık süresine göre daha sıkı bir şekilde ayrılmış olması, ikinci olarak da önemli metodolojik fark olması olarak değerlendirilmektedir.¹¹⁶

Shenton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 hasta ve 15 sağlıklı bireyin MRG görüntüleri kullanılarak yaptığı çalışmada hippocampus amygdala kompleksi incelenmiştir. Sonuç olarak hippocampus ve corpus amygdaloideum hacimlerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir.⁷⁴

Bu çalışmada volüm oranı ölçümünde ICV referans olarak alınmış ve buna göre değerlendirilmeler yapılmıştır. Vaka ve kontrol grubu arasında hippocampus ve corpus amygdaloideum volüm oranının benzer çıkması diğer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermiştir.

Çalışmalarda hastaların hastalık süresine göre daha sıkı bir şekilde ayrılmış olması, metodolojik farklılıklar, görüntüleme ve ölçüm farklılıkları, şizofreni zemininde nöroyapısal ve nöroanatomik değişikliklerin çok çeşitli ve çok kapsamlı olması bu farklı sonuçların oluşmasındaki ana faktörler olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada şizofrenin patofizyolosinde önemli yeri olan limbik sistem yapılarından hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm değerleri incelenmiştir. Çalışmada 42 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ve şizofreni tanısı almış 51 bireyden oluşan vaka grubunun kranial MRG'i kullanılarak otomatik sistem üzerinden ölçülen hippocampus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens volüm değerleri analiz edilmiştir. Veriler değerlendirildiğinde;

- Kontrol ve vaka gruplarında kadın ve erkek dağılımı benzerlik göstermiştir
- Yaş ortalamaları erkek ve kadınlarda benzer bulunmuştur
- Yaş ortalamaları kontrol ve vaka grubunda benzer bulunmuştur
- ICV vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur.
- ICV erkeklerde kadınlardan daha büyük bulunmuştur.
- Hippocampus volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur
- Corpus amygdaloideum volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur
- Nucleus accumbens volüm oranı vaka ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur
- Hippocampus volüm oranı erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak büyük bulunmuştur
- Corpus amygdaloideum volüm oranı erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak büyük bulunmuştur
- Nucleus accumbens volüm oranı kadın ve erkek grubunda benzer bulunmuştur
- Erkeklerde hippocampus volüm oranları vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur
- Erkeklerde corpus amygdaloideum volüm oranları vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur
- Erkeklerde nucleus accumbens volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur

- Kadınlarda hippocampus volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur
- Kadınlarda corpus amygdaloideum volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur
- Kadınlarda nucleus accumbens volüm oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Şizofreni sanrı, varsanı, duygulanımda sığlaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma, düşünce içeriğinde fakirleşme; dikkat ve bellek bozulma gibi klinik tablolarla ortaya çıkabilen; özellikle algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygu gibi beynin neredeyse tüm işlevlerini etkileyen ve birçok dış faktörden etkilenen karmaşık bir beyin hastalığıdır. Beynin bu işlevlerinin limbik sistem ve yapıları ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Limbik sistemin en önemli komponentlerinden hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens'in bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada şizofreni etiyojisinde önemli yeri olan limbik sistem yapılarından hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volüm oranları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak vaka ve kontrol grubu karşılaştırmasında hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens volüm oranları benzer bulunmuştur. Literatürde özellikle hippocampus volüm azalmasını gösteren çalışmalar fazla olmasına rağmen volüm değerlerinde değişiklik olmadığını gösteren çalışmalarda dikkat çekmektedir. Şizofreni cinsiyet, yaş, genetik ve birçok faktörden etkilenen kompleks bir hastalık olmasından dolayı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşıldığı belirtilmektedir. Genel populasyon olarak cinsiyetler değerlendirildiğinde erkeklerdeki beyin yapıları hacim değerlerinin kadınlardan farklı olduğu görülmekte olup, bu çalışmada ICV ve hippocampus volüm değerlerinin erkeklerde anlamlı olarak daha büyük bulunması bunu destekler niteliktedir.

Bu çalışmada cinsiyete göre vaka ve kontrol grubu karşılaştırmasında erkeklerde hippocampus ve corpus amygdaloideum volüm oranları vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, kadınlarda ise benzer bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda erkek beyinlerinin gecikmiş lateralizasyon ve östrojenin koruma özelliğinden mahrum olması nedeniyle beynin savunmasız hale geldiği ve buna bağlı olarak da şizofrenide daha çabuk ve daha çok etkilendiği belirtilmiştir. Çalışmalarda kadınlarda östrojenin hormonal nöroprotektif etkisinin gösterilmiş olması bu çalışma sonucunu

desteklemektedir. Ayrıca şizofrenide diğerk önemli etkenler olan hastalık evresi ve kullanılan ilaçlar da cinsiyete göre farklılık gösterebilmekte olup bu çalışma dizaynında bu ayırım yapılmamıştır. Bu değerlendirmeler planlanacak ileriki çalışmalarda yol gösterici olabilir.

Bu çalışma ile şizofreni hastalığında beyin yapılarındaki değişikliklerin özellikle cinsiyete göre farklılık gösterebileceğini ve bu anatomik yapılarıdaki fonksiyonel ve işlevsel değişikliklerin şizofreni etiyojisinde rol alabileceğini belirterek literatüre katkı sağlamaya çalışılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Uzbay T. Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi. *Klin Psikiyatr.* 2009;12:188-196.
2. Danacı, Esen Ayşen, Böke Ö, Saka MC, Erol A. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar.* Çalışma Birimleri Dizisi: 22. (Danacı EA, Böke Ö, eds.). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınlar; 2018.
3. Lavretsky H. History of schizophrenia as a psychiatric disorder history of clinical diagnosis of schizophrenia. In: Mueser KT, Jeste, Dilip V., eds. *Clinical Handbook of Schizophrenia.*, The Guilford Press. A; 2008: 3-13.
4. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg.* 2017;26(2):251-251. doi:10.17827/aktd.303574
5. Yavuz R. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar, Şizofreni. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.* 2008; 62; 49-58.
6. Sadock BJ, Sadock VA. *KAPLAN & SADOCK'S Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Tenth Ed. (Sadock JB, Sadock VA, eds.). Wolters Kluwer ; 2017.
7. Akçay Oruç G, Gültekin BK. The critical period in patients with psychosis: "Duration of Untreated Psychosis" and social determinants. *J Clin Psychiatry.* 2018;21(2):177-183. doi:10.5505/.2018.38258
8. Falkenburg J, Tracy DK. Sex and schizophrenia : a review of gender differences. *Psychosis.* 2014;6(1):61-69. doi:10.1080/17522439.2012.733405
9. Summakoglu D, Ertugrul B. Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences.* 2018;C.2(S.1):43-61.
10. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-287. doi:10.1016/s0966-842x(00)88899-x
11. DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch HC, Majcher M. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):71-78. doi:10.1016/B978-0-12-799943-2.00008-2

12. Karlsgodt KH, Sun D, Cannon TD. Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci.* 2010;19(4):226-231. doi:10.1038/mp.2011.182.doi
13. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2003;4(January 2003):46-53.
14. Arifoğlu Y. *BRS Nöroanatomi.* 5. Baskı. (Arifoğlu Y, ed.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018.
15. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi.* 6. Baskı (Arıncı K, Elhan A, eds.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
16. Ertuğrul A, Sayın A. *Temel Psikofarmakoloji.* Bilimsel Ç. (Nevzat Y, Soygür H, Tural Ü, eds.). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2010.
17. Taner D. *Fonksiyonel Nöroanatomi.* 17. Baskı (Taner D, ed.). Ankara: ODTÜ yayıncılık; 2017.
18. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. *NÖROANATOMİ.* 1.Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019.
19. Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, et al. Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;35(4):235-246. doi:10.1016/0006-3223(94)91254-8
20. Gold JM, Weinberger DR. Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5(2):225-230. doi:10.1016/0959-4388(95)80030-1
21. Csernansky JG, Bardgett ME. Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24(2):231-248. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613623>. Accessed May 6, 2019.
22. O'Donnell P, Grace AA. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull.* 1998;24(2):267-283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613625>. Accessed May 6, 2019.

23. Ertuğrul A, Rezaki M. Varsanılıarın Nörobıyoloji. *Türk Psikiyatı Derg.* 2005;16(4):268-275.
24. Haber SN, Fudge JL. The interface between dopamine neurons and the amygdala: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23(3):471-482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327510>. Accessed May 6, 2019.
25. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RSJ. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med.* 1992;85(April):224-227.
26. Epstein J, Stern E, Silbersweig D. Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;877:562-574.
27. Salgado S, Kaplitt MG. The nucleus accumbens: A comprehensive review. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2015;93(2):75-93. doi:10.1159/000368279
28. Wright IC, Hesketh SR, Woodruff PWR, David AS, Robin M. Murray, Bullmore ET. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):16-25. doi:10.1176/ajp.157.1.16
29. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):89-107. doi:10.1016/j.schres.2008.07.020
30. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, Mccarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):364-377.
31. Steen RG, Mull C, McClure R, et al. Brain volume in first-episode schizophrenia : Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006;188:510-518. doi:10.1192/bjp.188.6.510
32. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res.* 2006;82(1):75-88. doi:10.1016/j.schres.2005.11.004
33. Chakos H, Lieberman JA, Bilder RM, et al. Increase in Caudate Nuclei Volumes of First-Episode Schizophrenic Patients Taking Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry.* 1994;151(October):1430-1436.

34. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2004;130(1):57-70. doi:10.1016/j.pscychresns.2003.08.004
35. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: Implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(2):312-321. doi:10.1093/schbul/sbm164
36. Webster S, Wreede R. *Embriyoloji Atlası, Bir Bakışta Embriyoloji*. 1. Baskı. (Karagöz E, ed.). İstanbul: İstanbul kitapevi; 2018.
37. Sadler TW. *LANGMAN'S Medical Embryology*. 12 th Edit. (Sadler TW, ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
38. Moore KL, Persaud TV. *The Developing Human*. 8th ed. (Moore KL, Persaud T V., ed.). Saunders/Elsevier; 2008.
39. Dere F. *Atlaslı Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji*. 4.Baskı. (Dere F, ed.). Adana: Nobel Kitabevi; 2012.
40. Yıldırım M. *Resimli Sistemik Anatomi*. 2. Baskı. (Yıldırım M, ed.). İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
41. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *NEUROSCIENCE Exploring the Brain*. Third. (Bear MF, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
42. Dwyer LO, Lamberton F, Matura S, et al. Reduced Hippocampal Volume in Healthy Young ApoE4 Carriers : An MRI Study. *PLoS One*. 2012;7(11):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0048895
43. Amaral DG IR formation. PG, (ed). *The Human Nervous System*. 2nd ed. California: Academic Press Inc.,; 1990.
44. Embong MF, Yaacob R, Abdullah MS, Abdul Karim A, AK G, WM. J. MR Volumetry of Hippocampus in Normal Adult Malay of Age 50 Years Old and Above. *Malaysian J Med Sci*. 2013;20(4):25-31.
45. Songur A, Sarsilmaz M. Hipokampus. *T Klin Tıp Blimleri*. 2001;21:427-431.

46. Suzuki M, Hagino H, Nohara S, et al. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex*. 2005;15(2):187-193. doi:10.1093/cercor/bhh121
47. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal Anatomy of the Hippocampus and Adjacent Temporal Lobe: High-Resolution Fast Spin-Echo MR Images in Volunteers Correlated with Cadaveric Histologic Sections. *Am J Roentgenol*. 1992;159(December):1309-1313.
48. İzci Y, Cem Y. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları Hippocampus: Its Structure and Functions. *Türk Nöroşir Derg*. 2015;3(Şekil 2):287-295. http://norosirurji.dergisi.org/pdf/pdf_TND_1095.pdf.
49. Zheng F, Cui D, Zhang L, Zhang S, Zhao Y. The Volume of Hippocampal Subfields in Relation to Decline of Memory Recall Across the Adult Lifespan. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(320):1-10. doi:10.3389/fnagi.2018.00320
50. O'Keefe J. Hippocampal Neurophysiology in the Behaving Animal. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, eds. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press; 2007:475-547.
51. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, et al. Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(26):9621-9626. doi:10.1073/pnas.1408365111
52. Zhang SJ, Ye J, Couey JJ, Witter M, Moser EI, Moser MB. Functional connectivity of the entorhinal - Hippocampal space circuit. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1635):1-8. doi:10.1098/rstb.2012.0516
53. Wen HT, Rhoton AL, de Oliveira E, et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery*. 1999;45(3):549-591; discussion 591-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493377>.
54. Swanson LW, Petrovich GD. What Is the Amygdala. *Trends Neurosci*. 1998;21(8):323-331. doi:10.1016/S0166-2236(98)01265-X

55. Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 2003;83(3):803-834. doi:10.1152/physrev.00002.2003
56. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neurosci.* 2004;10(3):221-234. doi:10.1177/1073858403261077
57. Neugebauer V. Subcortical processing of nociceptive information: basal ganglia and amygdala. In: Cervero F, Jensen TS, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 81. 3 rd. Elsevier; 2006:141-158. doi:10.1016/S0072-9752(06)80015-1
58. Stefanacci L, Amaral DG. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study. 2000;421:52-79.
59. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6(1):13-34.
60. Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, Van Dyck R, Bremner JD. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(9):1656-1665. doi:10.1038/sj.npp.1300226
61. Işık,E, Işık TY. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları. 1. Basım, İstanbul: Golden Print, 2006: 35-36.
62. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence: *Science (80-).* 1988;242:715-723. doi:10.4103/0019-5545.33253
63. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(C):177-184. doi:10.1016/0165-6147(92)90060-J
64. Vetulani J. DRUG ADDICTION. PART II. NEUROBIOLOGY OF ADDICTION. *Pol J Pharmacol.* 2001;53:303-317. doi:10.1037/031945
65. Prüss H, Wenzel M, Eulitz D, Thomzig A, Karschin A, Veh RW. Kir2 potassium channels in rat striatum are strategically localized to control basal ganglia function. *Mol Brain Res.* 2003;110(2):203-219. doi:10.1016/S0169-328X(02)00649-6

66. Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: Cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull.* 1997;23(3):403-421. doi:10.1093/schbul/23.3.403
67. Ikemoto S. Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: intracranial self-administration studies. *The Journal of Neuroscience.* 2003;23(28):9305-9311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561857>.
68. Di Ciano P, Cardinal RN, Cowell RA, Little SJ, Everitt BJ. Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of pavlovian approach behavior. *The Journal of Neuroscience.* 2001;21(23):9471-9477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717381>.
69. Meredith GE, Baldo BA, Andrezjewski ME, Kelley AE. ItsThe structural basis for mapping behavior onto the striatum and its subdivisions Subdivisions. *Brain Struct Funct.* 2008;213(1-2):17-27. doi:10.1007/s00429-008-0175-3.The
70. Fenton WS, McGlashan TH. Natural History of Schizophrenia Subtypes. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(11):978. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810350018003
71. World Health Organization. Schizophrenia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Accessed May 3, 2019.
72. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. Hyman SE, ed. *PLoS Med.* 2005;2(5):e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
73. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi:10.1093/schbul/sby058
74. Shenton ME, Gerig G, McCarleya RW, Székelyc G. Amygdala–hippocampal shape differences in schizophrenia: the application of 3D shape models to volumetric MR data. 2002;115(1-2):15-35. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.025.The

75. FRANCES A, ed. *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS - DSM IV*. 4th Editio. Washington: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; 1994.
76. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision)*. (Association AP, ed.). American Psychiatric Association; 2000.
77. Gray JA. Integrating schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998;24(2):249-266. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033324
78. O'Donnell P, Grace AA. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull*. 1998;24(2):267-283. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033325
79. Pinkham AE, Gur RE, Gur RC. Affect recognition deficits in schizophrenia: Neural substrates and psychopharmacological implications. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(7):807-816. doi:10.1586/14737175.7.7.807
80. Pakkenberg B. Pronounced Reduction of Total Neuron Number in Mediodorsal Thalamic Nucleus and Nucleus Accumbens in Schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:1023-1028. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810230039007.Text
81. Kauffman G. Nobel Prize for MRI Imaging Denied to Raymond V. Damadian a Decade Ago. *Chem Educ*. 2014;1921(10):73-90. doi:10.1333/s00897142540a
82. Karaoğuz MR, Oğuz D, Altuner TK. Manyetik rezonans ortami için geliştirilmiş kalp pilleri. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(1):69-75. doi:10.5543/tkda.2012.01794
83. Herek D, Karabulut N. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(3):214-222.
84. Iacono MI, Neufeld E, Akinnagbe E, et al. MIDA : A Multimodal Imaging-Based Detailed Anatomical Model of the Human Head and Neck. *PLoS One*. 2015;10(4):1-35. doi:10.13099/ViP-MIDA-V1.0.
85. Sammet S. Magnetic Resonance Safety. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(3):444-451. doi:10.1007/s00261-016-0680-4.Magnetic

86. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: Software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci.* 2009;87:127-151.
87. Morey RA, Petty CM, Xu Y, et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage.* 2009;45(3):855-866. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.12.033
88. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):547-553. doi:10.1038/mp.2015.63
89. Franke B, Stein JL, Ripke S, et al. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat Neurosci.* 2016;19(3):420-431. doi:10.1038/nn.4228
90. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(6):1678-1695. doi:10.1007/s11682-018-9835-y
91. Manjón J V., Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform.* 2016;10(July):1-14. doi:10.3389/fninf.2016.00030
92. Ekinçi N, Acer N, Akkaya A, Sankur Ş, Kabadayi T, Sahin B. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(6):489-494. doi:10.1007/s00276-008-0356-z
93. Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş, Şahin B, Canan S, Baş O, Bilgiç S KS. Cavalieri Prensibi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplanması ve Klinik Kullanımı. *Türkiye Klin Tıp Bilim Derg.* 2005;25:421-428.
94. Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(11):5501-5518. doi:10.1002/hbm.23743

95. Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, et al. Basal ganglia volumes in drug-naive first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2007;154(3):199-208. doi:10.1016/j.pscychresns.2006.10.002
96. Grace AA. Gating within limbic-cortical circuits and its alteration in a developmental disruption model of schizophrenia. *Clin Neurosci Res*. 2003;3:333-338. doi:10.1016/j.cnr.2003.10.014
97. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1460-1466. doi:10.1038/mp.2015.209
98. Alkan A, Sahin I, Keskin L, et al. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(4):446-450. doi:10.1016/j.mri.2007.10.004
99. Bogerts B, Meertz E, Bausch R. Basal Ganglia and Limbic System Pathology in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:784-791.
100. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122:593-624. <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/122/4/593/295835>.
101. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neurosci*. 2012;18(2):180-200. doi:10.1177/1073858410395147
102. Exner C, Ph D, Nehr Korn B, et al. Volume Reductions in Episodic Memory Deficits. 2008:227-230.
103. Seeman M V., Lang M. The Role of Estrogens in Schizophrenia Gender Differences. *Schizophr Bull*. 1990;16(2):185-194.
104. Boerma M, van der Stel J, van Amelsvoort T, Linszen D, de Haan L. Women, schizophrenia and oestrogen; neurobiological hypotheses and hormonotherapy studies. *Tijdschr Psychiatr*. 2010;52(4):235-244.

105. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, et al. Hippocampal and Amygdala Volumes According to Psychosis Stage and Diagnosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):139. doi:10.1001/archpsyc.63.2.139
106. Bois C, Levita L, Ripp I, et al. Hippocampal, amygdala and nucleus accumbens volume in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk: A cross-sectional comparison. *Schizophr Res*. 2015;165(1):45-51. doi:10.1016/j.schres.2015.03.024
107. Vermetten E, Schmahl C, Lindner S, Loewenstein RJ, Smoller HP and A volumes in DID. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):630-636. doi:10.1176/appi.ajp.163.4.630.Hippocampal
108. Haijma S V, Haren N Van, Cahn W, et al. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1129-1138. doi:10.1093/schbul/sbs118
109. Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG. Hippocampal Volume Change in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):737-747. doi:10.4088/JCP.08m04574yel
110. Lum JS, Millard SJ, Huang XF, Ooi L, Newell KA. A postmortem analysis of NMDA ionotropic and group 1 metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2018;43(2):102-110. doi:10.1503/jpn.170077
111. Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm*. 2001;108(6):645-660. doi:10.1007/s007020170042
112. Tamagaki C, Sedvall GC, Jönsson EG, et al. Altered white matter/gray matter proportions in the striatum of patients with schizophrenia: A volumetric MRI study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2315-2321. doi:10.1176/appi.ajp.162.12.2315
113. Womer FY, Wang L, Alpert KI, et al. Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2014;223(2):75-83. doi:10.1016/j.psychresns.2014.05.017

114. Ballmaier M, Schlagenhaut F, Toga AW, et al. Regional patterns and clinical correlates of basal ganglia morphology in non-medicated schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):140-147. doi:10.1016/j.schres.2008.08.025
115. Nadal M, Berge D, Sem F, et al. Increased nucleus accumbens volume in first-episode psychosis. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2017;263:57-60. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.03.007
116. Rich, Alyson M., Cho Y, Tang Y, Savic A. Amygdala volume is reduced in early course schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;April 30(250):50-60. doi:10.1002/jmri.25711.PET/MRI



8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hippocampus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens hacimlerinin Şizofreni tanısı almış hastalarda Manyetik Rezonans görüntüler kullanılarak değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	07

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Özdemir SEVİNÇ		
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15.01.2019	07	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 2019/10	Tarih: 06.02.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "Oy birliği" ile karar verilmiştir.			

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr.Öğr.Üyesi Atilla TOPÇU (Başkan)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ALTUNTAŞ (Raportör)	Acil Tıp	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer ŞATIROĞLU (Üye)	Kardiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hüseyin Avni UYDU	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Özlem CELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Oğuz KÖSE (Üye)	Periodontoloji	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Fatma BEYAZAL CELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Has. Ve Klinik Mikr.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR (Üye)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Kader Semra KARATAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Şule BATÇIK (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Turgay AYDIN (Üye)	Çocuk Sağ. Ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Sabri ÇOLAK (Üye)	Kadın Hast. ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Nuray DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Sağlık Yüksekokulu	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma