

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

**MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ VE
BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN ŞİZOAFFEKTİF
BOZUKLUĞUN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR
BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DEMET KALAYCI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. OSMAN ÖZDEL

DENİZLİ-2009

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

**MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ VE
BİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN ŞİZOAFFEKTİF
BOZUKLUĞUN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR
BOZUKLUKLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DEMET KALAYCI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. OSMAN ÖZDEL

DENİZLİ-2009

Doç. Dr. Osman Özdel danışmanlığında Dr. Demet Kalaycı tarafından yapılan “Manyetik Rezonans Spektroskopi Ve Bilişsel İşlevler Açısından Şizoaffektif Bozukluğun Şizofreni Ve Bipolar Bozuklukla İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI**

TEŞEKKÜR

Hiç bitmeyecek sandığım bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan, tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında emeği ve desteğini hissettiğim hocam Doç. Dr. Osman Özdel'e, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Kıroğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan hocalarım Prof. Dr. Nalan K. Oğuzhanoglu, Prof. Dr. Hasan Herken, Doç. Dr. Figen Ç. Ateşci, Doç. Dr. Filiz Karadağ, Yrd. Doç. Dr. Cem Şengül ve Yrd. Doç. Dr. Gülfizar Varma'ya, istatistik konusunda yardımları için Dr. Tuğçe T. Uğurlu'ya, tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı psikolog arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, personel arkadaşlarıma, ömrüm boyu her konuda desteğini hissettiğim, benim için büyük özverilerde bulunan sevgili aileme, varlığından güç aldığım canım oğlum Onat'ıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK	2
BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK	7
ŞİZOFRENİ	9
MR SPEKTROSKOPİ (MRS)	13
GEREÇ VE YÖNTEM	16
BULGULAR	23
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	40
ÖZET	52
YABANCI DİL ÖZETİ	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	70

TABLolar ÇİZELGESİ

Sayfa No:

Tablo- 1	Tüm Gruplarda Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırması	23
Tablo- 2	Tanı Gruplarında Klinik Özellikler ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	24
Tablo- 3	Tüm Gruplarda Sağ ve Sol DLPFK MRS Metabolitlerinin Karşılaştırması	25
Tablo- 4	Tüm Gruplarda Sağ ve Sol Medial Frontal Korteks MRS Metabolitlerinin Karşılaştırması	26
Tablo-5	Tüm Gruplarda WKET Puanları	27
Tablo- 6	Tüm Gruplarda Stroop Test Puanlarının Karşılaştırması	28
Tablo- 7	Tüm Gruplarda Yaş ile MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağntı Analizi	28
Tablo- 8	Tanı Gruplarında Yaş ile MRS Metabolitleri Arasındaki Bağntı Analizi	29
Tablo- 9	Tanı Gruplarında Hastalığın Başlangıç Yaşı ile MRS Metabolit Düzeyleri Arasındaki Bağntı Analizi	29
Tablo- 10	Tanı Gruplarında Hastalık Süresi ile MRS Metabolit Düzeyleri Arasındaki Bağntı Analizi	30
Tablo- 11	Tanı Gruplarında Atak Sayısı ile MRS Metabolit Düzeyleri Arasındaki Bağntı Analizi	30
Tablo- 12	Tanı Gruplarında Hastaneye Yatış Sayısı ile MRS Metabolit Düzeyleri Arasındaki Bağntı Analizi	31
Tablo- 13	Tüm Gruplarda Yaş ile Bilişsel Testler Arasındaki Bağntı Analizi	32
Tablo- 14	Tanı Gruplarında Yaş ile Bilişsel Testlerin Bağntı Analizi	32
Tablo- 15	Tanı Gruplarına Göre Stroop Testi ile MRS Metabolitlerinin Bağntı Analizi	33
Tablo- 16	Tanı Gruplarına Göre WKET ile MRS Metabolitleri Arasındaki Bağntı Analizi	34

Tablo- 17	Tüm Gruplarda WKET Toplam Doğru Sayısı ile MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağını Analizi	35
------------------	--	-----------

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil -1	Tek voksel tekniği ile her bir medial frontal ve dorsolateral prefrontal bölgelerine yerleştirilen MRS uygulaması.	22
Şekil -2	MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi	22

KISALTMALAR

- DLPFK:** Dorso Lateral Prefrontal Korteks
MFK: Mediyal Frontal Korteks
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi
K-BIT: Kaufman Kısa Zeka Testi
BGT: Bender Gestalt Test
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
BT: Bilgisayarlı Tomografi
PME: Fosfomonoester
PDE: Fosfodiester
Pi: İnorganik Fosfat
PCr: Fosfokreatin
NAA: N-Asetil Aspartat
Cho: Kolin
Cr: Kreatin/Fosfokreatin
Myo-I: Myo-inositol
Glx: Glutamat-Glutamin

GİRİŞ

Şizoaffektif bozukluk hem şizofreni hem de bipolar bozukluk özelliklerini taşıyan bir hastalık grubudur. Ayrıntılı bilgiler olmamasına ve farklı sınıflama sistemleri ile çalışılmış olmasına rağmen şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha az sıklıkta görüldüğü, yaşam boyu prevelansının %1 den az olduğu bildirilmektedir.

Şizoaffektif bozukluğu olan kişilerin akrabalarında artmış şizofreni veya bipolar bozukluk prevelansı bulunur. Bu hastalarda prognozun şizofreniden daha iyi, bipolar bozukluğundan daha kötü olduğu bildirilmiştir.

Şizoaffektif bozukluklu hastalar, sözel bellek, yürütücü işlevler ve dikkat gibi bilişsel fonksiyonlar açısından bipolar hastalara göre daha kötü, şizofrenlere göre ise daha iyi performans göstermektedirler. Bu sonuçlar şizoaffektif bozukluklu hastaların bilişsel fonksiyonlar açısından şizofrenlerle bipolar hastalar arasında olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) yöntemi de, psikiyatri araştırmalarında iyonizan radyasyon içermemesi ve bilinen bir yan etkisi olmaması, invivo niceliksel biyokimyasal veri sağlaması, yüksek uzamsal çözünürlüğü ve beyin metabolizması ile beyin yapısı arasında ilişki kurmaya olanak sağlaması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.

Bugüne değin şizoaffektif bozukluk hastalarının bilişsel fonksiyon değişikliklerinin MRS ile saptanabilen beyindeki bölgesel biyokimyasal kompozisyonunu yansıtan "frekans-sinyal şiddeti" spektrumu şeklindeki ölçümlerle birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşılamamış olup, bu çalışmada şizoaffektif bozukluğun MRS değerleri ve bilişsel fonksiyonlar açısından şizofren ve bipolar hastalarla olan ilişkisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

Kasanin tarafından 1933 yılında tanımlanan Şizoaffektif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısız karmaşa yaşadığı bir tanı grubudur. İsimlendirilmesinde de belirtildiği gibi şizoaffektif bozukluk kavramı, şizofrenik ve affektif belirtiler arasındaki birleşmeyi tarif eder. Fakat bu mental bozukluğu tanımlarken hangi belirtilerin dikkate alınacağı ya da bu iki belirti grubu arasındaki geçici ilişkinin tipi gibi konularda uyuşmazlıklar vardır (1).

Şizoaffektif bozukluk tanısı ile şizofreni ve duygudurum bozuklukları ile şizoaffektif bozukluk arasındaki ilişki altı farklı olasılıkta ifade edilebilir (2). Buna göre ilk olarak; şizoaffektif bozukluk affektif belirtilere sahip tipik olmayan bir şizofreni biçiminde yorumlanabilir; bu Schneider'ın veya Bleuler'in ifade ettiği belirtilerin şizofreni için patognomik olduğu düşüncesi ile bağıntılıdır. İkinci olarak, bazı yazarlarca şizoaffektif bozukluk, şizofrenik belirtilere sahip tipik olmayan bir duygudurum bozukluğu biçimidir. Üçüncü bir olasılığa göre ise şizoaffektif bozukluk; aynı hastada eşzamanlı olarak hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğunun olduğu, şizofreni ve duygudurum bozukluğu eşanlılığı biçimidir. Şizofreni ve duygudurum bozukluğu yaygınlığının yüksek oranlarını gösteren epidemiyolojik verilere dayanarak, bu iki bozukluğun birlikte görülmesinin son derece olası olduğu ve bunun sonucunda da şizoaffektif bozukluğun ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (1,2).

Dördüncü olasılık; şizoaffektif bozukluğu şizofreni ve duygudurum bozukluğundan ayrı, bağımsız bir hastalık olarak kabul etmektedir. Bu “üçüncü psikoz” olasılığının kökleri, ne şizofreni ne de manik-depresif olarak sınıflandırılmayacak klinik olguları gözlemlemiş olan Kasanin gibi klasik yazarlara dayanır. Fakat şizoaffektif bozukluğu için bu “üçüncü psikoz” görüşü, literatürden pek fazla destek toplamamıştır. Örneğin, birçok çalışma şizoaffektif bozukluğu tanı stabilitesinin, şizofreni ve duygudurum bozukluğu tanı stabilitesine kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (2,3). Düşük tanı stabiliteli şizoaffektif bozukluğu görülmesinin olası nedeni, uzun değerlendirmede şizoaffektif bozukluğu

hastalarının çoğunluğunda çok biçimli seyir gözlemlenmesidir. Kesitsel şizoaffektif bozuklukluğın tanısı konulmuş bazı hastalar, klinik geçmişlerinde pür affektif, pür şizofreniform veya farklı kutupsallıkta şizoaffektif vakalar gibi çoklu sendromlar sunarlar. Bu nedenle, klinik görünümü şizofreni veya duygudurum bozukluğu ile kimi zaman özdeş gözlemlenen şizoaffektif bozuklukluğın kendine özgü bir bozukluk olarak hayal etmek güçtür. “Üçüncü psikoz” olasılığına ters olarak, şizoaffektif bozuklukluğın probandların yakınları arasında aynı tanıya rastlanması da oldukça seyrek. Şizoaffektif bozuklukluğın hastalarının birinci derece akrabaları arasında, duygudurum bozukluğu tanısı ağır basmakta ve aşırı sayıda şizofreni vakası bulunmaktadır (1,2). Ayrıca tek yumurta ikizlerinden bir tanesinde şizoaffektif bozukluğu varken, diğerinin şizofreni veya duygudurum bozukluğu olduğuna dair birçok rapor bulunmaktadır (4).

Beşinci olasılık; şizoaffektif bozuklukluğın hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğundan oluşan karma bir grubu temsil ettiğini ileri sürer. Bu olasılık ile başlıca şizofrenik alt tipi ve başlıca affektif alt tipi ile şizoaffektif bozuklukluğın alt tipleri arasında bir paralellik izlenebilir. Buna göre, başlıca şizofrenik şizoaffektif bozuklukluğın hastaları şizofreniden muzdarip olurken, başlıca affektif şizoaffektif bozuklukluğın hastaları duygudurum bozukluğundan muzdariptir. Belirtilen tüm bu beş olasılık da, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun bağımsız birer mental bozukluk olduğunu kabul etmektedir. Aslında yalnızca bir tek psikozun olduğu, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun aralıksız bir bütününe uç noktalarını oluşturduğu iddia edilmektedir. Dolayısıyla, altıncı ve son olasılık, şizoaffektif bozuklukluğın bu aralıksız bütünde aracı bir pozisyon aldığını ifade eder (2).

Son çalışmalar ve görüşler şizoaffektif bozukluğın şizofreniden bipolar bozukluğuna geçişte genetik bir basamak, yanı sıra şizofreni ve duygudurum bozukluğunu kapsayan bir psikotik bozukluk olduğu yönündedir (5,6).

Şizoaffektif bozuklukluğın tanı ölçütleri, geçtiğimiz yıllar içinde birçok defa değişmiş ve günümüzde henüz ortak benimsenmiş tanı ölçütleri oluşturulamamıştır. Şizoaffektif bozuklukluktaki bu kararsızlığın, hastalığın intrinsik karmaşıklığı, heterojenliği, şizofreni ve major duygudurum bozukluğu ile arasındaki sınırın açık olmaması ve kategorik tanısının zorluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (7).

Güncel sınıflama sistemlerine göre bir hasta aşağıdaki 6 klinik görüntüden birine sahipse şizoaffektif bozukluk tanısı alabilir.

1. Duygudurum belirtileri bulunan şizofreni hastaları,
2. Şizofreni belirtileri bulunan duygudurum bozukluklu hastalar,
3. Hem şizofreni, hem de duygudurum bozukluğu bulunan hastalar,
4. Şizofreni ve duygudurum bozukluğuyla ilişkisiz üçüncü bir psikoza olan hastalar,
5. Bozukluğu şizofreniyle duygudurum bozukluğu arasında bir süreç gösteren hastalar,
6. Yukarıdaki kategorilerden birden fazlasının kombinasyonuna sahip hastalar (8).

Marneoes, 2003 yılında yayımladığı makalesinde sınıflandırma sistemlerinin kısıtlılıklarını tartışarak şizoaffektif bozukluğun boylamsal sınıflaması üzerinde çalışmış ve bozukluğun eşzamanlı (*concurrent*) ve ardışık (*sequential*) iki alt tipini tanımlamıştır (9). Eşzamanlı şizoaffektif bozukluğu sadece şizodepresif, şizomanik veya mikst epizodların saptandığı durumlar için kullanırken, ardışık tip için boylamsal gidişte seyirde farklı ataklar geçiren hastaları tanımlamak için kullanmıştır. Buna göre bu tür hastalar farklı zamanlarda şizofrenik, depresif, manik, şizodepresif, şizomanik, mikst iki uçlu ataklar geçirmektedir. Bu iki tip arasında aile öyküsü, premorbid kişilik, premorbid sosyal uyum, klinik gidişin paterni, sıklık ve profilaktik sağaltımlara verdikleri yanıt açısından farklılık yoktur (8,9).

Günümüzde şizoaffektif bozukluğun DSM IV- R'e (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş) göre belirlenen tanısal ölçütleri klasik şizofreniler grubundan ayrı bir başlık altında verilmiştir; hem affektif bozukluk hem de şizofrenik bozukluk belirtilerinin birlikte görülmesi ve affektif belirtilerin olmadığı bir başka dönemde en az iki hafta boyunca psikotik belirtilerin varlığı gereklidir. DSM IV iki özgül türünü tanımlamıştır: bipolar tür ve depresif tür. Şizo-depresif türde, çökkünlük belirtileri ile birlikte şizofrenide görülen sanrılar, varsanılar ve başka belirtiler olur. Bazen çökkünlük belirtileri o denli ağır ve şizofrenik belirtiler siliktir ki depresyondan ayırmak çok

güçtür. Şizo-manik türde de ise mani belirtileri ile birlikte şizofrenide görülen sanrılar, varsanılar, acayip düşünce belirtileri bulunur (8,10).

Tanısal stabiliteyi araştıran çalışmalarda şizoaffektif bozukluk stabilitesi (%18.6-%27.1), şizofreni (%78-%93) ve bipolar affektif bozukluktan (%71.1-%86.5) düşük görünmektedir. Bu çalışmaların bir kısmı şizoaffektif bozukluğun affektif bozukluktan farklı olduğunu gösterirken, şizofreni ile arasındaki sınırlar henüz belirlenebilmiş değildir (8,10).

Bugüne dek şizoaffektif bozukluğun prevalansı ve insidansının saptandığı hiçbir alan çalışması yapılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yüksek düzeyde bir komorbidite olduğunu göstermektedir. Sınırlı bilgilere dayanarak şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha az sıklıkta görüldüğü ve yaşam boyu prevalansının %0.5-0.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Şizoaffektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamış bir bozukluktur. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, bipolar alt tipte kadın-erkek oranı eşitken, depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (8,11).

Şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoaffektif bozukluğun da şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da kuvvetle muhtemeldir. Çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde, şizofreni hastalarınınkine göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınınkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (8,11).

Şizoaffektif bozukluğun uzun süreli gidişi için en açık ifade, şizofreniye göre daha iyi ve bipolar bozukluğa göre daha kötü olduğudur. Tanısal sorunlar nedeniyle şizoaffektif bozuklukla ilgili uzun süreli izlem çalışmalarına çok fazla rastlanmamaktadır. Mesleki işlevsellik, sosyal işlevsellik ve otonomi açısından incelendiğinde de yine şizoaffektif bozukluğu olan hastaların şizofreni hastalarından daha iyi, ama bipolar bozukluğu olan hastalardan daha kötü bir gidiş gösterdiği

saptanmıştır. Hastalık öncesi uyumu kötü olan, sinsi başlangıç gösteren olgularda, ortaya çıkarıcı etkenlerin bulunmaması, negatif belirtilerin bulunması, erken başlangıç göstermiş olma, düzelme göstermeyen seyir ve şizofreni için aile öyküsünün bulunduğu durumlarda prognozun genel olarak kötü olacağı kabul edilmektedir. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken, mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (8,11).

Şizoaffektif Bozuklukta Bilişsel İşlevler

Şizoaffektif bozuklukta bilişsel yetileri inceleyen sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Şizoaffektif bozukluğu olanların sözel bellek, yönetici işlev ve dikkat ölçümlerini içeren çeşitli alanlarda sağlıklı kontrollere ve psikotik özellikli bipolar hastalara göre daha fazla bilişsel bozukluk ve mesleki zorluklar yaşadıkları bulunmuştur (12). Nörobilişsel testler de özellikle görsel-uzaysal, görsel-motor koordinasyon yetenekleri açısından, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk ayırımında önemli olabilir. Motor screening ve açık (*explicit*) hafıza testi açısından şizoaffektif hastalar şizofrenlere göre çok daha iyi performans göstermektedir (13). Wisconsin kart eşleme testi (WKET), ile yapılan karşılaştırmalarda perseveratif hataların sayısı en yüksek şizofrenlerde olup, sonra sırasıyla şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli bipolar bozukluk gelmektedir. En düşük puanlar bipolar hastalardadır (14). Şizoaffektif ve şizofreni hastalarının temel ve sosyal işlevlerinin, yürütücü fonksiyonlar, sözel ve sözel olmayan bellek, işlem hızı gibi parametrelerle değerlendirildiği bir çalışmada temel bilişsel değerlerde farklılık saptanmamış olup şizoaffektif hastaların performanslarının daha iyi olduğu görülmüştür (15). Şizoaffektif hastaların Bender Gestalt test performanslarında da belirgin bozulma saptanmıştır (16).

Şizoaffektif Bozuklukta Görüntüleme

Şizoafektif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk ve psikotik depresyon hastaları arasında Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan bir çalışmada hastaların %40' ında kortikal atrofi tespit edilmiş, atrofi sıklığının yaş ile doğru orantıda arttığı ancak gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Bipolar hastalarda, şizoaffektif hastalardan daha büyük boyutlarda pallidum gözlemlenmiş, buna rağmen

bu iki hasta grubu arasında striatum ve kaudat çekirdek boyutları arasında fark saptanmamıştır (17). Şizoaftif ve şizofreni hastalarının lateral ventriküllerinde duygudurum bozukluklu hastalarda olmayan bir büyüme bulunmuş, ek olarak her üç gruptaki hastaların da üçüncü ventriküllerinde büyüme rastlanmıştır (18).

Şizoaftif bozuklukla ilgili yapılan literatür taramasında tez konumuz olan MR spektroskopi alanında bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK

Bipolar affektif bozukluk (iki uçlu bozukluk), tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğunu tanımlar (19). DSM-IV sınıflandırmasında bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olmak üzere dört tip bipolar bozukluk tanımlanmıştır (20). Yaşam boyu bipolar bozukluğa yakalanma riski herhangi bir kişi için %1'dir. Bipolar bozukluk döngüsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. Atak sayısı arttıkça atak uzunluğunun kısalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde manik ve depresif atakların yıllar içinde eşit kalma özelliğine karşılık, kadınlarda yıllar geçtikçe depresif atak sayısının baskın olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (21).

Bipolar Bozuklukta Bilişsel İşlevler

Manik atak sırasında hastanın kendiliğinden dikkati ileri derecede artmış olup, en küçük uyaran bile hastanın dikkatini çelebilmektedir. Bu nedenle hastanın istemli dikkati aşırı derecede dağınık (distraktibilite) ve hiçbir konuda dikkatini uzun bir süre sürdüremez (19). Dikkat sorunları daha çok semptomatik bipolar hastalarda görülmekle birlikte, remisyonunda dikkatin sürdürülmesiyle ilgili sorunlar vardır. Hastalığın kronikliği ve psikotik bulguların varlığı da dikkat sürdürülmesiyle ilgili sorunlara katkıda bulunur ve daha da şiddetlendirir (22).

Yürütücü işlevlerin tüm yönleri (planlama, soyut kavram oluşturma, set değiştirme) semptomatik bipolarlarda bozuktur. Yürütücü işlev test performansı kalıntı belirtilerin varlığına duyarlıdır. Fakat tam olarak iyileşmiş, komplike olmamış bipolarlarda normal olabilir (23).

Bipolar Bozuklukta Görüntüleme

Beyin BT çalışmalarında, özellikle bipolar I bozukluğu olan erkek hastalarda, ventriküllerde genişleme saptanmış olmasına karşın, bu bulgunun etiyolojik bir anlam taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (24). Şimdiye kadar yapılan beyin MR görüntüleme çalışmalarında bipolar bozuklukta subgenual prefrontal korteks yoğunluğunda azalma, prefrontal gri cevherde, toplam kortikal gri cevher hacminde ve serebellar hacimde azalma, amigdala hacminde artma şeklinde sonuçlar elde edilmiştir (25). Her ne kadar çalışmalar uyumlu sonuçlar bildirmemiş olsa da, özellikle erkekler olmak üzere bipolar I bozukluğu olan hastalar genişlemiş serebral ventriküllere sahiptir (24).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, beyin kan akımı ile nörofizyolojik işlevler arasındaki bağlantının saptanması amacıyla yapılan Single photon emission computed tomography (SPECT) çalışmasında, yürütücü (*executive*) işlevlerle striatal, frontal, temporal, serebellar, pariyetal ve singulat beyin kan akımı (BKA); bellek ile striatal, frontal, temporal ve pariyetal BKA; dikkat ile ilişkili ödevlerle striatal, temporo-medial ve pariyetal BKA; sözel öğrenme ve frontal, posterior temporal, singulat ve oksipital BKA; psikomotor bozukluklarla anterior temporal BKA arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildirmiştir (26). Aynı çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda limbik sistem, serebellum ve fronto-subkortikal yapılarda işlevsel bozukluklar gösterilmiştir. SPECT ile yapılan bir diğer bir çalışmada ötimik bipolar hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış, bipolar hastalarda bilateral medial-basal temporal, oksipital, medial frontal, parietal bölge ve singulat gyrusda hipoperfüzyon saptanmıştır (27).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile yapılan bir çalışmada bipolar depresif hastalar, ötimik veya manik duruma geçince glikoz metabolizma hızlarının arttığı saptanmış; sol kaudat çekirdek başının glikoz metabolizma hızı tek uçlu depresif hastalarda, bipolar depresif hastalara ve normal kontrollere göre önemli oranda düşük bulunmuştur (28).

Bipolar Bozuklukta MR Spektroskopi Çalışmaları

İki uçlu bozukluğu olan hastalarda bazal gangliyonlar ve singulat kortekste kolin/kreatin (Cho/Cr) düzeyinde artış, DLPFK ve hipokampusta N-Asetil Aspartat (NAA) düzeyinde azalma bildirilmiştir (29).

Fosfor MRS (^{31}P MRS) nöronal hücre zarı işlemlerinin ve nöronal metabolizmanın bazı özelliklerinin in vivo olarak görüntülenmesini sağlar. Beynin ^{31}P MR spektrumlarında yedi tepe gözlenir, bunlar fosfomonoester (PME), inorganik fosfat (Pi), fosfodiester (PDE), fosfokreatin (PCr) ve γ -, α - ve β -nükleozid trifosfattır. PME tepesinde hücre zarı fosfolipid sentezinde rol oynayan fosfokolin ve fosfoetanolamin (bu tepedeki en belirgin metabolittir) ve α -gliserofosfat ve inozitol fosfat gibi şeker fosfatları bulunmaktadır. Hücre zarı fosfolipid metabolizmasının sinyal iletimi işlemi ve gen ekspresyonunda kritik önemi vardır ve bipolar bozuklukta çeşitli anormallikleri bildirilmiştir. PME'lerin hücre fosfolipid metabolizması öncüleri, PDE'lerin de yıkım ürünleri olduğu düşünülmektedir. Frontal lobda ötimik dönemde düşük PME ve hücre içi pH, manik ve depresif dönemlerde ise artmış PME ve pH bildirilmiştir. Bu bulgular bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülen fronto-limbik-subkortikal devrelerde yer alan anahtar beyin bölgelerinde nörokimyasal değişiklikler ve DLPFK, singulat korteks, hipokampus ve bazal gangliyonlarda hücre zarı fosfolipid metabolizması, hücre enerji metabolizması ve miyelin yapımı/sürdürümünde anormallikler olduğunu düşündürmektedir (29).

ŞİZOFRENİ

Şizofreni kişinin düşünce, algılama, duygulanım ve davranışları ile iş, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açan, süregen bir ruhsal bozukluktur Şizofreni tüm mental hastalıklar içinde maluliyete en fazla neden olanıdır. Hastalığın işlevselliği bozucu etkisi, bilişsel yeti yitimi ile doğrudan ilişkilidir (30). Şizofreninin klasik gidişi alevlenmeler ve yatışmalar şeklindedir. Her alevlenme hastanın işlevselliğini daha fazla azaltır (31). Şizofrenide yapısal ve işlevsel beyin bozukluğu olduğuna dair kanıtlar günümüzde giderek artmaktadır. Literatürde tartışmalı bulgular olsa da, üzerinde nispeten anlaşma sağlanan görüş, şizofrenide DLPFK işlev bozukluğu olduğu şeklindedir (31, 32).

Şizofreni her toplum ve her coğrafi bölgede görülen bir bozukluktur. Şizofreninin yaşam boyu prevalansının her iki cinsiyet için de %1 ile 1.4 arasında olduğu bildirilmektedir. Ancak en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15- 25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır. Dolayısıyla, erkekler yaklaşık on yıl daha erken bir dönemde hastalanmaktadır (33,34).

Şizofrenide Bilişsel İşlevler

Günümüzde bilişsel bozukluklar şizofreninin en yaygın özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Şizofrenide bilişsel bozukluklar tanı ölçütlerini karşılayan belirtiler ortaya çıkmadan önce tespit edilebilir ve remisyon dönemleri de dâhil tüm hastalık boyunca kalıcı olurlar. Bu veriler şizofrenide bilişsel bozuklukların hastalığın pozitif ve negatif belirtilerden ayrılabilir temel bir özelliği olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu bozukluklar hastaların işlevselliklerinin en önemli belirleyicileridir (31,35).

Şizofreni hastalarının dikkati ölçen nöropsikolojik testlerde kötü performans gösterdiği bilinmektedir (36,37). İnsan beyni, ihtiyacı olan duyuşsal uyarılara odaklanabilmek için ihtiyacı olmayan uyarıları süzme kapasitesine sahiptir. Bu işlemde sorumlu yapı talamustur. Şizofrenide talamusu içine alan yollarda yapısal ve işlevsel bozukluklar gösterilmiş olup, dikkat bozuklukları talamik süzme bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bu görüşe göre şizofrenili beyin uyarıları süzme işleminde bozukluktan dolayı bir uyarı bombardımanı altında kalmakta ve dikkati odaklama ve sürdürme yetisi bozulmaktadır (30).

Yürütücü işlevler frontal lob işlevleri ile ilişkilidir. Yürütücü işlevler amaca uygun bilişsel rutinlerin tanınması, bu rutinelere sıralı ulaşım, bir rutinden diğerine geçiş yapılması ve davranışların sonuçlarının değerlendirilmesini içerir. Bu bağlamda yürütücü işlevler problem çözme, soyut düşünme, çalışma belleği ve dikkat sistemleri gibi diğer bilişsel becerilerin koordinasyon yeteneğidir (37,38). Frontal lobun üç önemli bölgesinden biri olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK); planlama, organize etme, değiştirme, kopyalama ve yeni bilgileri işleme koyma gibi işlevlerden sorumludur. Orbitofrontal korteks (OFC); bireyin inhibisyon kaybını önlemekte yani davranışı ketleyebilmektedir. Mediyal frontal korteks (MFK) ise

duygulanımda, zihinsel ve motor etkinliklerin harekete geçirilmesinde rol oynamaktadır (38,39).

Şizofrenide en fazla çalışılan bilişsel alanlardan biri olan yürütücü işlevler alanı şizofrenideki temel bozukluklar arasında yer almaktadır. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde WKET, Stroop ve İz Sürme Testi kullanılır. Şizofreni hastalarında görülen yürütücü işlev bozukluğu; zaman içinde meydana gelen olayları ve algıları bütünleştirme, planlama, amaca yönelik davranışı sürdürme ve davranışsal esneklik konusundaki bozukluklar, ilgisizlik, güdüsüzlük ve apati, DLPHK hasarı olan hastalarda da görülmektedir. WKET'in DLPHK sendromunun değerlendirilmesindeki yerini, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da desteklemektedir (39). Şizofrenili hastaların anterior singulat korteks fonksiyonunu ölçtüğü düşünülen Stroop testi ve iz sürme testinde normal kontrollere göre kötü performans gösterdikleri bilinmektedir (40).

Şizofren ve şizoaffektif hastaların Bender Gestalt Test (BGT) performanslarında belirgin bir bozulma saptanmıştır. Şekildeki bozukluk, rotasyon, integrasyon, perseverasyon, boşluk kullanımı, toplam puan ve süre kullanımı parametreleri kullanılarak BGT uygulanan kronik şizofren hastalarda, şekildeki bozukluk ve rotasyon alanında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. Akut hastalarda ise perseverasyonun oldukça belirgin olduğu gözlenmiştir. Aksine, integrasyon ve alan kullanımı açısından kronik ve akut hastalar, sağlıklı kişilerden farklı bulunmamıştır ancak akut ve kronik hastalar arasında toplam puan açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (41,42).

Şizofrenide Görüntüleme

Şizofrenideki MR görüntüleme çalışmaları, nöroanatomik değişimlerin yerleşimi ve oluşum zamanını, yapısal değişimlerle klinik belirtilerin ya da hastalığın seyri arasındaki bağlantıları, nöropatolojik süreç ve klinik heterojenitenin yapısını araştıran çalışmalardır. Sıklıkla vurgulanan nöroanatomik değişimler; lateral ve 3. ventrikül genişlemesi, kortikal, frontal ve temporoparietal sulkuslarda genişleme, temporo-limbik değişimler, temporal lob, hipokampus, amigdala, superior temporal lob, parahipokampal girus, frontal lob, beyaz ve gri cevher hacminde azalmadır (43).

Şizofrenide SPECT gibi işlevsel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmaların birçoğunda 'hipofrontalite' (frontal lob bölgesel kan akımında azalma olması) bulgusunu destekleyen veriler elde edilmiştir. Frontal lobların bilişsel yüklenmeye tepki verme yeteneğinin olup olmadığını saptamak amacıyla, aktivasyon durumu için WKET uygulanmış ve şizofrenik hastaların bilişsel yüklenme ile karşılaştıklarında özellikle DLPPK aktive etme yeteneğinden yoksun oldukları saptanmıştır. Şizofreniye özgü olduğu düşünülen bu kavram 'aktivasyon hipofrontalitesi' olarak adlandırılır. Aktivasyon hipofrontalitesinin hastalığın kronisitesi ya da uzun süreli nöroleptik kullanımı ile ilişkili olmadığı vurgulanmaktadır. Bulguların büyük çoğunluğu, prefrontal korteks işlev bozukluğu ile şizofreni arasında bir bağlantı olduğu düşüncesini desteklemektedir (44).

Şizofrenide yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarının ortaya koyduğu en sürekli bulgulardan bir diğeri de, kronik nöroleptik kullanımının bazal ganglia metabolizmasında artışa sebep olduğudur (45). Haznedar ve arkadaşları 50 tedavi görmemiş şizofrenik hasta ile 24 normal olgunun ön ve arka singulat korteks glukoz metabolizmasını karşılaştırmak üzere yaptıkları PET çalışması sonucunda şizofrenik hastaların ön singulat bölgede azalmış, arka singulat bölgede ise artmış metabolik aktivite sergilediklerini saptamışlardır (46).

Şizofrenide MR Spektroskopi Çalışmaları

Matürasyonunu tamamlamış beyinde en fazla nöronlarda bulunan N-Asetil Aspartat (NAA)'nın sentezi mitokondride, adenosin dinükleotid fosfata (ADP) bağımlı olarak gerçekleşir. Prefrontal korteksteki nörokimyasal görüntülemelerinin çoğunda NAA'da anlamlı azalma saptanmıştır. Bu NAA azalması gri cevherden çok beyaz cevherde daha belirgindir. Bilateral azalmış NAA ve Cho düzeyleri ve Cho düzeyindeki azalma, şizofrenide gliozisin olmadığı ve azalmış membran oluşumu veya düşük sentez aktivitesine bağlanmaktadır (47). Talamus ve hipokampus bölgeleri ile ilişkili bilişsel fonksiyonlar, şizofrenide bazen hastalığın başlangıcından itibaren aynı düzeyde kalırken, bazı hastalarda tedavi sonrası düzelebilmektedir. Şizofrenideki bu heterojen gidiş, çalışmalardaki farklı sonuçları açıklayabilir (48).

Şizofrenide 31-P MRS çalışmaları, nöron membranlarının yapıtaşları olan fosfomonoester (PME) düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. 31-fosfor

MRS’de izlenen zirveler hücrede ATP kullanan enerji tepkimelerini ve sinaps ile veziküllerdeki membran döngüsünü yansıtır. Tedavi edilmemiş şizofreni vakalarının prefrontal korteks MRS incelemelerinde tekrarlanmış bir bulgu olarak PME azalma ve PDE artış saptanmıştır. Bu bulgu, sinaps budanmasında bozulmayı yansıtmaması mümkün olan hücre membran fosfolipid sentezinde azalma ve/veya yıkımında artışa işaret etmektedir (49).

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopi, dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvazif olarak ölçebilen ve bir spektrumda gösterebilen tanı tekniğidir. Tedaviye cevap ve prognoz açısından ek bilgiler verir (50).

Yaygın olarak spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Bu tip incelemeye Proton MRS (1H-MRS) adı verilmektedir. Proton MRS spektrumundaki her pik ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanabilmektedir. Spektrumda frekans farkı “ppm” çizelgesi (*parts per million*) ile gösterilmektedir (51).

Klasik MR görüntülemesinde kullanılan Hidrojen izotop (1H)’den farklı olarak MRS’de radyoaktif izotop fosfor (31P), ve radyoaktif izotop karbon (13C) gibi atomlar da kullanılabilir. Proton MRS ile küçük alanlardan daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü spektrumlar elde edilmektedir (52). Proton MRS tek voksel veya multivoksel görüntüleme teknikleri kullanılarak uygulanabilir. Voksel terimi örnekleneyecek hacim elemanı için kullanılır. Vokselin genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide voksel büyüklüğü genellikle 2-8 cm³ arasında değişir. Tek voksel MRS’de bilgiler, önceden tanımlanan tek bölgeden elde edilir. Avantajı spektrumun kısa zamanda elde edilebilmesidir; dezavantajı ise genelde inceleme yapılan alanın geniş olması ve bu nedenle heterojen doku içerebilmesidir. Multivoksel incelemede bilgiler çok sayıda bölgeden aynı anda elde edilir. Multivoksel incelemede daha fazla zamana ihtiyaç olmasına rağmen incelenen alanın daha küçük olması nedeni ile doku içeriği daha homojendir (51).

Proton MRS’de Kullanılan Metabolitler

N-Asetil Aspartat (NAA), Kolin (Cho), Kreatin/Fosfokreatin (Cr), Myo-inositol (Myo-I), Glutamat-Glutamin (Glx) kullanılan metabolitlerdir. Metabolitlere ait pik pozisyonları 0-4 ppm arasında ortaya çıkmakta olup skala sağdan sola doğrudur. Normal metabolitlerin beyindeki yoğunlukları yaş ile orantılı olarak değişiklik gösterir. Bu değişiklikler hayatın ilk 3 ayı daha belirgindir. Neonatal beyinde baskın olan metabolit kolin, erişkin bir beyinde ise N- asetil aspartattır (51).

N-Asetil Aspartat, 2.02 ppm de pik yapar. Nöronal ve aksonal belirleyici olarak kabul edilir. Normal erişkin beyin spektrumunda en büyük piktir. İnceleme alanındaki canlı nöron miktarı ile ilgili veri sağlar. NAA nöronal mitokondride üretilir, akson boyunca ilerler. Yaş, cinsiyet ve beyin farklı lokalizasyonlarında değişiklik gösterir. Beyin maturasyonu geliştikçe NAA/Cr oranı artar. Tümör, infarkt, MS, çoğu lökoensefalopati, epilepsi, demans gibi nöronal ve aksonal harabiyet yapan birçok patolojide azalır. Santral sinir sistemi dışında yoktur. Canavan hastalığı NAA'ın arttığı tek hastalıktır (53).

Kolin, 3.2 ppm'de pik yapar. Spektroskopik incelemede oldukça önemli klinik veriler sağlayan bir metabolittir. Total kolin, fosforil-kolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Kolin hücre zarındaki fosfolipidlerin metabolizmasına katılmaktadır. Hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Kolin miyelin, hücre membranları ve diğer kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MR spektroskopide görülebilir duruma gelir. Tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, HIV enfeksiyonu, enflamasyon, diabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (53).

Kreatin/Fosfokreatin, 3.02 ppm de pik yapar. Beyin hücrelerinde enerji bağımlı sistemlerin korunması ile ilişkilidir. Sabit bir metabolittir. Bu nedenle karşılaştırma ve kontrol için kullanılır. Hipometabolik durumlarda artar (tümör, travma, hipoksi gibi), hipermetabolik durumlarda ise azalır (53).

Myo-inositol, 3.6 ppm'de pik yapar. Muhtemelen glukronik asit prekürsörü olan bir metabolit olup ksenobiyotiklerin konjugasyon ile detoksifikasyonunda da rol alır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber yalnız glial hücrelerde yer aldığı ve glial belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Alzheimer, diabetes mellitus, baş boyun tümörleri gibi durumlarda artar. İnfarkt, hipoksi, lityum tedavisi gibi durumlarda ise azalır (54).

Glutamat-Glutamin, mitokondrial metabolizmada uyarıcı nörotransmitter olarak rol alır. Glutamin nörotransmitter detoksifikasyonu ve aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli rol alır. Bu iki metabolitin rezonans piki birbiri ile çok yakın olup 2.1 ve 2.5 ppm arasında lokalizedir ve toplamları Glx ile gösterilir. Ancak 3-4 Tesla (T) gibi yüksek alan gücünde glutamat ve glutamin rezonansları ayrılmaya başlar. Serebral glutaminde artış karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide ve Reye sendromunda artmış kan amonyak düzeyleri sonucunda glutamin sentezinin artışına bağlı gelişir (55).

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem Grubu

Çalışmamız, PAÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı, duygudurum bozukluğu ve psikoz polikliniğinde Mayıs 2008 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında takip edilen, DSM- IV tanı ölçütlerine göre ötimik bipolar I bozukluk tanısı konulan 15 hasta, kısmi veya tam remisyonda şizofreni tanısı konulan 15 hasta, kısmi ya da tam remisyonda şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 15 hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Etik Kurul onayına sunulmuş, 28.04.2008 tarih ve B.30.2.PAÜ.0.01.00.00-200/1973 sayılı yazısıyla etik kurul onayı alındı. Hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra, gönüllü olanlardan yazılı onay alınarak çalışmaya dâhil edildi. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan MR Spektroskopi çekimleri için ödenek alındı (Proje no: 2008 – TPF 001).

Örneklem grubunun çalışmaya alınma ölçütleri; DSM-IV ölçütlerine göre, bipolar I bozukluk, şizofreni, şizoaffektif bozukluk tanı ölçütlerini karşılamak, 18-60 yaş arasında olmak, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 7 veya daha az puan almış olmak, Young Mani Değerlendirme Ölçeğinden 7 veya daha az puan almak, Pozitif ve Negatif semptom skalasından -PANSS- tüm maddelerde 3 veya altında puan almak, en az 3 aydır remisyonda olmak, çalışmaya katılmaya gönüllü olmak, okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmek olarak belirlendi.

Örneklem grubunun çalışmadan dışlanma ölçütleri; Tanısal amaçlı psikiyatrik görüşme ve yapılacak testlere engel olacak düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması, çalışmadan önce belirti dağılımını etkileyebilecek madde kullanımı ve son 6 ay içinde EKT tedavisinin varlığı, nörolojik ve organik mental bozukluğun bulunmasıdır.

Kontrol grubu, çalışma grubuna benzer yaş ve cinsiyette olan, herhangi bir fiziksel ya da ruhsal bozukluğu olmayan sağlıklı, çalışma için onay veren, gönüllü bireylerden oluşturuldu.

Çalışmaya onam veren hastalara tarafımızca hazırlanan sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendiren bilgi formu uygulandı. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID- I) uygulanarak bipolar I bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreni, tanısı teyid edildi ve birlikte eksen I ek tanıları belirlendi. Bipolar bozukluklu hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulandı. En az 3 aydır HDDÖ'den 7 veya daha az, YMDÖ'den 7 veya daha az puan alan olgular ötimik kabul edildi. Şizoaffektik bozukluk tanısı alanlara Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia / SADS) uygulanarak tanıları ve klinik durumları netleştirildi. Şizofreni hastalarına Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) uygulanıp tüm sorularda belirti şiddeti 3'ün altında alan olgular kabul edildi. Hastalara ve kontrol grubuna bilateral DLPMK ve bilateral medial frontal korteks bölgelerinden 1H MRS (Magnetik Rezonans Spektroskopi) çekildi. Ayrıca klinik psikolog tarafından WKET, Stroop Testi, Bender Gestalt Görsel Motor Algı Testi II (BGT-II) gibi bilişsel testler ve Kaufman Kısa Zekâ Testi (K-BIT) yapıldı. Bilişsel test sonuçları ile görüntüleme bulguları her üç grup için karşılaştırıldı.

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)

Kişilerin “şu anda” ve “yaşam boyu” Eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını göz önüne alarak araştıran yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Türkçe'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (56).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyon ölçekleri içinde klinikte en yaygın kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bu ölçek, depresyonun şiddetini ölçmek ve belirti örüntüsünü saptamak için kullanılmaktadır. Hamilton tarafından 17 maddeli geliştirilen bu ölçeğe aynı araştırmacı tarafından son hali verilmiştir. Toplam 17 madde 0–4 arasında puanlanır. Tüm maddelerin puanları toplanarak toplam puan elde edilir Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (57).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (58).

Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Şizofrenide pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin doldurulması hastayla yapılan görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi gibi) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile toplam puan elde edilir. Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (59).

Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Ölçeğin doldurulması hastayla yapılan görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları tedavi ekibi gibi) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (59).

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Psikiyatrik hasta gruplarında kullanılan, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçen bir ölçektir. Ölçek görüşmeci tarafından yarı yapılandırılmış amaca yönelik bir görüşme ile doldurulur. Bazı maddeler görüşme sırasında “ şimdi ve burada “ gözlemine göre diğer maddeler ise son 72 saat göz önüne alınarak değerlendirilir. 18 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-6 arasında puanlanır. Alt ölçek puanlarının toplanması ile toplam puan elde edilir. Türkçe formunun geçerlilik çalışması yapılmıştır (60).

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (SADS) yarı yapılandırılmış bir tanı aracıdır. Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında da orijinal çalışma ile paralellik gösteren bir faktör yapısı elde edilmiş, SADS'ta sorgulanan maddelerin 8 faktöre yüklendiği (1. depresyon 2. mani 3. intihar düşünce veya girişimleri 4. iştah 5. bunaltı 6. sanrılar 7. varsanılar 8. formel düşünce bozukluğu) görülmüştür (61,62).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Test dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Kullanılan şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. Wisconsin kart eşleme testinde denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır, denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eşleme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir. Test soyut irdeleme, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, özellik belirleme, çalışma belleği, yönetici işlevler ve dikkat ile ilişkilendirilmiştir fakat ölçtüğü temel özellik perseverasyon eğilimidir. Türkiye'de standardizasyon çalışması Karakaş tarafından yapılmıştır (63, 64).

Stroop Testi

Stroop testi, değişen talepler doğrultusunda, özellikle de bir bozucu etki altında iken kişinin algısal kurulumu değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Stroop testinin bozucu etki yanında dikkat sürecini de ölçtüğü kabul edilir. Stroop etkisi kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi olarak bilinen olay, ketleme yapamamaktan; renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri

okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada Stroop testi Dotrill formu kullanıldı. Denekten ilk aşamada kartın üzerindeki kelimeleri okuması, ikinci aşamada ise kelimelerin basımında kullanılan renkleri söylemesi istenir. Ölçüm için kritik olan ikinci aşamadır. Deneğin her iki aşamayı bitirmesi için geçen süre, bu sürelerin farkı, doğru ve yanlış sayısı hesaplanır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (64, 65).

Bender Gestalt Görsel Motor Algı Testi II (BGT)

Bender Gestalt II, iki farklı teste ayrılmaktadır; 8 yaşın altındaki bireyler için 13 şekil (9 orjinal ve 4 daha kolay), 8 yaş ve üzerindeki için 12 şekilden (9 orjinal, 3 daha zor) oluşmaktadır. Yaş ve gelişim gibi faktörler puanların yorumlanmasını etkilediği için önemlidir. Analizler BGT' nin hatırlama bölümünün önemli ölçüde yaş, performans IQ ve cinsiyetle ilgili olduğunu göstermiştir. Görsel uyarının algılanmasını, görsel motor koordinasyonu ve entegrasyonu ölçmektedir. Test 9 şekilden oluşan bir kâğıt-kalem testidir. Her şekil uygulayıcı tarafından deneğe sıra ile gösterilip kâğıda kopya etmesi istenmektedir. Görsel uyarının algılanmasını, görsel hareketsel koordinasyonu ve algılanan uyarının motor işlevlerle ifade edilebilmesini ölçer. Puanlama Koppitz'in geliştirdiği sistemle gözlenen hataların sayısına göre yapılır. Hatalar döndürme, bütünleştirme, şekilde bozulma ve tekrarlama olmak üzere dört ana grupta toplanarak değerlendirilir. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (66,67).

Kaufman Kısa Zeka Testi (K-BIT)

4-90 yaş aralığındaki çocuk ergen ve yetişkinlere bireysel olarak uygulanan sözel ve sözel olmayan zekayı ölçen bir testtir ve sonucunda 3 farklı puan elde edilir. Sözel, sözel olmayan ve toplam IQ puanı. Sözel IQ puanı iki alt testten elde edilir. Sözel bilgi alt testi ve bilmeceler alt testi. Genel bilgi ve sözel içerik oluşturma ve akıl yürütme gibi bir kişinin sözcük bilgisinin değerlendiren sözel ve okulla ilişkili becerilerini ölçer. Sözel olmayan puan, matrisler alt testini içerir ve tüm görsel benzerlik ve ilişkisini algılamak ve yeteneğini değerlendirerek bireyin yeni problemleri çözebilme yeteneğini ölçer. Tüm matrisler alt testi maddeleri kelimeler yerine resim ya da soyut şekilleri içerir. Teorik açıdan bakılırsa sözel alt testler kristalize yeteneği ve sözel olmayan alt testler akıcı akıl yürütmeyi ölçer. Yaş temelli

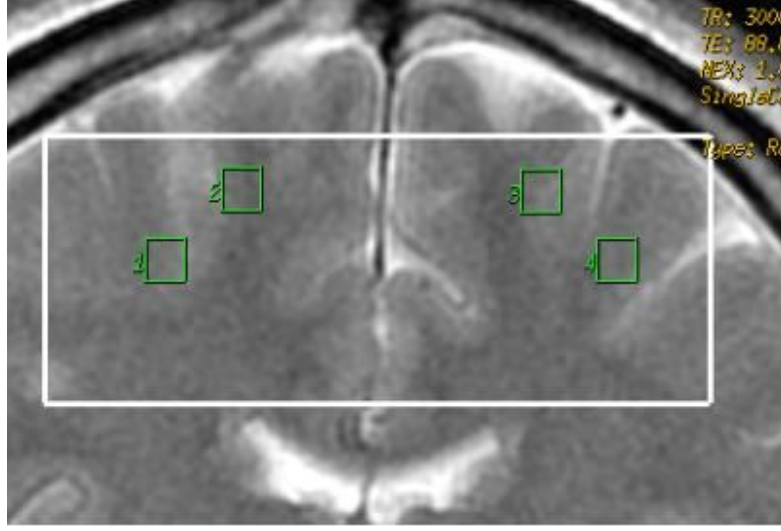
ortalaması yüz ve standart sapması 15 olan standart puanlardan sözel ve sözel olmayan ve toplam IQ puanı elde edilir (68).

MRS

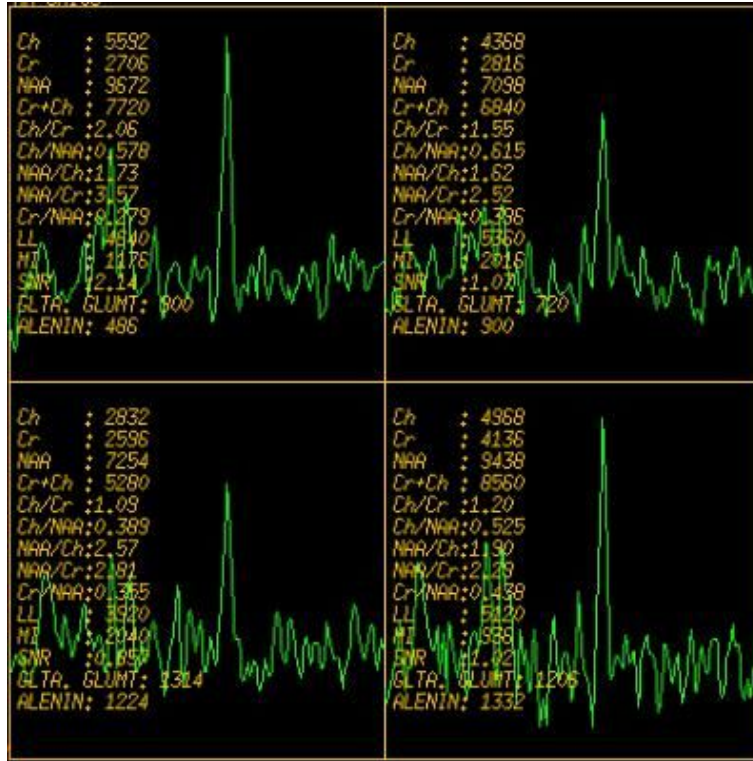
Çalışmamız 1.5 Tesla Manyetik rezonans cihazı (GE Medikal Sistem, Milwaukee, WI, USA) ile birlikte standart bir baş koili kullanılarak yapıldı. Manyetik rezonans protokolü koronal planda ve 10 mm. kalınlığında ve (TR/TE: 3000/85), FOV; 14, Matrix; 352x352, Next;1 parametreleri kullanılarak alınan T2 ağırlıklı fast spin eko (FSE) sekansı ile yapıldı. MR spektroskopisi ise her bir medial-frontal lob ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerine yerleştirilen tek voksel (¹H-voksel) tekniği ile yapıldı (**Şekil 1**). İncelenen volüm miktarı (VOI; volume of interest) ağırlıklı olarak frontal lobda ilgili beyin dokusunu kapsadığından emin olunacak şekilde el ile ve görsel olarak ilgili bölgelere yerleştirildi. Su kaynaklı sinyallerin baskılanmasında kimyasal shift selektif puls (CHESS) yöntemi kullanıldı. Bunu takiben spektroskopisi volümünü lokalize eden point-resolved spectroscopy (PRESS) tekniği kullanıldı (TR/TE: 3000- 144, ve 35). Sonuçta her iki medial-frontal lob ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerindeki VOI içinden kısa ve orta TE süreli spektrumlar elde edildi ve bu datalar General Electric software spectral analiz programı ile değerlendirildi. Elde edilen metabolit oranları değerlendirildi (**Şekil 2**).

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Uygunluk Testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farklılık olup olmadığı χ^2 (Ki Kare) testi ile araştırıldı. Tüm grupların ölçümsel değişkenler açısından farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis Varyans Analizi ile araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değişkenler için farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi yapılarak incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak değerlendirildi. Ayrıca sosyodemografik veriler ve bilişsel işlev testleri verilerinin MRS değerleri ile korelasyon gösterip göstermediği Spearman bağıntı analizi ile incelendi.



Şekil 1: Tek voksel tekniği ile her bir medial frontal ve dorsolateral prefrontal bölgelerine yerleştirilen MRS uygulaması.



Şekil 2: MRS çalışması ile elde edilen bölgelerin metabolit değerleri ve oluşan tepe değerlerin grafik gösterimi.

BULGULAR

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında olan 24 (%40) kadın, 36 (%60) erkek alındı. Bipolar, şizoaffektif, şizofreni ve kontrol grubu olmak üzere 6 (%40)'şar kadın, 9 (%60)'ar erkek hastadan oluşan 15'er kişilik gruplar oluşturuldu. Tüm gruplardaki yaş, eğitim yılı ortalamaları, medeni durumları ve aile öyküsü Tablo-1'de gösterilmiştir. Gruplarının yaş, eğitim yılı ortalamaları ve medeni durumları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Diğer taraftan, bipolar ve şizoafektif grupta ailede psikiyatrik hatalık pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu (**Tablo - 1**).

Tablo - 1: Tüm Gruplarda Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırması

Sosyo-demografik veriler	Bipolar Bozukluk	Şizoaffektif Bozukluk	Şizofrenik Bozukluk	Kontrol Grubu	Analiz χ^2	p
Yaş (ort±SD)	8,87±9,29	40,13±9,26	37,60±37,60	8,73±8,61	0,65**	0,885
Eğitim (n, %)					1,34*	0,72
8 yıl	6 %40,0	4 %26,7	7 %46,7	6 %40,0		
8yıl üzeri	9 %60,0	11 %73,3	8 %53,3	9 %60,0		
Medeni durum (evli)	13 %86,7	7 %46,7	7 %46,7	11 %73,3	9,61*	0,14
Aile öyküsü pozitifliği	9 %60,0	9 %60,0	5 %33,3	1 %6,7	12,22*	0,007

*Ki Kare testi

**Kruskal Wallis Varyans analizi

Tanı gruplarına göre klinik özellikler ve psikiyatrik derecelendirme ölçek puanları Tablo 2'de gösterilmektedir. Gruplar arasında yatış sayısı, başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sayısı, SAPS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, şizofreni grubunun SANS ve BPRS değerleri, şizoaffektif gruptan anlamlı derecede yüksekti. Aynı şekilde, şizoaffektif grubun HAM-D puanı ve Young Mani puanı bipolar ve şizofreni grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (**Tablo - 2**).

Tablo - 2: Tanı Gruplarında Klinik Özellikler ve Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Bipolar	Şizoaffektif	Şizofreni	Analiz*		Analiz**
	(ort±SD)	(ort±SD)	(ort±SD)	X2	p	
Yatış sayısı	3,40±3,52	3,67±4,91	2,60±3,52	2,124	0,346	
Başlangıç yaşı	25,93±7,87	23,07±6,20	24,67±7,92	1,224	0,542	
Hastalık süresi	12,53±6,99	16,60±8,61	12,73±7,48	2,32	0,313	
Atak sayısı	5,60±3,07	6,33±4,88	4,33±2,92	3,33	0,189	
SANS		2,73±3,67	10,07±6,33	11,00	0,001	ŞA<Ş
SAPS		1,93±1,98	1,33 ±2,79	1,504	0,220	
BPRS		2,87±2,97	7,00±3,44	8,84	0,003	ŞA<Ş
HAM-D	00	0,47 ± 0,99	00	6,279	0,043	
Y. MANİ	00	1,33± 2,06	00	10,95	0,004	B,Ş<ŞA

*Kruskal Wallis Varyans analizi

**Bonferroni düzeltilmeli MWU testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (p≤0,008)

Tüm gruplarda, sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) MRS metabolit değerleri tablo 3’de verilmiştir. Sağ DLPFK NAA değeri (sağ DL NAA) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını araştırmak için Mann Whitney U testi ile gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalara göre şizofreni grubunda sağ DL NAA değeri, şizoaffektif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Z: -2,759, p: 0,006). Hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (B grup: Z: -4,231 p:0,000 , ŞA grup: Z:-4,293 p:0,000, Ş grup: Z: -3,714 p:0,000). Sağ DLPFK Kolin değeri (sağ DL Cho), bipolar grup (Z: -3,754, p:0,000) ve şizoaffektif grupta (Z: -4,294, p:0,000) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu. Sağ DLPFK kreatinin değeri (sağ DL Cr), bipolar grup (Z: -3,090, p:0,002) ve şizoaffektif grupta (Z: -2,635, p:0,008) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu. Sağ DLPFK Kreatinin + Kolin değerleri, bipolar ve şizoaffektif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-3,568, p: 0,000, ŞA grup:-3,367 p: 0,001). Şizofreni grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli ölçüde düşük bulundu (Z:-2,604 p:0,009) (**Tablo - 3**).

Sol DLPFK NAA değeri (sol DL NAA) değerleri tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-4,563 p:0,000, ŞA grup: Z:-4,169 p:0,000, Ş grup: Z:-3,961 p:0,000). Sol DLPFK kreatinin değeri de (sol DL Cr) tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük

bulundu (B grup: Z:-4,128 p:0,000, ŞA grup: Z:-4,245 p:0,000 , Ş grup: Z:-3,663 p:0,000). Sol DLPFK Kreatinin + Kolin değerleri tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-4,086, p: 0,000, ŞA grup:-4,295 p: 0,000 , Ş grup: Z:-3,363 p:0,001). Sol DLPFK kolin değeri (sol DL Cho), bipolar grup (Z: -3,339, p:0,001) ve şizofreni grupta (Z: -3,961, p:0,000) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu (**Tablo - 3**).

Tablo-3: Tüm Gruplarda Sağ ve Sol DLPFK MRS Metabolitlerinin Karşılaştırması (ppm, Ortanca)

MRS Metabolitleri	Bipolar (B)	Şizoaffektif (ŞA)	Şizofreni (Ş)	Kontrol (K)	Analiz*		Analiz**
					X2	p	
Sağ DL NAA	7860,00	8040,00	10848,00	14376,00	31,23	0,000	ŞA<Ş Ş, B, ŞA<K
Sağ DL Cho	5184,00	5220,00	6408,00	8448,00	22,62	0,000	B, ŞA<K
Sağ DL Cr	4312,00	4477,00	5192,00	6688,00	13,66	0,003	B, ŞA<K
Sağ DL Cr+Cho	9000,00	9470,00	1,08000	1,20000	19,235	0,000	B, ŞA<K
Sağ DL Cho/Cr	1,0800	1,0800	1,2000	1,2800	3,285	0,350	
Sağ DL Cho/NAA	0,5570	0,6700	0,7210	0,5960	3,687	0,297	
Sağ DL NAA/Cho	1,7900	1,5300	1,4500	1,6800	2,026	0,567	
Sağ DL NAA/Cr	2,0000	1,8500	1,9600	2,0300	4,156	0,245	
Sağ DL Cr/NAA	0,5000	0,5940	0,5100	0,4940	5,313	0,150	
Sağ DL Myo-I	1870,0	1870,0	2016,0	1820,0	0,203	0,977	
Sağ DL Glx	1098,0	900,0	1001,5		1,195	0,550	
Sol DL NAA	8064,00	7696,00	9816,00	13296,00	28,99	0,000	Ş, B, ŞA<K
Sol DL Cr	4136,00	4334,00	4774,00	7326,00	25,98	0,000	Ş, B, ŞA<K
Sol DL Cr+Cho	8560,00	8680,00	950,00	13960,00	26,99	0,000	B, ŞA, Ş <K
Sol DL Cho	4512,00	4632,00	5434,00	8272,00	17,15	0,001	B, ŞA<K
Sol DL Cho/Cr	1,100	1,100	0,965	0,934	0,210	0,976	
Sol DL Cho/NAA	0,592	0,576	0,568	0,582	0,061	0,996	
Sol DL NAA/Cho	1,665	1,730	1,760	1,770	0,352	0,950	
Sol DL NAA/Cr	1,910	1,820	1,850	1,850	0,156	0,984	
Sol DL Myo-I	1958,000	2030,000	1980,000	2712,000	5,299	0,151	
Sol DL Glx	954,000	751,500	1531,000		4,262	0,119	

* Kruskal Wallis

** Bonferoni düzeltilmeli MWU testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (p≤0,008)

Tüm gruplarda sağ ve sol medial frontal korteks (MF) MRS metabolit değerleri tablo 4’de verilmiştir. Sağ MF Cr+Cho değeri, bipolar grup (Z:-3,090, p:0,002) ve şizoaffektif grupta (Z: -3,155, p:0,002) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunurken, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu. Sağ MF myo-inositol (Myo-I) şizoaffektif grupta (Z:-2,800, p:0,005) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

ölçüde düşük bulundu. Sağ MF Cr, bipolar grup (Z:-2,987, p:0,003) ve şizoaffektif grupta (Z: -2,953, p:0,003) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu. Sağ MF NAA değeri, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-3,609 p:0,000, ŞA grup: Z:-4,252 p:0,000, Ş grup: Z:-2,759 p:0,000). Sağ MF Cho değeri, bipolar grup (Z:-3,049, p:0,002) ve şizoaffektif grupta (Z: -4,045, p:0,000) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu (Tablo - 4).

Tablo-4: Tüm Gruplarda Sağ ve Sol Medial Frontal Korteks (MF) MRS Metabolitlerinin Karşılaştırması (ppm, Ortanca)

MRS Metabolitleri	Bipolar (B)	Şizoaffektif (ŞA)	Şizofreni (Ş)	Kontrol (K)	Analiz *		Analiz **
					X2	p	
Sağ MF Cr+Cho	6800,00	9320,00	11320,00	12440,00	15,840	0,001	B, ŞA<K
Sağ MF Myo-I	1944,00	1512,00	2280,00	2520,00	10,93	0,012	ŞA<K
Sağ MF Cr	3366,00	4658,50	5632,00	6292,00	13,55	0,004	B, ŞA<K
Sağ MF NAA	6916,00	6792,00	9256,00	12048,00	22,17	0,000	B, ŞA, Ş <K
Sağ MF Cho	3828,000	4686,000	5764,000	6798,000	17,779	0,000	B, ŞA<K
Sağ MF Cho/Cr	1,010	1,105	1,100	1,020	0,074	0,995	
Sağ MF Cho/NAA	0,633	0,570	0,715	0,611	4,167	0,244	
Sağ MF NAA/Cho	1,590	1,760	1,530	1,830	3,166	0,367	
Sağ MF NAA/Cr	1,620	1,860	1,630	1,890	2,013	0,570	
Sağ MF Cr/NAA	0,525	0,537	0,666	0,529	2,508	0,474	
Sağ MF Glx	738,000	990,000	1107,000		1,049	0,592	
Sol MF Cr	3454,00	4323,00	4664,00	5544,00	21,56	0,000	B<Ş B,ŞA<K
Sol MF Cho	4080,00	3588,00	3588,00	7348,00	20,40	0,000	Ş, B, ŞA<K
Sol MF Cr+colin	7040,00	8020,00	7720,00	12400,00	20,968	0,000	Ş, B, ŞA<K
Sol MF Myo-I	1872,00	1584,00	2136,00	2232,00	9,94	0,019	ŞA<K
Sol MF NAA	6500,000	7553,000	9412,000	12432,00	25,861	0,000	Ş, B, ŞA<K
Sol MF Cho/Cr	1,090	1,010	1,000	1,170	5,502	0,139	
Sol MF Cho/NAA	0,652	0,539	0,555	0,623	3,913	0,271	
Sol MF NAA/Cho	1,550	1,850	1,785	1,580	2,966	0,397	
Sol MF NAA/Cr	1,840	1,820	1,870	1,970	2,026	0,567	
Sol MF Cr/NAA	0,561	0,549	0,533	0,521	0,867	0,833	
Sol MF Glx	765,000	770,000	1066,500		0,975	0,614	

* Kruskal Wallis

** Bonferoni düzeltilmeli MWU testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (p≤0,008)

Sol MF Cr değeri şizofreni grubunda, bipolar gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Z: -2,649 p:0,008). Bipolar (Z:-3,961, p:0,000) ve şizoaffektif grupta (Z: -3,367, p:0,001) kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük

bulunurken, şizofreni grubunda ise anlamlı farklılık yoktu. Sol MF Cho değeri, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-3,546, p:0,000, ŞA grup: Z:-4,003 p:0,000, Ş grup: Z:-2,883 p:0,004). Sol MF Cr+Cho değeri de, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-4,024, p:0,000, ŞA grup: Z:-3,758 p:0,000, Ş grup: Z:-2,857 p:0,004). Sol MF myo-inositol değeri, şizoaffektif grupta (Z: -2,945, p:0,003) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü, şizofreni ve bipolar grupta ise anlamlı farklılık yoktu. Sol MF NAA değeri, tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (B grup: Z:-4,334 p:0,000, ŞA grup: Z:-3,795 p:0,000, Ş grup: Z:-3,090 p:0,002) (**Tablo - 4**).

Lityum kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında Sağ MF Myo-inositol değeri (Z: -1,993 p: 0,046) ve sol MF Cr (Z: -2,459 p: 0,014) değeri Li kullanan hastalarda anlamlı ölçüde düşük çıktı. Diğer metabolit değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yürütücü işlev testleri

Tüm gruplara göre WKET puanları Tablo 5’de verilmiştir. Wisconsin Kart Eşleme Testinin toplam doğru sayısında istatistiksel anlamlılık saptandı (p: 0,039). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını araştırmak için Mann Whitney U testi uygulandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo- 5 : Tüm Gruplarda WKET Puanları

WCST	Bipolar (Ortanca)	Şizoaffektif (Ortanca)	Şizofreni (Ortanca)	Kontrol (Ortanca)	Analiz*	
					X2	p
Toplam Yanıt	128,000	128,000	128,000	128,000	1,687	0,640
Toplam Yanlış	58,000	68,000	76,000	54,000	6,794	0,079
Toplam Doğru	61,000	60,500	47,000	69,000	8,360	0,039*
Tamamlanan Kategori	2,000	2,000	2,000	3,000	6,682	0,083
Perseveratif Tepki Sayısı	26,500	34,500	39,000	14,000	5,902	0,116
Perseveratif Hata Sayısı	22,000	30,500	33,500	13,000	6,032	0,110
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	2,000	2,500	5,500	1,000	4,724	0,193
Perseveratif Hata Yüzdesi	17,000	24,000	24,000	11,000	5,629	0,131
İlk Kategorideki Deneme Sayısı	11,000	11,000	13,000	12,000	0,718	0,869
Kavramsal Düzey Tepki Sayısı	45,000	43,500	21,000	59,000	6,898	0,075
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	43,000	34,000	26,000	46,000	5,671	0,129
Kurulumu Sürdürme Başarısızlığı	0,000	0,000	0,000	0,500	1,255	0,740

* Kruskal Wallis

Gruplara göre stroop test sonuçları Tablo 6’de verilmiştir. Stroop testinin düzeltme puanı şizofreni grubunda, bipolar gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Z: -2,905 p:0,004). Diğer parametrelerde tanı gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo - 6**).

Tablo - 6: Tüm Gruplarda Stroop Testi Puanlarının Karşılaştırması

Stroop Testti	Bipolar (Ortanca)	Şizoaffektif (Ortanca)	Şizofreni (Ortanca)	Kontrol (Ortanca)	Analiz* X2	Analiz** p
Stroopsüre farkı	57,000	50,500	80,000	44,500	7,402	0,060
Stroop düzeltme	000	1,500	3,000	000	9,777	0,021**
Stroop yanlış	000	000	000	000	1,750	0,626

*Kruskal Wallis

**Bonferoni düzeltmeli MWU testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar (p≤0,008)

Tanı gruplarında kontrol grubuna göre Bender-Gestalt puanları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

K-BIT nonverbal IQ puanı şizoaffektif grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (Z:-3,208 p:0,001). K-BIT toplam IQ puanı şizofreni (Z:-2,838 p:0,005) ve şizoaffektif grupta (Z:-2,954 p:0,003), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu.

Tüm Gruplarda Demografik Verilerle MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağını Analizi

Tüm gruplarda MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağıntı analizinde sol MF NAA/Cr ile yaş arasında zayıf negatif, Sol DL NAA/Cho zayıf negatif, Sol DL Cr/NAA ile zayıf pozitif bağıntı saptandı (**Tablo-7**). Diğer MRS metabolit değerleri ile yaş arasında yapılan bağıntı analizlerinde anlamlı sonuç saptanmadı.

Tablo - 7: Tüm Gruplarda Yaş ile MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağını Analizi

MRS	r	P*
Sol MF NAA/Cr	-0,434	0,001
Sol DL NAA/Cho	-0,350	0,007
Sol DL Cr/NAA	0,293	0,023

*Spearman bağıntı analizi

Tanı Gruplarında Demografik Verilerle MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağntı Analizi

Tanı gruplarına göre, yaş ile MRS metabolitleri düzeyi ve bilişsel test puanlarının bağntı analizinde bipolar gruptaki hastaların yaşları ile Sol DL Cho, Sol DL Cr+Cho, Sol DL Cho/Cr, Sol DL Cho/NAA arasında orta pozitif, Sol DL NAA/Cho, Sol DL NAA/Cr+Cho arasında orta negatif bağntı saptandı. Şizoaffektif gruptaki hastaların yaşları ile Sol DL Cr/NAA arasında orta pozitif bağntı saptandı. Şizofreni grubundaki hastaların yaşları ile Sol MF Cr/NAA arasında orta pozitif, Sağ MF Cho/Cr, Sol MF NAA/Cr arasında orta negatif, Sağ MF NAA/Cr arasında yüksek negatif bağntı saptandı (**Tablo -8**).

Tablo -8: Tanı Gruplarında Yaş ile MRS Metabolitleri Arasındaki Bağntı Analizi

MRS metabolitleri	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
Sol DL NAA/Cho	-0,542	0,045				
Sol DL NAA/Cr+Cho	-0,581	0,023				
Sol DL Cho	0,633	0,011				
Sol DL Cho/Cr	0,543	0,037				
Sol DL Cr/NAA			0,514	,050		
Sağ MF NAA/Cr					-0,797	0,000
Sol MF NAA/Cr					-0,573	0,025
Sağ MF Cho/Cr					-0,649	0,009

*Spearman bağntı analizi

Tablo - 9: Tanı Gruplarında Hastalığın Başlangıç Yaşı ile MRS Metabolit

Düzeyleri Arasındaki Bağntı Analizi

MRS metabolitleri	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
Sol MF NAA/Cr	-0,526	0,044				
Sol MF Glx	0,778	0,023				
Sol MF Cho			-0,536	0,039		
Sol MF Myo-I			-0,514	0,050		
Sol DL Cr					-0,554	0,050

*Spearman bağntı analizi

Tanı gruplarına göre hastalığın başlangıç yaşı ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağntı analizinde bipolar gruptakilerin hastalıklarının başlangıç yaşları ile Sol MF NAA/Cr arasında orta negatif, Sol MF Glx arasında ise yüksek pozitif ilişki

saptandı. Şizoaffektif gruptakilerin hastalıklarının başlangıç yaşları ile Sol MF Cho, Sol MF Myo-I orta negatif ilişki saptandı. Şizofrenik gruptakilerin hastalıklarının başlangıç yaşları ile Sol DL Cr arasında orta negatif ilişki saptandı (**Tablo -9**).

Tanı gruplarına göre, hastalık süresi ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizinde, bipolar gruptakilerin hastalık süreleri ile Sağ DL NAA, Sağ MF Cho, Sol DL Cho, Sol DL Cr, Sol DL NAA, Sol DL Cr+Cho arasında orta pozitif, Sağ MF NAA/Cr+Cho arasında orta negatif, Sol MF Glx arasında ise yüksek negatif ilişki saptandı. Şizoaffektif gruptakilerin hastalık süreleri ile MRS metabolit düzeyleri arasında bağıntı saptanmadı. Şizofrenik gruptakilerin hastalık süreleri ile Sol MF Myo-I arasında orta negatif, Sağ MF Glx arasında ise çok yüksek negatif ilişki saptandı (**Tablo -10**).

Tablo - 10: Tanı Gruplarında Hastalık Süresi ile MRS Metabolit Düzeyleri

Arasındaki Bağıntı Analizi

MRS metabolitleri	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
Sağ DL NAA	0,593	0,020				
Sol DL NAA	0,690	0,004				
Sağ MF NAA/Cr+Cho	-0,524	0,045				
Sağ MF Cho	0,605	0,017				
Sol MF Glx	-0,755	0,031				
Sol DL Cho	0,524	0,045				
Sol DL Cr	0,543	0,037				
Sağ MF Glx					-1,000	0,000
Sol MF Myo-I					-0,514	0,050

*Spearman bağıntı analizi

Tablo -11: Tanı Gruplarında Atak Sayısı ile MRS Metabolit Düzeyleri

Arasındaki Bağıntı Analizi

MRS metabolitleri	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
Sağ MF NAA/Cho	-0,525	0,044				
Sol MF Glx	-0,764	0,027				
Sağ MF NAA/Cr+Cho	-0,525	0,044				
Sağ DL NAA/Cr			-0,745	0,001		
Sol DL NAA/Cho			-0,554	0,032		
Sağ DL NAA/Cr+Cho			-0,876	0,000		

*Spearman bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre atak sayısı ile MRS metabolit düzeyleri arasındaki bağıntı analizinde bipolar gruptaki hastaların atak sayısı ile Sağ MF Cho/NAA arasında orta pozitif, Sağ MF NAA/Cho, Sağ MF NAA/Cr+Cho arasında orta negatif, Sol MF Glx arasında ise yüksek negatif ilişki saptandı. Şizoaffektif gruptaki hastaların atak sayısı ile Sol DL NAA/Cho arasında orta negatif, Sol DL Cho/Cr arasında orta pozitif, Sağ DL NAA/Cr, Sağ DL NAA/Cr+Cho arasında yüksek negatif, Sağ DL Cr/NAA arasında ise yüksek pozitif ilişki saptandı. Şizofreni grubunda ise anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo -11**).

Tanı gruplarına göre hastaneye yatış sayısı ile MRS metabolit düzeyleri bağıntı analizinde, bipolar gruptaki hastaların hastaneye yatış sayısı ile Sol DL NAA/Cho arasında orta pozitif, Sol DL Cho/NAA, Sol DL Cho/Cr, Sol DL Cho arasında ise orta negatif ilişki saptandı. Şizoaffektif gruptaki hastaların hastaneye yatış sayısı ile Sol DL NAA, Sağ MF NAA, Sol MF Cho, Sol MF NAA, Sol MF NAA/Cr, Sol MF Myo-I, Sol DL NAA, Sol DL Cr+Cho, Sol DL NAA/Cho arasında orta negatif, Sol MF Cr/NAA, Sol DL Cho/NAA, Sol DL Cr arasında ise yüksek negatif ilişki saptandı. Şizofrenik gruptaki hastaların hastaneye yatış sayısı ile Sağ DL NAA arasında orta pozitif ilişki saptandı (**Tablo - 12**).

Tablo -12: Tanı Gruplarında Hastaneye Yatış Sayısı ile MRS Metabolit Düzeyleri Arasındaki Bağıntı Analizi

MRS metabolitleri	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
Sol DL NAA/Cho	0,633	0,015				
Sol DL Cho/Cr	-0,644	0,010				
Sol DL Cho	-0,545	0,036				
Sağ DL NAA			-0,694	0,004	0,542	0,037
Sağ MF NAA			-0,597	0,019		
Sol MF NAA			-0,693	0,004		
Sol MF NAA/Cr			-0,568	0,027		
Sol MF Cho			-0,691	0,004		
Sol MF Myo-I			-0,667	0,007		
Sol DL NAA			-0,672	0,006		
Sol DL NAA/Cho			-0,507	0,054		
Sol DL Cr			-0,717	0,009		

*Spearman bağıntı analizi

Tüm Gruplarda Demografik Verilerle Bilişsel Testler Arasındaki Bağıntı Analizi

Tüm gruplarda yaş ile bilişsel testler arasındaki bağıntı analizinde WKET perseveratif tepki sayısı, WKET perseveratif hata sayısı, WKET perseveratif olmayan hata sayısı ile yaş arasında zayıf pozitif bağıntı , WKET kavramsal düzey tepki yüzdesi, Bender-Gestalt kopya standart (std.) puanı ile zayıf negatif korelasyon saptandı (**Tablo - 13**).

Tablo - 13: Tüm Gruplarda Yaş ile Bilişsel Testler Arasındaki Bağıntı Analizi

Bilişsel testler	r	p
WKET perseveratif tepki sayısı	0,322	0,014
WKET perseveratif hata sayısı	0,278	0,038
WKET perseveratif olmayan sayısı	0,278	0,038
WKET kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0,314	0,019
BG kopya std. puanı	-0,305	0,025

*Spearman bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre demografik veriler ile bilişsel test puanlarının bağıntı analizi

Tablo - 14: Tanı Gruplarında Yaş ile Bilişsel Testlerin Bağıntı Analizi

Bilişsel testler	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
	r	p	r	p	r	p
WKET Toplam yanlış	0,612	0,026				
WKET Toplam doğru	-0,570	0,042				
WKET Tamamlanan kategori	-0,698	0,005				
WKET Perseveratif tepki sayısı	0,680	0,007				
WKET Perseveratif Hata sayısı	0,596	0,032				
WKET Kavramsal düzey tepki sayısı	-0,640	0,014				
WKET Kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0,631	0,021				
BGT Kopya Standart Puanı			-0,651	0,016		
Stroop Düzeltme Puanı					-0,617	0,019

*Spearman bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre, yaş ile bilişsel test puanlarının bağıntı analizinde bipolar gruptaki hastaların yaşları ile WKET’de toplam yanlış, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, perseveratif hata yüzdesi arasında orta pozitif, toplam doğru, tamamlanan kategori, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi arasında orta negatif, ilk kategorideki deneme sayısı arasında ise yüksek negatif bağıntı saptandı. Şizoaffektif gruptaki hastaların yaşları ile Bender-Gestalt kopya std. puanı arasında orta negatif bağıntı saptandı.

Şizofreni grubundaki hastaların yaşları ile stroop düzeltme puanı arasında orta negatif bağıntı saptandı (**Tablo - 14**)

Tanı gruplarına göre hastalığın başlangıç yaşı ve atak sayısı ile bilişsel test puanlarının arasındaki bağıntı analizinde bağıntı saptanmadı.

Tanı gruplarına göre hastalık süresi ile bilişsel test puanlarının bağıntı analizinde bipolar ve şizofreni grubunda anlamlı bir bağıntı saptanmadı. Şizoaffektif gruptakilerin hastalık süreleri ile Bender-Gestalt hatırlatma std. puanı arasında orta negatif ilişki saptandı (r:-0,575; p:0,040).

Tanı gruplarına göre hastaneye yatış sayısı ile bilişsel test puanlarının bağıntı analizinde, bipolar ve şizofreni grubunda anlamlı bir ilişki saptanmadı. Şizoaffektif gruptaki hastaların hastaneye yatış sayısı ile bilişsel test puanlarının bağıntı analizinde, WKET İlk kategorideki deneme sayısı arasında orta pozitif ilişki saptandı (r: 0,572; p: 0,033).

Tanı gruplarına göre bilişsel test puanlarının MRS metabolitlerinin düzeyi ile bağıntı analizi

Tablo -15: Tanı Gruplarına Göre Stroop Testi ile MRS Metabolitlerinin

Bağıntı Analizi

Stroop testi	MRS	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
		r	p	r	p	r	p
Süre farkı	Sol MF Glx	0,786	0,021				
Yanlış puanı	Sağ DL Cr+Cho	0,620	0,018				
Düzeltilme puanı	Sağ DL NAA/Cr			0,569	0,034		
Düzeltilme puanı	Sağ DL Cr			-0,736	0,010		
Yanlış puanı	Sağ DL NAA/Cho			-0,579	0,030	-0,544	0,044
Yanlış puanı	Sağ MF Cr			0,674	0,023		
Yanlış puanı	Sol DL NAA/Cr			-0,536	0,048		
Süre farkı	Sağ MF Cho					0,653	0,011
Süre farkı	Sağ MF Cr+Cho					0,581	0,047
Süre farkı	Sol DL Myo-I					0,539	0,047
Yanlış puanı	Sol MF NAA/Cho					-0,614	0,019
Yanlış puanı	Sol MF NAA					-0,547	0,043
Yanlış puanı	Sağ DL NAA/Cho					-0,544	0,044

*Spearman bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre Stroop testi ile MRS metabolitlerinin bağıntı analizinde bipolar grupta süre farkıyla Sol MF Glx arasında yüksek pozitif, yanlış puanı ile Sağ DL Cr+Cho arasında ise orta pozitif bağıntı saptandı. Şizoaffektif grupta düzeltme puanıyla Sağ DL NAA/Cr arasında orta pozitif, Sağ DL Cr arasında yüksek negatif, yanlış puanıyla Sağ DL NAA/Cho ve Sol DL NAA/Cr arasında orta negatif, Sağ MF Cr arasında ise orta pozitif bağıntı saptandı. Şizofreni grubunda yanlış puanıyla Sağ DL NAA/Cho, Sol MF NAA/Cho, Sol MF NAA, Sağ DL NAA/Cho arasında orta negatif, süre farkıyla Sağ MF Cho, Sağ MF Cr+Cho, Sol DL Myo-I arasında ise orta pozitif bağıntı saptandı (**Tablo -15**).

Tablo - 16: Tanı Gruplarına Göre WKET ile MRS Metabolitleri Arasındaki Bağıntı Analizi

WKET	MRS	Bipolar		Şizoaffektif		Şizofreni	
		r	p	r	p	r	p
Toplam doğru sayısı	Sol MF NAA/Cho	0,611	0,027				
Tamamlanan kategori sayısı	Sol DL NAA/Cho	0,585	0,028				
Tamamlanan kategori sayısı	Sağ MF Glx					-1,000	0,000
Perseveratif tepki sayısı	SolDL NAA/Cr+Cho	-0,803	0,001				
Perseveratif hata yüzdesi	Sol DL Glx	0,775	0,041	0,762	0,028		
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	Sağ MF Glx	-0,775	0,041			-1,000	0,000
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	Sol DL Glx					-1,000	0,000
İlk kategorideki deneme sayısı	Sağ MF Glx			0,890	0,001		
İlk kategorideki deneme sayısı	Sağ MF NAA	-0,670	0,012				
İlk kategorideki deneme sayısı	Sol MF NAA/Cr					-0,633	0,015

*Spearman bağıntı analizi

Tanı gruplarına göre, WKET ile MRS metabolitlerinin bağıntı analizinde bipolar grupta toplam doğru sayısı ile Sol MF NAA/Cho arasında orta pozitif, tamamlanan kategori sayısı ile Sol DL NAA/Cho arasında orta pozitif, perseveratif tepki sayısı ile Sol DL NAA/Cr+Cho arasında yüksek negatif, perseveratif hata yüzdesi ile Sol DL Glx arasında yüksek pozitif, kavramsal düzey tepki yüzdesi ile Sağ MF Glx arasında yüksek negatif, ilk kategorideki deneme sayısı ile Sağ MF NAA arasında orta negatif bağıntı saptandı. Şizoaffektif grupta perseveratif hata yüzdesi ile Sol DL Glx arasında yüksek pozitif, ilk kategorideki deneme sayısı ile Sağ MF Glx arasında yüksek pozitif bağıntı saptandı. Şizofreni grubunda

tamamlanan kategori sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi ile Sağ MF Glx arasında çok yüksek negatif, kavramsal düzey tepki yüzdesi ile Sol DL Glx arasında çok yüksek negatif, ilk kategorideki deneme sayısı ile Sol MF NAA/Cr arasında ise orta negatif bağıntı saptandı (**Tablo -16**).

Tanı gruplarına göre K-BIT'in sözel IQ alt puanıyla MRS metabolitlerinin bağıntı analizinde, bipolar grupta Sağ MF glx ile yüksek negatif, Sol DL NAA/cr ile yüksek pozitif, Sol MF cr+ch ile orta negatif, Sol MF ch ve Sol MF cr ile orta pozitif korelasyon izlendi. Şizoaffektif grupta Sol MF cr+ch ile çok yüksek pozitif bağıntı saptandı. Şizofreni grubunda sözel IQ alt puanı ile Sağ MF glx arasında ise çok yüksek negatif bağıntı saptandı.

Tanı gruplarına göre K-BIT'in toplam IQ puanı ile MRS metabolitlerinin bağıntı analizinde bipolar grupta toplam IQ puanı ile Sağ MF NAA/cr, Sol MF NAA/ch arasında orta pozitif, Sol DL cr, Sol DL cr+ch arasında yüksek negatif, Sol MF ch arasında orta negatif bağıntı saptandı. Şizoaffektif grupta toplam IQ puanı ile Sol MF ch arasında yüksek pozitif, Sol MF cr arasında orta pozitif bağıntı saptandı. Şizofreni grubunda toplam IQ puanı ile Sağ MF glx arasında çok yüksek negatif, Sol DL myo, Sol DL cr+ch, Sol MF ch arasında yüksek negatif, Sağ MF ch arasında orta negatif, Sol MF NAA/ch arasında ise orta pozitif bağıntı saptandı.

Tüm Gruplarda Bilişsel Testler ile MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi

Tablo -17: Tüm Gruplarda WKET Toplam Doğru Sayısı ile MRS Metabolit Değerleri Arasındaki Bağıntı Analizi

MRS	r	P*
Sol MF NAA/Cho	0,292	0,029
Sol DL NAA/Cho	0,279	0,039

*Spearman bağıntı analizi

Tüm gruplarda WKET toplam doğru sayısı ile MRS metabolit değerleri arasındaki bağıntı analizinde, Sol MF Cho/NAA ile zayıf negatif, Sol MF NAA/Cho,

Sol DL NAA/Cho ile ise zayıf pozitif bağıntı saptandı (**Tablo-17**). Diğer MRS metabolit değerleri ile WKET toplam doğru sayısı arasında yapılan bağıntı analizlerinde anlamlı sonuç saptanmadı.

Hasta gruplarından 16 kişi duygudurum dengeleyici (dd) ve atipik antipsikotik (Aap), 5 kişi Lityum (li) ve Aap, 2 kişi li, 1 kişi dd, 14 kişi Aap, 2 kişi dd,Aap ve antidepressan, 2 kişi tipik antipsikotik ve Aap, 3 kişi de iki dd ve Aap kullanmaktaydı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada şizoaffektif bozuklukla, bipolar bozukluk, şizofreni ve kontrol grubu, MRS metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından karşılaştırılmış, şizoaffektif bozukluğun, bipolar ve şizofreni spektrumu arasındaki yeri araştırılmıştır. Bu çalışmanın önemli bir özelliği ulaşabildiğimiz kadarıyla literatürde şizoaffektif grubu, MRS metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından araştıran ilk çalışma olmasıdır.

Tanı grupları sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde aile öyküsü pozitifliği dışında anlamlı bir farklılık olmadığı, bipolar ve şizoaffektif grupta ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü pozitifliğinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu diğer çalışmalarla da uyumludur. Diğer taraftan bipolar bozukluklu grupta evlilik oranları şizofreni ve şizoaffektif gruba göre anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuş olup, bu durum tarafımızdan daha iyi işlevsellikle ilişkilendirilmiştir (8,19).

Çalışmamızda şizofreni grubunun SANS ve BPRS değerleri, şizoaffektif gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum klinik olarak şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha hafif seyrettiği genel düşüncesiyle uyumaktadır (8,21). Şizoaffektif bozuklukla ilgili uzun süreli izlem çalışmalarına tanısız sorunlar nedeniyle çok fazla rastlanmamakla birlikte şizofreniden daha iyi bir gidişe sahip oldukları bilinmektedir (11). Aynı zamanda mesleki işlevsellik, sosyal işlevsellik ve otonomi açısından incelendiğinde de, yine şizoaffektif bozukluğu olan hastaların şizofreni hastalarından daha iyi, ama bipolar bozukluğu olan hastalardan daha kötü bir gidiş gösterdiği saptanmıştır (8,11).

Bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk ve şizofreninin patofizyolojisi ile ilgili bilgi edinmede in vivo beyin görüntüleme yöntemleri potansiyel olarak çok önemlidir. İyonize radyasyon içermeyen ve beyin nörokimyasındaki değişiklikleri analiz etmenin girişimsel olmayan (non-invasive) bir yolu olan manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) bu alanda ayrı bir yeri vardır (53). Bulgular tanıs olmasa da, bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen amigdala, talamusun mediodorsal çekirdeği ve medial ve ventrolateral prefrontal korteksi içeren limbik-talamik-kortikal devre ve limbik-striatal-pallidaltalamik devreleri içeren anatomik yapılarda anormallik olduğunu göstermekte ve bu patofizyoloji modellerini desteklemektedir. DLPMK, singulat korteks, bazal ganglionlar, anterior singulat, talamus ve hipokampus değişiklikliklerin gözlendiği anahtar bölgelerdir (69).

Şizofrenide en çok çalışılan bölge prefrontal kortekstir. Anterior singulat korteks limbik yapılarla güçlü resiprokal bağlantıları olan bir allokortikal bölgedir ve frontal kontrol sisteminin önemli bir katılımcısı olduğu düşünülmektedir. Temporal bölgeyle ilgili MR çalışmalarındaki farklı bulgular araştırmacıları temporal bölge ile ilgili MRS çalışmalarına yönlendirmiştir. Talamusun prefrontal bölge, ventral tegmental alan, hipokampus ve bazolateral amigdala ve nukleus akkumbensle nörotransmitterler aracılığıyla ilişkileri olması nedeniyle, şizofrenide bu bölgenin de etkilenmesi beklenir. Bazal gangliyonlar, serebellum, oksipital korteks, parietal beyaz madde ve pons ile ilgili MRS çalışmaları bulunmaktadır (70). Çalışmamızda bilateral dorsolateral prefrontal korteks ve bilateral medial frontal bölgedeki MRS metabolitleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

N-Asetil Aspartat (NAA) erişkin nöronlarda bulunan, fakat glial hücreler, beyin omurilik sıvısı ya da kanda bulunmayan; nöronal bütünlük, canlılık ve/veya işlev için işaret (marker) olarak kabul edilen bir bileşiktir. Bir mol NAA oluşumu için beyinde 40 mol glukoz veya eşdeğerinin oksitlenmesi gereklidir. Buna bağlı olarak frontal bölgede NAA azalması glukoz tüketiminin yeterince olmadığını yani hipofrontaliteyi göstermektedir. Matürasyonunu tamamlamış beyinde en fazla nöronlarda bulunan N-Asetil Aspartat (NAA)'nın sentezi mitokondride, adenzin dinükleotid fosfata (ADP) bağımlı olarak gerçekleşir. Kronik şizofreni hastalarının Pre frontal korteks

nörokimyasal görüntülemelerinde NAA'da anlamlı azalma saptanmıştır (71). Proton MRS (1H-MRS)' de NAA düzeyleri nöronal bütünlüğün ve canlılığın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle NAA değişikliklerinin nöronal patolojiden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. NAA'daki azalmanın ne hastalığın süresiyle ilişkili olduğu ne de hastalıkların değişik evreleri arasında farklılık gösterdiği sanılmamaktadır (72).

Erişkin ötimik bipolar hastalarda dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) kontrollere göre NAA düzeyleri azalmış bulunmuştur (73). Benzer şekilde şizofrenik hastalarda da kontrollere göre DLPFK 'de anlamlı düzeyde NAA düşüklüğü bildirilmiştir (74). Çalışmamızda sağ ve sol dorsolateral prefrontal NAA, tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu bulgu diğer pek çok çalışmayla uyumludur ve hastalığın varlığında beyindeki nöronal bütünlüğün bozulmasıyla ilişkilidir (71,73,75). Şizoaffektif grupta NAA düzeyleri bipolar grup ile benzer şekilde şizofrenik gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı. Bu bulgumuz ilginç olup, diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu farklılık yaş, hastalık süresi, atak sayısı, hastalığın başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı gibi parametrelerle ortaya konulabilir.

Yaş ve hastalık süresi ile NAA seviyesinin ilişkisini inceleyen çalışmalar artan yaşla ve hastalık süresiyle NAA seviyelerindeki düşüklüğün ilişkili olduğunu göstermiştir (76). Şizofrenide hipokampal NAA/Cr oranı ile hastalığın başlama yaşı arasında anlamlı zıt ilişki saptanmış ve geç başlama yaşının nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Hem şizofreni hem de sağlıklı bireylerde yaş ile talamik NAA/Cr oranı arasında negatif bağıntı bulunmuş ve NAA/Cr oranının talamik yaşlanmanın belirteci olabileceği yorumu yapılmıştır (48). Ancak, bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bizim çalışmamızda bipolar grupta yaş faktörü, DLPFK'deki NAA düzeyi ile negatif bağıntı gösterirken, şizoaffektif grupta ve şizofreni grubunda anlamlı bağıntı göstermemiştir. Medial frontal bölgedeki NAA düzeyi ise, şizofrenik grupta yaş ile negatif bağıntı gösterirken, şizoaffektif ve bipolar grupta atak sayısı ile negatif bağıntı göstermekteydi. Sadece bipolar grupta ise medial frontal bölgedeki NAA düzeyi hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile negatif korele bulundu. Bu farklı

bulguların birtakım yorumlara gidebilmek zordur. Ancak, bu bulgular diğer çalışmalardan farklı olarak bipolar ve şizoafektif grupta NAA düzeylerinin şizofreni grubundan daha düşük olmasını açıklayamamakla birlikte önemlidir. Burada dikkati çeken şizoafektif hastaların medial ve dorsolateral alanlardaki NAA düzeyleri bakımından bipolar hastalara olan yakınlığıdır. Bu olasılıkla bizim grubumuzu oluşturan şizoafektif hastaların bipolar hastalarla benzer şekilde ataklara sahip olmaları ve ataklarındaki afektif paternin ağırlığıyla ilişkili olabilir. Çünkü bizim hasta gruplarımız arasında yaş ve hastalık süreleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Kolin (Cho) piki fosforilkolin ve gliserofosforilkolin toplamından oluşan bir bileşiktir. Kolin piki myelinizasyon, hücre yoğunluğu, proliferasyonu ve membrandaki işlevler hakkında bilgi verir. Monkul ve arkadaşlarının gözden geçirme yazısında bahsedilen Hamakawa ve arkadaşları depresif bipolar hastalarda bazal ganglionlarda hücre zarı fosfolipid metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak Cho artışı olduğunu bildirmişler ve bunun da duruma bağlı (*state-dependent*) bir biçimde depresif belirtilerle ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (29). İlaç kullanmayan ötimik bipolar çocuklarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada frontal lop ve bazal gangliyalarda Cho kontrol grubuyla benzer çıkmıştır (77). Ötimik bipolar hastalarla yapılan diğer bir çalışmada orbitofrontal bölge ve hipokampusta Cho düzeyi kontrole göre anlamlı düşük çıkmıştır (78).

Başoğlu ve arkadaşlarının kronik şizofreni ve ilk psikotik atak hastalarıyla yaptığı çalışmada, ilk atak hastalarında sağ temporal Cho düzeyi yüksek bulunmuştur (79). Hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında sol kaudat çekirdek Cho düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (80). Bertolino ve arkadaşları remisyonda şizofreni hastalarının oksipital korteks ve sentrum semiovale Cho düzeylerinde kontrole göre anlamlı farklılık saptamamışlardır (74). Buckley ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptıkları bir başka çalışmada temporal lop Cho düzeylerinde kontrole göre farklılık saptanmamıştır (81). Çalışmamızda sağ ve sol DLPFK, sağ medial frontal kolin düzeyi bipolar ve şizoafektif grupta hem şizofreni hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Sol medial frontal kolin ise tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düzeyde düşüktü. Bipolar ve şizoafektif hastaların kolin düzeylerinin şizofren hastalardan düşük olması diğer

çalışmalarla uyumlu ve beklenen bir bulgudur. Kontrollerden düşük olması ise, bu hastaların duygudurum düzenleyici ve /veya antipsikotik kullanmalarına bağlı olabilir. İlaçsız hastalarda, bu bölgedeki serbest kolin düzeylerini ölçmek üzere geliştirilmiş tekniklerle yapılacak MRS çalışmaları bu bulguların bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk patofizyolojisi ile ilişkisini aydınlatılabilir.

Kreatin (Cr) ve fosfokreatinden oluşan total kreatin, enerji metabolizmasında belirleyicidir. Gri maddede beyaz cevherden daha fazla bulunur. MRS'de kreatin piki genellikle istikrarlı kaldığından referans değer olarak alınır. Ötimik bipolar hastalarda yapılan bir çalışmada sol frontal Cr'nin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düştüğü gösterilmiştir (82). Deicken ve arkadaşları, yine ötimik bipolar hastalarda yaptıkları bir çalışmada talamus Cr'nin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde arttığını bildirmişlerdir (83). Deicken ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada da ötimik bipolar hastaların hipokampus Cr düzeylerinde de anlamlı düşüklük saptanmıştır (84). Ötimik BP-I ve BP-II hastalarıyla yapılan çalışmada sol DLPFK' de anlamlı Cr değişikliği saptanmamıştır (85). Manik atakta bipolar hastalar ve akut şizofren hastaların anterior singulat korteksinde, şizofrenik hastalarda Cr düşüklüğü anlamlı iken manik bipolar hastalarda kontrollere göre fark saptanmamıştır (86). Şizofreni hastalarıyla yapılan bir çalışmada hipokampusta kontrole göre NAA düzeyinde düşme gözlenirken Cho ve Cr düzeyinde farklılık saptanmamıştır (87). Çalışmamızda sağ DL Cr düzeyi ve sol-sağ MF Cr düzeyi, bipolar ve şizoaffektif grupta kontrole göre, sol DL Cr düzeyi de tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu bulgu birçok çalışmayla uyumlu ve beklenen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (82,84). Cr düşüklüğü hasta grubumuzun ötimik durumda olmasıyla açıklanabilir.

DLPFK NAA/Cr oranının ötimik bipolar çocuklarda ve daha önce hiç ilaç tedavisi almamış bipolar ergenlerde ve şizofreniklerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (88,89). Bipolar hastaların çocuklarının normal kontrollerle karşılaştırıldıkları bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan çocukların normal kontrollerden daha düşük DLPFK NAA düzeylerine sahip oldukları, olası prodromal bipolar bozukluk belirtileri bulunan çocukların ise sağlıklı kontrol grubuna benzer NAA/Cr oranlarına sahip oldukları gözlenmiştir (90). Bu

gözlemler NAA/Cr oranı değişikliklerinin durumsal bir bulgu olduğunu ve DLPFK NAA düşüşünün bipolar bozukluğun gelişmesinden sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir. Çalışmamızda DLPFK NAA/Cr oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Myo-inozitol (Myo-I) sinyali çoğunlukla Myo-inozitol olmakla beraber glisin ve inozitol-1-fosfattan da katkılar içerir. Myo-inozitol, hem bir ozmolit hem de fosfoinozidit döngüsünde bir substrat olarak, önemli işlevleri olan bir şekerdir. Lityum terapötik düzeylerde inozitol mono- ve polifosfatları Myo-inozitole geri döndüren inozitol monofosfat ve polifosfat-1-fosfatı inhibe eder. Berridge ve Irvin'in "inozitol azalma teorisi" lityumun terapötik etkilerinin myo-inositolü azaltmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Sodyum valproatın da sıçan beyinde Myo-I konsantrasyonunu azalttığı ve inozitol monofosfatların konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (91).

Moore ve arkadaşları depresif bipolar hastalarda 5-7 günlük lityum tedavisi sonrası sağ frontal lobda Myo-I azalması saptamışlardır ve bu azalma bir aylık tedavi boyunca devam etmiştir. Buna rağmen, hastaların klinik durumlarında bu süre boyunca herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, lityumun klinik etkilerinden sadece Myo-I azalmasının sorumlu olmadığı, Myo-I'deki bu azalmanın protein kinaz C (PKC) sinyalizasyonu ve majör PKC substratı olan mristollenmiş alaninden-zengin C-kinazın gen ekspresyonunda ikincil değişimlere yol açarak etki gösterdiği varsayımını desteklemektedir (92). Bu gözlemleri destekleyen ikinci bir araştırma, Davanzo ve arkadaşlarının erken-başlangıçlı bipolar çocuk ve ergenlerde yedi günlük lityum tedavisi sonrası anterior singulat Myo-I/Cr oranında anlamlı bir düşüş saptadıkları çalışmadır (93). Bu bulgular, Monkul ve arkadaşlarının gözden geçirme yazısında söz edilen lityuma bağlı hücre koruyucu protein bcl-2 ve NAA artışı ile uyumludur (29). Diğer taraftan Yıldız ve Tunca'nın gözden geçirme yazısında belirtilen Berridge ve Irvin'in "inozitol azalma teorisi" ne göre lityum, inositol monofosfat enzimini inhibe ederek inositolun fosfoinositid siklusundaki dönüşümlü kullanımını bozar, inositolün ve ona bağlı olarak da fosfoinositidlerin ve ikincil habercilerin eksikliğine yol açar (94). Çalışmamızda Sol MF Myo-I değeri, şizoaffektif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde

düşüktü, şizofreni ve bipolar grupta ise anlamlı farklılık yoktu. Bu durum, Myo-I azalmasının sadece lityumun klinik etkilerinden sorumlu olmadığı şeklinde özetlenen Moore ve Galloway'ın görüşleriyle uyumludur (95). Çalışmamızda lityum kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında Sağ MF Myo-inositol değeri Li kullanan hastalarda anlamlı ölçüde düşük çıktı. Bu bulgumuz da "inozitol azalma teorisi" ile uyumluydu (94). İleriki çalışmalarda bu konunun ele alınması ve lityum-inositol ilişkisinin tekrar değerlendirilmesi ilaç çalışmaları ve etkinlik açısından önemli olabilir.

Bazı anti-glutamaterjik ve GABAerjik ajanların bipolar bozukluğun tedavisinde yararlı olmaları nedeniyle glutamin, glutamat ve GABA son dönemde dikkat çekmeye başlamıştır. Glutamat beyinde birincil uyarıcı ve GABA birincil inhibitör amino asit nörotransmitterlerdir. Glutamat, hücre içine Ca^{++} girişi, nöronal toksisite ve öğrenme ile ilgili işlemlerde görev alır. MRS araştırma yazılarının çoğunda Glx olarak adlandırılan bölge glutamat ve glutamine karşılık gelir. Sodyum valproat ve lityumun, glutamat geri alınımını artırdıkları bildirilmiştir (29). Castillo ve arkadaşları depresif bipolar çocuklarda bazal ganglionlar ve frontal lobda Glx/Cr oranı artışı bildirmişlerdir. Manik dönemdeki bipolar çocuk hastalarla frontal ve temporal kortekste kontrol grubuna göre artmış Glx saptanmıştır (77). Glutamaterjik anormallikler, bipolar hastalarda gözlenen özgül beyin bölgelerindeki zarardan sorumlu nörotoksisite ile ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Ötimik bipolar hastalarla yapılan diğer bir çalışmada orbitofrontal bölge ve hipokampusta kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış Glx saptanmıştır (78). Şizofrenide in vivo glutamat ölçümleri oldukça azdır. Üç teslidan büyük MR cihazlarında sinyal gürültü oranı artar ve böylece daha küçük alanlardan metabolit ölçümü olanaklı hale gelir. Théberge ve arkadaşları çalışmalarında şizofrenide glutamat modeli üzerinde durmuş, hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarının sol antero singulat korteksinde kontrole grubuna göre artmış Glx saptamışlardır (96). Dört teslalık MR kullanılarak yüksek glutamin saptanmasının, şizofrenide artmış glutamerjik aktiviteyi gösterdiği yorumu yapılmıştır. Bu çalışmada fizyolojik olarak aktif glutamatın glutaminden üretildiği öne sürülmüştür. Glutamat astrositler tarafında alınır ve glutamine dönüştürülerek presinaptik nörona taşınır ve burada tekrar glutamata çevrilir. Bu nedenle yüksek

glutaminin, düşük glutamerjik aktiviteyi de göstermesi mümkündür. Klasik tedavi alırken 8 haftalık olanzapin tedavisine geçilen 17 şizofren kişide yapılan bir başka çalışmada, olanzapin tedavisini takiben serum glutamat düzeylerinde anlamlı artma bulunmuştur (70). Tibbo ve arkadaşları ergen dönemde yüksek riskli sağlıklı bireyler ile düşük risk altındaki sağlıklı ergenleri karşılaştırmış, sağ medial frontal lobe Glx düzeyinde anlamlı yükseklik saptamıştır (97). Bulunan anlamlılık şizofrenide hem glutamat ile ilgili anormalliklerin hem de nörogelişimsel bozukluğun lehinde değerlendirilmiştir. Bartha ve arkadaşları hiç tedavi olmamış şizofreni ve kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada sol medial prefrontal korteksde anlamlı artmış Glx ve normal NAA düzeyi saptamışlardır (98). Kronik kısmi remisyonda, ilk atak şizofreni ve kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, kronik şizofrenlerin Glx düzeyi diğer gruplara göre anlamlı düşük saptanmıştır (99).

Çalışmamızda gruplar arasında glutamat değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken şizofreni grubunda, bipolar ve şizoaffektif gruba göre ölçülen glutamat değeri yüksekti. Bulgularımız, şizofrenlerde beklenen yüksek glutamat düzeyinin remisyon durumunda da devam ettiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızda 1.5 Tesla Manyetik rezonans cihazı kullanılmış olup, güvenilir sonuçlar için 3-4 Tesla gibi yüksek alan gücüne sahip MRS çalışmalarına gereksinim vardır. Diğer taraftan, şizofrenide artmış bulunan glutamerjik aktivitenin erken dönemde saptanması ile ileride nörogelişimsel açıdan erken tanı ve erken müdahale ile ilgili önemli gelişmelere yol açabileceği söylenebilir.

Bilişsel bozulmanın en yoğun çalışıldığı hastalık gruplarından birisi de şizofrenidir. Şizofrenide perseveratif yanıtlar, bilişsel geçişlerin yapılamaması ile ilgili olup, bunun dorsolateral prefrontal korteks işlevselliğinde bozulma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Şizofrenik hastalara kategoriler arası geçişler ile ilgili bilgi verilmesine karşın, normal bireylere kıyasla bir kategoriden diğerine geçişte zorlanmaktadırlar. WKET'in yapılışı ile ilgili bilgi verildikten sonra hastaların performansında düzelme olduğunu bildiren çalışmalar da vardır; burada bilgi veren uygulayıcı bireyin frontal lobu gibi görev yapmaktadır. İlginç olan, bir kez bilgi verdikten sonra yapılan uygulamalarda da, hasta tekrar eski bozuk performansını

göstermektedir. Bu da, şizofrenik hastaların WKET'de düzelmeyen bir bozuklukları olduğunu gösterir (100). Bizim bulgularımız da bununla uyumlu olup, şizofren grubumuzun WKET test performansında toplam doğru sayısı bipolar ve şizoaffektif gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Perseveratif tepki sayısı da anlamlı olmamakla birlikte şizofreni grubunda yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar şizofrenlerde bilişsel bozulmanın her durumda devam ettiğinin bir göstergesi olabilir.

Şizofrenik hastaların bazılarında görülen perseveratif yanıtta artışın, hastalığın şiddeti, yaş ve sözel zeka değerlendirmeleri ile ilgisi olmadığı görülmüştür. Hastalığın süresi (kroniklik) ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine hastaneye yatış sayısı ile de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark bulunmuştur. Dolayısı ile gözlenen WKET'deki bozulmanın kronikliğe ikincil bir genel performans bozukluğu olup olmadığı tartışmalıdır (100). Çalışmamızda şizofreni grubunda hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ile bilişsel testler arasında bağıntı saptanmamıştır. Ancak şizoaffektif bozukluk grubundaki hastaların, hastalık süreleri arttıkça Bender Gestald hatırlatma puanları düşmektedir. Diğer taraftan aynı grupta, hastaneye yatış sayısı arttıkça WKET'deki ilk kategoride deneme sayısı artmaktadır. Bizim çalışmamızda, şizoaffektif grubun hastalık süreleri ve hastaneye yatış sayıları anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş olup, bu durum farklılığın nedenini oluşturabilir.

Bipolar bozuklukta (BP) da bazı bilişsel belirtilerin olabileceği uzun süredir bilinse de, Kraepelin'ci görüşünde etkisiyle BP'da bilişsel belirtilerin hastalık dönemlerine özgü, manik ve depresif belirtilere ya da motivasyonla ilgili etkenlere ikincil olduğu düşünülüyordu. Son yıllarda, BP'da iyilik (remisyon) döneminde de bilişsel bozukluğun sürdüğünü gösteren veriler hızla artmıştır (101,102). BP'un iyilik döneminde bilişsel bozukluk belirtilerinden birisi de yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlev bozukluğu kavramı altında, çalışan bellek (*working memory*), bilişsel esneklik (*cognitive flexibility*), interferansa karşı koyabilme, planlama gibi frontal lobun aktif katkısını gerektiren çeşitli bilişsel yetilerde bozukluklar bildirilmiştir. WKET bilişsel esneklik ve bir ölçüde çalışan bellek kapasitesini değerlendiren bir testtir. En sık bildirilen WKET puanları tamamlanan kategori sayısı ve perseverasyon sayısıdır. Stroop testi seçici dikkati değerlendiren

bir testtir ve bazı puanları, özellikle interferans puanı, frontal loblarla ilgili bir yeti olan baskın yanıtın bastırılma başarısını değerlendirir (103). Çalışmamızda tanı gruplarında stroop düzeltme puanı kontrol grubuna göre düşük bulunmakla birlikte şizofreni grubunda bipolara göre anlamlı ölçüde yüksekti.

Bipolar bozuklukta bilişsel işlevler ve nöroanatomik yapıların ilişkisini değerlendiren bir gözden geçirme yazısında çok sayıda hastalık dönemi yaşayan bipolar hastaların bilişsel bozukluk belirtilerinin daha şiddetli olduğunu gösteren bulguların olduğu ve ilk dönem mani hastalarına göre belirgin ventrikül genişlemesi gösterildiği belirtilmiştir. Bu bulgular, bipolar bozukluğun nörodejeneratif bir yönü olabileceğini ya da hastalık dönemlerinin nörotoksik özellikte olabileceğini akla getirmiştir. İlk hastalık dönemlerini yaşayan semptomatik bipolar hastalarında da belirgin bilişsel bozukluklar gözlemlendiği bilinmektedir. İlk dönem sonrası ötimik hastalarda da bilişsel bozukluklar saptanmıştır (104). Kolar ve arkadaşları, hastalık başlangıcı 5 yıldan kısa olan ve en fazla 2 hastalık dönemi olan bir grupta, kontrol grubuna göre, yürütücü işlevler ve dikkati sürdürmede çok belirgin bozulma bildirmişlerdir (105). Nehra ve arkadaşları ötimik bipolar hastalarda tek dönem ve çok dönem yaşayan gruplar arasında bir fark bulmamıştır. Birçok çalışma hastalık süresinin uzunluğunun, bipolar bozuklukta bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Yürütücü işlevler, psikomotor hız, çalışan bellek alanlarındaki performans düşüklüğü hastalık süresinin uzunluğu ile ilişkilidir (103).

Bizim bulgularımızda da atak sayısı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki bulunmamıştır. Olasılıkla bu durum örneklemimizin uzun süredir düzenli takip edilen ötimik hastalardan oluşmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca retrospektif olarak hastalık atak ve dönem öyküsü almanın metodolojik kısıtlılıkları vardır. Hastalardan ve izlem dosyalarından alınan öykülerde depresif dönemlerin manik dönemlere oranla gözardı edilmesi beklenebilir. Ancak, uzunlamasına çalışmalar olmadan bu konuda bir sonuca varmak olası gözükmemektedir.

Bipolar bozuklukta psikoz öyküsünün varlığı ile bilişsel işlevleri değerlendiren araştırmalar çelişkili sonuçlara ulaşmıştır. Bipolar bozuklukta psikotik bozukluk

öyküsü varlığı ile bilişsel bozukluk ilişkisini araştıran bir çalışmanın bulgularına göre, bellek bozukluğu ve WKET ile değerlendirilen bilişsel esneklik bozukluğu sadece psikotik dönemler yaşamış olan bipolar hastalarda saptanmıştır (107). Bir grup olarak şizofreni hastaları geniş bir aralıktaki nöropsikolojik ödevlerde, özellikle de uzun dönemli bellek, işlem belleği, dikkat ve yürütücü işlevselliği ölçen testlerde kötü performans gösterirler (108). Bipolar hastalar da daha silik olmakla birlikte benzer kusurlar gösterir: anlatımsal bellek ve yürütücü işlevsellik bipolar bozukluğun ötimik döneminde bile genellikle bozulmuştur (109). Bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerini karşılaştıran bir çalışmada soyutlama, algısal motor hızı ve vijilans şizofreni hastalarıyla karşılaştırıldığında üstün bulunmuştur. Bu çalışma, şizofreni ve bipolar bozukluk arasındaki nöropsikolojik örüntüleri karşılaştıran ve her iki bozuklukta, aynı boyutlarda, anlamlı derecede yeti kaybı olduğunu bildiren birkaç klinik çalışmadan biridir (110). Seidman ve arkadaşlarının çalışmasında kronik psikotik bipolar bozukluğu olan hastalar kronik şizofreni hastalarıyla karşılaştırılmış ve bipolar hastalarda şiddeti daha az olmakla birlikte genellikle benzer nitelikte yeti kaybı örüntüsü olduğu bildirilmiştir (111).

Çalışmamızda hasta gruplarının WKET testi toplam doğru sayısında, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulundu. Bipolar ve şizoaffektif grup arasında fark yokken, şizofreni grubunun toplam doğru sayısı diğer gruplara göre daha düşüktü. Stroop testinde de düzeltme puanında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı, şizofreni grubunun performansı en kötüydü. WKET’de tamamlanan kategori sayısı anlamlı olmamakla birlikte gruplar, kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Perseverasyon sayısı ise gruplarda kontrole göre yüksekken farklılık anlamlı değildi ve en kötü sonuç şizofrenlerde, en iyi sonuç ise bipolar gruptaydı. Şizoaffektif grup ise, klinik görünümüne benzer şekilde bipolarlarla şizofrenler arasındaki konumunu korumaktaydı. Tüm gruplarda yaş ile WKET’de perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan sayısı, WKET kavramsal düzey tepki yüzdesi arasında bağıntı saptanmıştır. Bu bulgu bugüne değin ortaya konan bilgilerimizle paralel olarak yaşlanmanın bilişsel bozulma üzerine etkisini desteklemektedir.

Az sayıda çalışma bipolar bozuklukta hastalık başlangıç yaşıyla bilişsel bulgular arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışma da sözel bellek bozukluğuyla erken başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak, genel olarak hastalık başlangıç yaşının, hastalık süresi gibi bilişsel bulgular üzerine etkisi olduğunu gösteren fazla kanıt yoktur (103). Bizim çalışmamızda da hastalık başlangıç yaşı ile bilişsel bozulma arasında ilişki saptanmamıştır.

Görüntüleme çalışmalarında en önemli bulgulardan birisi singulat korteks ve frontal lob gibi emosyonların bilişsel kontrolunda görev alan beyin bölgelerinde işlevsel ve olasılıkla ılımlı bir yapısal bozukluğun varlığıdır. Ancak işlevsel bozukluğun niteliği ile ilgili veriler bir ölçüde tutarsızdır. Manik dönemde, ventrolateral ve medial frontal korteks etkinliğinde azalma gözlenmektedir. Depresyondaysa veriler daha az olmakla birlikte aynı bölgelerin etkinliğinde bir artış gözlenmiştir. Ötimik dönemdeyse bulgular daha çelişkilidir. Bazı çalışmaların sonuçları, bipolar bozuklukta bilişle ilgili beyin bölgelerinde aktivasyon azalması, emosyonla ilgili beyin bölgelerindeyse aktivasyon artışı olduğu görüşünü desteklemektedir. Ama bu bulguların tersine, ötimide orbitofrontal hipoaktivasyon ve dorsolateral hiperaktivasyon olduğu da gösterilmiştir. Bu durum kullanılan testlerin zorluk derecelerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. İşlevsel bozukluğu olan beyin bölgeleri basit görevler sırasında normalden daha çok aktivite göstererek görevi başarıyor olabilir (103).

Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada NAA düzeyiyle, nöropsikolojik test performansı ve bilişsel fonksiyonların korele olduğu gösterilmiştir (112). Çalışmamızda sağ dorsolateral prefrontal bölge NAA/Cho oranlarında şizofreni ve şizoaffektif bozukluk grubunda Stroop testinin yanlış puan alt grubuyla negatif korele olduğu görüldü. NAA/Cho oranları azaldıkça yanlış sayısı artmakta ve bu durum şizofreni ile şizoaffektif bozuklukta beklenen şekilde benzer bulunmuş. Diğer taraftan şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampuslarındaki Glx konsantrasyonunun artmasıyla yürütücü işlevlerdeki performanslarının azaldığı gösterilmiştir (113).

Bizim bulgularımızda, sol dorsolateral prefrontal kortekste ve mediofrontal prefrontal kortekste NAA/Cho oranının artmasıyla bilişsel fonksiyonlardan WKET testinde başarılı performans izlenmiştir. Benzer şekilde bipolar hastalarda sol dorsolateral prefrontal kortekste de glutamat artışı WKET’ de perseveratif tepki sayısını arttırmıştır. Şizoaffektif bozuklukta da benzer şekilde sol dorsolateral prefrontal kortekste Glx arttıkça perseveratif hata yüzdeleri artmıştır. Şizofrenlerde ise sol dorsolateral prefrontal kortekste Glx arttıkça kavramsal düzey tepki yüzdesi azalmıştır. Diğer taraftan şizofrenlerde hem sağ hem de sol dorsolateral ve MF prefrontal kortekste GLx artışı WKET’de farklı fonksiyonlarda negatif bağımlı bulunmuştur. Burada WKET açısında tanı gruplarına göre ortaya çıkan farklılıklar çeşitlidir ve her üç hastalık grubunu ayırt etme konusundaki yordayıcılığı sınırlı kılmaktadır. Bipolar bozuklukta MRS bulgularıyla bilişsel fonksiyonların ilişkisini inceleyen bir çalışmaya literatürde ulaşamadık. Ancak şizofrenlerle yapılan çalışmalarda frontal lobda, anterior singulat kortekste ve hipokampusta NAA düzeylerinin azalmasıyla çalışan bellek ve WKET performansının bozulduğu saptanmıştır (112, 114, 115). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur. Şizofrenide yürütücü işlev bozukluğunun hastalığın temel bulgularından biri olduğu bilinmekte olup, yürütücü işlev bozukluklarının da dorsolateral prefrontal korteks işlev bozukluğunu yansıttığı düşünülmektedir (116).

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında; klinikte ara bir form olarak izlenen şizoaffektif bozukluğun görüntüleme bulgularına göre bipolar gruba, bilişsel fonksiyonlara göre ise şizofrenik gruba yakın olduğunu söyleyebiliriz. Diğer bir deyişle şizofreni ve duygudurum bozuklukları ile şizoaffektif bozukluk arasındaki ilişkide, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun aralıksız bir bütünün uç noktalarını oluşturduğu ve şizoaffektif bozukluğun da bu aralıksız bütünde aracı bir pozisyon aldığı ile ilgili görüşler olasıdır. Ancak daha geniş örneklerle uzunlamasına çalışmalara gereksinim kaçınılmazdır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada bipolar, şizoaffektif ve şizofreni hastaları, kontrol grubuyla medial frontal bölge ve dorsolateral prefrontal bölge MRS metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda sağ ve sol dorsolateral prefrontal NAA, tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken, NAA düzeyleri şizoaffektif grupta bipolar grup ile benzer bulunmuştur.

Bipolar grupta yaş faktörü, DLPFK'deki NAA düzeyi ile negatif bağıntı gösterirken, şizoaffektif grupta ve şizofreni grubunda anlamlı bağıntı göstermemiştir. Medial frontal bölgedeki NAA düzeyi ise, şizofrenik grupta yaş ile negatif bağıntı gösterirken, şizoaffektif ve bipolar grupta atak sayısı ile negatif bağıntı göstermiştir.

Sağ ve sol DLPFK, sağ medial frontal kolin düzeyi bipolar ve şizoaffektif grupta hem şizofreni hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Sol medial frontal kolin ise tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Sağ DLPFK Cr düzeyi ve sol-sağ medial frontal Cr düzeyi, bipolar ve şizoaffektif grupta kontrole göre, sol DLPFK Cr düzeyi de tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda DLPFK NAA/Cr oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda WKET’de, toplam doğru sayısında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Bipolar ve şizoaffektif grup arasında fark yokken, şizofreni grubunun toplam doğru sayısı daha düşük olduğu görülmüştür. Stroop testinde de düzeltme puanında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuş ve şizofreni grubunun performansı en kötü olarak saptanmıştır.

Sol dorsolateral ve medialfrontal prefrontal kortekste NAA/Cho oranının artmasıyla bilişsel fonksiyonlardan WKET’de başarılı performans izlenmiştir

Şizofrenlerde hem sağ hem de sol DLPFK ve medial frontal Glx artışı WKET’de farklı fonksiyonlarda negatif bağıntılı bulunmuştur.

Tüm gruplarda yaş ile bilişsel fonksiyonlar arasında bağıntı izlenmiştir.

Sağ dorsolateral prefrontal bölge NAA/Cho oranlarında şizofreni ve şizoaffektif bozukluk grubunda Stroop testinin yanlış puan alt grubuyla negatif korele olduğu görülmüştür.

Şizoaffektif bozukluk grubundaki hastaların, hastalık süreleri arttıkça Bender Gestald hatırlatma puanları düşmektedir.

ÖZET

Manyetik Rezonans Spektroskopi Ve Bilişsel İşlevler Açısından Şizoaffektif Bozukluğun Şizofreni Ve Bipolar Bozuklukla İlişkisi

Dr. Demet Kalaycı

Bu çalışmada şizoaffektif bozuklukla, bipolar bozukluk, şizofreni ve kontrol grubu, MRS metabolit değerleri ve bilişsel yetiler açısından karşılaştırılmış, şizoaffektif bozukluğun, bipolar ve şizofreni spektrumu arasındaki yeri araştırılmıştır.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, duygudurum bozukluğu ve psikoz polikliniğinden takip edilen DSM- IV tanı ölçütlerine göre ötimik bipolar I bozukluk tanısı konulan 15 hasta, kısmi veya tam remisyonda şizofreni tanısı konulan 15 hasta, kısmi ya da tam remisyonda şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 15 hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Katılımcılara Sosyodemografik veri formu, DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID- I); bipolar hastalara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği; Şizoaffektik hastalara Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia / SADS); şizofreni hastalarına Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) uygulandı. Hastalara ve kontrol grubuna bilateral dorsalateral prefrontal korteks (DLPFK) ve bilateral medial frontal korteks bölgelerinden 1H MRS (Magnetik Rezonans Spektroskopi) çekildi. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET),

Stroop Testi, Bender Gestalt Görsel Motor Algı Testi II (Bender Visual-Motor Gestalt Test, BGT-II), Kaufman Kısa Zekâ Testi (K-BIT) yapıldı.

Sağ ve sol dorsolateral prefrontal NAA, tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük ve şizoaffektif grupta NAA düzeyleri bipolar grup ile benzer bulundu. Sağ ve sol DLPFK, sağ medial frontal kolin düzeyi bipolar ve şizoaffektif grupta hem şizofreni hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, sol medial frontal kolin ise tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Sağ DLPFK kreatinin düzeyi ve sol-sağ medial frontal kreatinin düzeyi, bipolar ve şizoaffektif grupta kontrole göre, sol DLPFK kreatinin düzeyi de tüm gruplarda kontrole göre anlamlı düşük saptandı. Sol dorsolateral ve medialfrontal prefrontal kortekste NAA/Cho oranının artmasıyla bilişsel fonksiyonlardan WKET’de başarılı performans izlenmiştir.

Şizofrenlerde hem sağ hem de sol DLPFK ve medial frontal Glx artışı WKET’de farklı fonksiyonlarda negatif bağıntılı bulunmuştur. Tüm gruplarda yaş ile bilişsel fonksiyonlar arasında bağıntı izlendi.

Bu çalışmadan elde edilen bulgularla şizoaffektif grubun MR spektroskopik bulgularına göre bipolar gruba, bilişsel testlere göre ise şizofrenik gruba yakın olduğu izlenmiştir. Ayrıca beklendiği gibi spektroskopik değişikliklerle bilişsel fonksiyonlar da bağıntılı bulunmuştur.

SUMMARY

The relationship between Magnetic Resonance Spectroscopy and cognitive abilities of schizoaffective disorder among bipolar and schizophrenia spectrum

Dr. Demet Kalaycı

In this study, we compared schizoaffective disorder, bipolar disorder, schizophrenia and control groups according to MRS metabolite values and cognitive abilities, also we researched the position of schizoaffective disorder among bipolar and schizophrenia spectrum.

We performed the study with 15 patients who are diagnosed as euthymic bipolar I disorder, 15 patients who are diagnosed as schizophrenia in partial or total remission, 15 patients who are diagnosed as schizoaffective disorder in partial or total remission according to DSM IV diagnosis criteria and 15 healthy control subjects. All the individuals were followed in Pamukkale University School of Medicine Psychiatry Department emotional disorders and psychosis clinic for outpatients. Participants fulfilled sociodemographic data sheet, Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I); bipolar disordered patients fulfilled Hamilton Depression Rating Scale and Young Mania Rating Scale; schizoaffective patients fulfilled Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; schizophrenia patients fulfilled Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) and Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS). We performed 1H MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) of dorsolateral and medial prefrontal cortex bilaterally

in patient and control groups. We applied Wisconsin's Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, Bender Visual Motor Gestalt Test II (BGT-II) and Kaufman's Basic Intelligence Test (K-BIT).

Right and left dorsolateral prefrontal NAA were found significantly lower in all groups compared with the control group. NAA levels in schizoaffective group were found similar with those of bipolar group. Cholin levels of right and left dorsolateral prefrontal cortex and right medial frontal area were significantly lower in bipolar disorder and schizoaffective group compared with both schizophrenia and control groups. Besides this, cholin levels of left medial frontal area were significantly lower in all groups compared with the control group. Creatin levels of right dorsolateral prefrontal cortex and left-right medial frontal area were significantly lower in bipolar disorder and schizoaffective groups compared with the control group. Creatin levels of left dorsolateral prefrontal cortex were significantly lower in all groups compared with the control group. When NAA/Cho ratio in left dorsolateral and mediofrontal prefrontal cortex increased, successful performance was observed in WCST which is one of the cognitive functions. Both left and right dorsolateral prefrontal cortex and medial frontal Glx increase in schizophrenia group was found negatively correlated with different functions in WCST. Correlation among age and cognitive functions was observed in all groups.

With the findings that we obtained from this study, we observed that schizoaffective group was closer to bipolar disordered group according to MR Spectroscopy findings, and schizoaffective group was closer to schizophrenia group according to cognitive tests. Also, we found that spectroscopic changes were correlated with cognitive functions as expected.

KAYNAKLAR

1. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 755-764.
2. Cheniaux EJ, Fernandez L, Teles LL, Lessa MJ, Dias A, Duncan T et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106: 209-217.
3. Forrester A, Owens DG, Johnstone EC. Diagnostic stability in subjects with multiple admissions for psychotic illness. *Psychol Med* 2001; 31: 151-158.
4. Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: genetical clues to classification. *Am J Med Genet* 1995; 60: 7-11.
5. Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 47-63.
6. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no effective disorders. *Psychiatry Res* 2006; 143: 255-287.

7. Peralta V, Cuesta M. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach. *J Affect Disord* 2008; 108: 71-86.
8. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Editör: Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 205-210.
9. Marneos A. The schizoaffective phenomenon: the state of art. *Acta Psychiatrica Scand* 2003; 108: 29-33.
10. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 385-390.
11. Semiz ÜB. Şizoaffektif bozukluk. Editör: Ceylan E, Çetin M. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri – Şizofreni: Tedavi*. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005: 1299-1312.
12. Torrent C, Martínez-Aran A, Amann B, Daban C, Tabarés-Seisdedos R, González-Pinto A et al. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatrica Scand* 2007; 116: 453-460.
13. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A, Briand C, Nicole L, Lalonde P et al. Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn* 2005; 59: 292-295.
14. Szoke A, Meary A, Trandafir A, Bellivier F, Roy I, Schurhoff F et al. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 20-25.

15. Fiszdon JM, Richardson R, Greig T, Bell MD. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2007; 91: 117-121.
16. Corotto LV, Hafner JL, Curnutt RH. The use of a modified administrative procedure (MAP) for the Bender-Gestalt Test with schizophrenic patients and normals. *J Clin Psychol* 1981; 37: 824-827.
17. Getz GE, DelBello MP, Fleck DE, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Neuroanatomic characterization of schizoaffective disorder using MRI: a pilot study. *Schizophr Res* 2002; 55: 55-59.
18. Jones PB, Harvey I, Lewis SW, Toone BK, van Os J, Williams M et al. Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychosis: an epidemiological approach to analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 995-1011.
19. Isık E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası, 2003: 467-509.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington DC: APA Press, 1994.
21. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2004: 296-316.
22. Clark L, Goodwin GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 61-68.
23. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114-125.

24. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 442-475.

25. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 93-100.

26. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 227-234.

27. Culha AF, Ozdel O, Yuksel D, Karadag F, Kırac S, Kalkan ON, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 144-151.

28. Benabarre A, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Martin F, Lomena F, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 227-234.

29. Monkul ES, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 138-147.

30. Çetin M, Ceylan ME. Genel bilgiler. Editör: Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri – Şizofreni: Etyoloji Klinik. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005: 83-124.

31. Sadock BJ, Sadock VA. Klinik psikiyatri, Kaplan Sadock. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 355-451.

32. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 198-227.

33. Arihan AG. Şizofreni epidemiyolojisi. Şizofreni Dizisi 1998; 2: 64-74.
34. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1: 6-14.
35. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. Psychiatr Clin North Am 2005; 28: 613-633.
36. Karakaş S, Aydın H. Şizofrenide bilgi işleme bozuklukları. Şizofreni dizisi 1999; 2: 113-131.
37. Karakaş S. Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset, 2004.
38. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4: 46-53.
39. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin araştırılmasında multidisipliner yaklaşım: bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik psikiyatri 2000; 3: 215-227.
40. Hoff AL, Kremen WS. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? Curr Opin Psychiatry 2002; 15: 43-48.
41. Corotto LV, Hafner JL, Curnutt RH. The use of a modified administrative procedure (MAP) for the Bender-Gestalt Test with schizophrenic patients and normals. J Clin Psychol. 1981; 37: 824-827.

42. Del Vecchio S, Gargiulo PA. Visual and motor functions in schizophrenic patients, Article in Spanish, Acta Psiquiatr Psicol Am Lat. 1992; 38: 317-322.
43. Pearlson GD, Marsh L. Magnetic resonance imaging in psychiatry. Review Of Psychiatry 1993; 12: 347-381.
44. Üçok A. Şizofrenide beyin görüntüleme yöntemleri. Şizofreni Dizisi 1999; 3: 86-93.
45. Cleghorn JM, Zipursky RB, List SJ. Structural and functional brain imaging in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 1991; 16: 53-74.
46. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegel BV, Lohr J, et al. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia Am J Psychiatry 1997; 154: 682-684.
47. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Wiener M. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. Biol Psychiatry 1998; 43: 483-488.
48. Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Benali K, Courtheoux P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenia: investigation of the right and left hippocampus, thalamus, and prefrontal cortex. Schizophr Bull 2002; 28: 329-339.
49. Klunk WE, Keshavan M, Panhalingam K, Pettegrew JW. MRS: applications to neuropsychiatric research. Review of psychiatry 1993; 12: 383-420.
50. Kwock L. Localized MR spectroscopy: basic principles. Neuroimaging Clin N Am 1998; 8: 713-731.
51. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Bursa: Nobel & Güneş Basım, 2002.

52. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectorscopic imaging study. *Am J Neuroradiol* 2002; 22: 119- 127.
53. İncesu L. Proton MR spektroskopisi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 1998; 4: 305-311.
54. Castillo, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels of cerebral astrositomas. *American Journal of Neuroradiol* 2000; 21: 1645-1649.
55. Yaman A, Erden İ, Keyik B. Beyin tümörlerinin MR Spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanıs ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6: 275-282.
56. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
57. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
58. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107- 114.
59. Erkoç S, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenirliliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 20-24.
60. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006.

61. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. New York: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute, 1978.

62. Saka MC, Uluşahin A, Batur S. Duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi: Türkçe formu güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1998; 9: 265-268.

63. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. Şizofreni Dizisi 1999; 4: 132- 152.

64. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset, 2004.

65. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlik ve Geçerlik. Klinik Psikiyatri 1999; 2: 75-88.

66. Gary G Brannigan, Scott L Decker. The Bender-Gestalt II. American Journal of Orthopsychiatry 2006; 76: 10-12.

67. Somer O. Çocuklar için Gelişimsel Bender Gestalt Görsel Motor Algılama Testi Üzerine Bir Çalışma (İzmir Şehir Örnekleminde Norm, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması) (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi, 1988.

68. Kaufman AS, Kaufman NL. Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT 2). Minneapolis: Pearson Assessments, 1997.

69. Monkul ES, Özerdem A. Bipolar Bozuklukta Yapsal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Çalışmalar. Türk Psikiyatri Dergisi 2003; 14: 225-232.

70. Emül M, Geçici Ö, Haktanır A. Şizofrenide Açıklama Modelleri ve Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi Çalışmaları, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006; 16: 195-206.

71. Szulc A, Galińska B, Tarasów E, Kubas B, Dzienis W, Konarzewska B, et al. N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. Med Sci Monit. 2007; 1: 17-22.

72. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, et al. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. Schizophr Bull 1996; 22: 597-609.

73. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 47: 475-481.

74. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Duyn JH, Moonen CTW, Barnett AS, et al. A specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Am J Psychiatry 1996; 153: 1554–1563.

75. Deicken RF, Zhou L, Schuff N, Fein G, Weiner MW. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. Biol Psychiatry 1998; 43: 483–488.

76. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber FW, Soher B, Maudsley AA, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. Schizophr Res 2000; 41: 389-395.

77. Castillo M, Kwock L, Courvoisier H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. Am J Neuroradiol 2000; 21: 832-838.

78. Senaratne R, Milne AM, MacQueen GM, Hall G. Increased choline-containing compounds in the orbitofrontal cortex and hippocampus in euthymic patients with bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2009; 172: 205-209.

79. Başoğlu C, Çetin M, Öner Ö, Ebrinç S, Semiz Ü. İlaç Kullanmamış İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik Şizofreni Hastalarında Sağ Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17: 85-92.

80. Bustillo JR, Rowland LM, Lauriello J, Petropoulos H, Hammond R, Hart B et al. High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 130-139.

81. Buckley PF, Moore C, Long H, Larkin C, Thompson P, Mulvany F, et al. ¹H-magnetic resonance spectroscopy of the left temporal and frontal lobes in schizophrenia: clinical, neurodevelopmental, and cognitive correlates. *Biol. Psychiatry* 1994; 36: 792–800.

82. Hamakawa H, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes with bipolar disorder. *Psychol Med* 1999; 29: 639-644.

83. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, Schuff N. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001; 106: 35-45.

84. Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Soher B. Proton MRSI evidence for hippocampal neuronal pathology in familial bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 84-90.

85. Brambilla P, Stanleyd JA, Mark A, Roberto B, Mallingerd AG, Frankd E, et al. ¹H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral

prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders* 2005; 86: 61–67.

86. Ongür D, Prescott AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatinine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009; 172: 44-48.

87. Weber FW, Ende G, Braus DF, Bachert P, Soher BJ, Henn FA, et al. A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *NMR Research in Psychiatry* 2002; 16: 49-60.

88. Kusumakar V, MacMaster FP, Sparkes S. Dorsolateral prefrontal cortex N-acetyl-aspartate in treatment of naïve adolescent mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 12-19.

89. Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJP, Weinberger DR. Selective relationship between prefrontal n-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1646-1651.

90. Chang KD, Adleman N, Dienes K, Barnea GN, Reiss A, Ketter T. Decreased N-acetyl aspartate in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1059-1065.

91. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res* 2000; 880: 84-91.

92. Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Bevacqua JS, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1902-1908.

93. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, et al. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with

lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 359-369.

94. Yıldız A, Tunca Z. Duygudurum Düzenleyici İki İlaç Lityum ve Valproatın Etki Mekanizmalarına İlişkin Bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 147-155.

95. Moore GJ, Galloway MP. Magnetic resonance spectroscopy: neurochemistry and treatment effects in affective disorders. *Psychopharmacol Bull*, 2002; 36: 5-23.

96. Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, et al. Glutamate and glutamine Measured With 4.0 T Proton MRS in Never-Treated Patients With Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1944-1946.

97. Tibbo P, Hanstock CC, Valiakalayil A, Allen P. 3-T Proton MRS Investigation of Glutamate and Glutamine in Adolescents at High Genetic Risk for Schizophrenia. *The Am J Psychiatry* 2004; 161: 1116-1123.

98. Bartha R, Williamson PC, Drost DJ, Malla A, Carr TJ, Cortese L, et al. Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 959-965.

99. Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, et al. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2005; 73: 153-157.

100. Özen NE. Şizofrenide Gözlenen Bilişsel Bozukluklar ve Değerlendirilmesi: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2001; 4: 12-24.

101. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case control study of neurocognitive function in euthymic bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320-326.
102. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairments in bipolar disorder: a systemic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103-116.
103. Bora E, Vahip S, Akdeniz F. Bipolar Bozuklukta Bilişsel Belirtilerin Doğası ve Önemi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 81-93.
104. Bearden CE, Hoffmann KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3: 106-150.
105. Kolar US, Reddy YCJ, John P. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2006; 189: 453-458.
106. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord*, 2006; 93: 185-192.
107. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 2007; 9: 468-477.
108. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005; 60: 229-242.
109. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 171-182.

110. Dickerson F, Boronow JJ, Stallings C, Origoni A, Cole S, Yolken R. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 2004; 129: 45-53.

111. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 2002; 53: 31- 44.

112. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research, *Brain Research Reviews* 2004; 44: 83-102.

113. Emül M, Geçici Ö, Kaya B, Alkan A, Ünal S. Şizofreni hastalarında MRS ölçümleri ve psikometrik değerlendirmelerle ilişkisi. 40.Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı 2004, Kuşadası: 279-281.

114. Rüsç N, Tebartz van Elst L, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Ebert D, et al. Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 99: 155-163.

115. Galińska B, Szulc A, Tarasów E, Kubas B, Dzienis W, Siergieczyk L, et al. Relationship between frontal N-acetylaspartate and cognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit.* 2007; 1: 11-16.

116. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 613-633.

EKLER

HASTA KAYIT FORMU

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Doğum yeri:

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

1. Çalışıyor /öğrenci 2.Emekli 3. EH 4. İşsiz 5. Çalışmıyor.

Medeni Durum:

Çocuk sayısı:

Gebelik sayısı:

**Sosyo-ekonomik durum(hasta ve klinisyene göre) 1. Alt 2.Orta-alt 3.Orta-üst
4.Üst**

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

Sosyal güvence:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı:

Soygeçmiş:

Özgeçmiş, Psikiyatrik öykü:

İntihar öyküsü:

Alkol- madde kullanımı(sigara dahil):

Tanı:

Diğer SCID I ve SCID II tanıları:

Şuan kullandığı ilaçlar:

Hastalığının başlangıç yaşı ve başlangıç yılı:

Hastalık süresi:

Toplam atak sayısı, tipi , özellikleri (psikotik,post partum,mevsimsel, katatonik, melankolik,atipik) ve süresi:

Young Mani Puanı:

Hamilton Depresyon Puanı

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve irritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan). Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.

- 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1-Yükselmiş Duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2- Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3-Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif yada olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
5. Hastalara, tedavi ekibine yada görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4-Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5-İrritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke ve kızgınlık atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla irritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca, işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6-Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. Durdurulamayan, sürekli konuşma

7-Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir, düşünce üretimi artmış

132

2. Çelinebilir; amaca yönlenebilme, sık sık konu değiştirme, düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik, takibinde zorluk, uyaklı konuşma, ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8-Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler, aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler, alınma fikirleri
8. Sanrılar, varsanılar

9-Yıkıcı-Saldırgan davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman . . sesini yükseltiyor
4. Tehdite varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor, görüşmeyi sürdürmek . . güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10-Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınık; süslü, tuhaf giysiler

11-İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlardaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

