

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA TALAMUSTAKİ**  
**HACİMSEL**  
**DEĞİŞİKLİKLERİN STEREOLOJİK**  
**YÖNTEM İLE ARAŞTIRILMASI**

**Hatice ÖZBULUT**

**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANATOMİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof.Dr. Ahmet SONGUR**

**Tez No: 2015-018**  
**2015 – AFYONKARAHİSAR**

**KABUL VE ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıp Anatomi Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26.06.2015

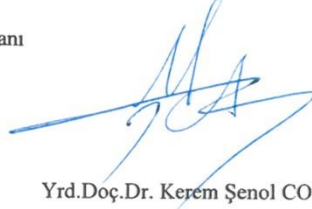
  
Prof.Dr. Ahmet SONGUR

Jüri Başkanı



Prof.Dr. Kağan ÜÇÖK

Üye



Yrd.Doç.Dr. Kerem Şenol COŞKUN

Üye

Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Hatice ÖZBULUT'un "Şizofreni Hastalarında Talamustaki Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntem ile Araştırılması" başlıklı tezi 7.7.15. günü saat 17.30'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

  
Prof.Dr. Abdullah ERYAVUZ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Eğitim süresince mesleki bilgi ve beceri edinmemde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmam boyunca desteğiyle sürekli yanımda olan değerli Danışman Hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Ahmet SONGUR'a,

Yüksek lisans eğitimime ve tez çalışmama katkılarından ve desteklerinden dolayı Hocalarım, Yrd.Doç.Dr. Yücel GÖNÜL'e ve Yrd.Doç.Dr. Ozan TURAMANLAR'a,

Yüksek lisans tez süreci içerisinde karşılaştığım soru ve sorunların çözümü için her türlü desteği gösteren Öğr.Grv.Dr. Önder CARTILLI'ya, Arş.Grv. Hilal GÜZEL'e ve Arş.Grv.Dr. Yusuf GÜLSARI'ya,

Bu süreçte her türlü desteği ile bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği olan ve yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşime,

teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Kabul ve Onay.....	I
Önsöz.....	II
İçindekiler.....	III
Simgeler ve Kısaltmalar .....	V
Şekiller .....	VI
Tablolar.....	VII
Resim.....	VIII
Grafik.....	IX
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler.....	3
1.1.1. Talamusun Embriyolojisi .....	3
1.1.2. Talamusun Anatomisi.....	4
1.1.3. Stereoloji .....	9
1.1.3.1. Bonaventura Francesco Cavalieri'nin Hayatı (1598-1647).....	10
1.1.3.2. Cavalieri Prensibi.....	11
1.1.3.3. Hata Katsayısının Hesaplanması.....	16
1.1.3.4. MR Görüntüleri Kullanılarak Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesabı ve Klinikte Kullanımı.....	19
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
2.1. Katılımcılar ve Grupların Oluşturulması.....	21
2.2. Demografik Bilgiler.....	21
2.3. Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (NAÖC).....	22
2.4. MRG Ölçümleri .....	23
2.4.1. Talamus Hacim Ölçümü .....	23
2.4.2. Kafatası Çapı Ölçümü.....	24
2.5. İstatistiksel Analiz .....	26
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
3.1. Demografik Bulgular .....	27

3.2. Talamus Hacim Ölçümleri .....	28
3.3. Kafatası Çapı Ölçümleri .....	30
3.4. Hastalık Başlangıç Yaşı.....	30
3.5. Hastalık Süresi.....	30
3.6. Hastanede Yatarak Tedavi Alma Süresi .....	31
3.7. Negatif Semptom Skoru, Pozitif Semptom Skoru, Genel Psikopatoloji	31
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>5. SONUÇ .....</b>	<b>35</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>36</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ASK	: Anterior Singulat Korteks
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EKT	: Elektro-Konvulzif Tedavi
MR	: Manyetik Rezonans
NAÖC	: Noktalı Alan Ölçüm Cetveli
PANSS	: Pozitif-Negatif Semptom Skoru
PFK	: Prefrontal Korteks
SCZ	: Şizofreni

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.1 A.</b> Yedi haftalık embriyoda pronsefalonun sağ yarısının medial yüzü.	
<b>B.</b> Şekil A'daki kesik çizgi seviyesinde prosencephalon boyunca enine kesittir.	
Foramen monro ve lateral ventrikül'ün tabanına çıkıntı yapan corpus striatum.	4
<b>Şekil 1.2.</b> Talamik çekirdeklerin yerleşimi ve ana çıktılarının şematik görünümü.	9
<b>Şekil 1.3</b> Nokta sayımında kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli.	14
<b>Şekil 1.4</b> Noktalı alan ölçüm cetvelinde iki doğrunun kesişim yeri, (+) işaretinin iki kolunun birleştiği köşe (okla gösterilen) nokta olarak kullanılır.	14
<b>Şekil 2.1</b> MR görüntülerinin herbir kesitinde talamus üzerine NAÖC rastgele yerleştirildi ve talamus alanına düşen noktalar sayıldı.	24
<b>Şekil 2.2</b> Midsagittal kesitte glabella ile inion arasındaki mesafe ölçümü	25

## TABLOLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.1</b> Toplam alan değişkenliği varyansını hesaplamak için kullanılan tablo.	18
<b>Tablo 2.1</b> SCZ ve gönüllülere ait demografik ve klinik bilgiler ile beyin hacim ölçümlerinin kayıt edildiği örnek tablo.	22
<b>Tablo 3.1</b> Kontrol ve SCZ hasta gruplarının demografik bilgileri ve değerlerinin karşılaştırılması.	27
<b>Tablo 3.2</b> Kontrol ve SCZ gruplarında talamus hacim ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.	28
<b>Tablo 3.3</b> SCZ grubundaki talamus hacimleri ile diğer parametrelerin korelasyonu.	29
<b>Tablo 3.4.</b> Kontrol ve hasta gruplarına ait kafatası çapı ölçümleri.	30



**RESİM**

**Resim 1.1** Bonaventura Francesco Cavalieri

**Sayfa**

11

**GRAFİK**

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 3.1.</b> Kontrol ve SCZ gruplarında talamus hacim ölçümleri karşılaştırılması.	29

## 1. GİRİŞ

Şizofreni (SCZ) psikotik hastalıkların başında gelen ve tüm toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen düşünce, algı ve duygulanım alanında bozukluklara sebep olan, entellektüel ve bilişsel işlevlerde yıkımla giden, çok etmenli kronik bir hastalıktır. Patogenezinde nörogelişimsel ve nörodejeneratif mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (*Csernansky, 2007*). Genellikle progresif bir hastalık olarak seyretmekte olup, erkeklerde 20 ile 28 yaş arasında, bayanlarda ise 26 ile 32 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başladığı ve hastalığın kötü gidişatının ve beyin anormalliklerinin bulunuşunun erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir.

Mental fonksiyonlarda, duygulanımda, davranışlarda bozulmalarla karakterizedir. Algılama ve yargılama süreçlerini de oldukça etkilemektedir. Tipik olarak SCZ görülen belirtiler; pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel belirtiler olmak üzere 3 ana gruba ayrılmaktadır. Pozitif belirtiler; normal bir bireyde görülmeyen fakat hasta bir bireyde; hastalık süreciyle birlikte ortaya çıkan belirtilerdir (işitsel ve görsel varsanılar, sanrılar). Negatif belirtiler genellikle, uyarılara duygularla yanıt verebilmede kısıtlanmayı, düşünce ve konuşmanın üretkenliğindeki ve akıcılığındaki bir yoksulluğu, amaca yönelik davranışları başlatmadaki güçlüğü ve isteksizliği ifade eder. Bilişsel belirtiler ise bellekte zayıflama, dikkat toplamada güçlük, anlama ve öğrenmede yetersizlik vb. gibi belirtileri ifade etmektedir.

SCZ sürecinde, değişik belirtilerin yanı sıra çeşitli alanlarda işlev yetersizliği olması, gerçekte birçok nöral sistemin işlevsel bozukluğunu göstermektedir (*Çıtak ve ark., 2009*). Özellikle çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat gibi kognitif işlevlerden sorumlu tutulan prefrontal korteks (PFK), davranışların yönetiminde integrasyonun sağlanmasında görevli olan anterior singulat korteks (ASK), bilişsel ve duysal girdilerin kortikal alanlarla ilişkisini düzenleyen talamus ve bellek işlevlerinde etkili olduğu düşünülen hipokampusteki anormalliklerin SCZ etiyojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (*Soygür ve ark., 2007*). Son yıllarda ileri görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte bu bölgelerle ilgili yapısal,

fonksiyonel ve metabolik anormallikler bildirilmektedir (*Heckers, 2001; Walton ve ark., 2007; Minzenberg ve ark., 2009*). İşlem belleği ve seçici dikkatte bozulma bulgusu talamus lezyonu ile ilişkilidir. Ayrıca medial-dorsal talamik nukleusta nöron sayısında azalma, prefrontal kortekse uzanan olan mediyal-dorsal talamusda akson sonuçlarındaki parvalbumin-positif varikositlerin yoğunluğunda azalma, 6. tabakanın kortikotalamik geribildirim projeksiyonlarını sağlayan dopamin nöronlarının innervasyonunda azalma, işitsel varsanı sırasında talamusta anormal aktivasyonlar, pozitron emülsiyon tomografide anormallikler gibi patolojiler de şifofreni ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular SCZ talamusun filtreleme görevinde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir

SCZ tanımlandığı ilk günlerden beri yaşam boyu sürmesi, ciddi yeti kaybına yol açması nedeni ile dikkatleri üzerine çekmiştir. SCZ'nin etiyolojisi, nöropatolojisi, psikofarmakolojisi ve genetiği ile ilgili detaylı araştırmalar yapıla gelmiştir. Ne yazık ki bu detaylı çalışmalardan elde edilen bilgiler şu an için SCZ ile ilgili birçok soruya cevap verememektedir. Özellikle SCZ'nin etiyolojik temelleri halen gizemini korumaktadır.

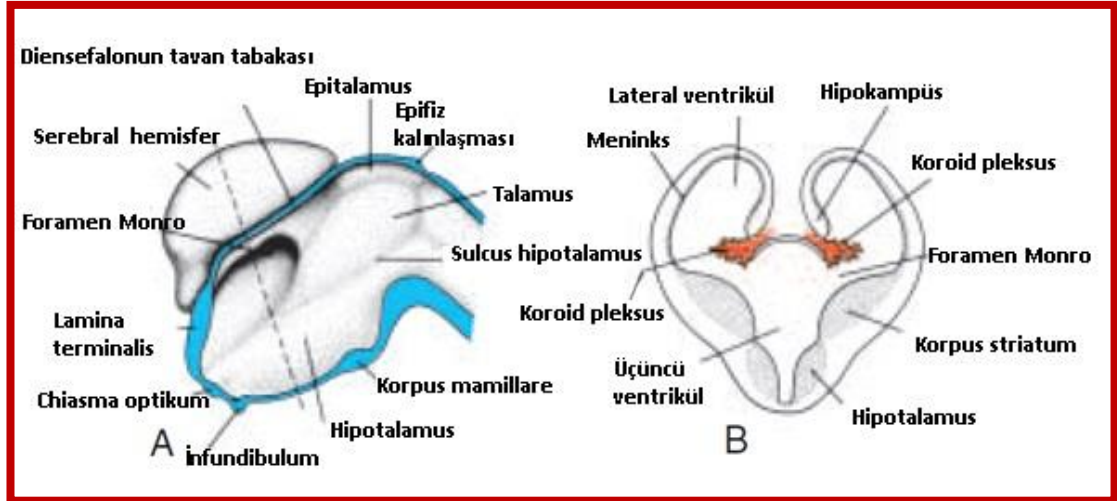
Yapılan çalışmalarda SCZ hastalarında talamus ve hipokampal bölgelerde hacim azalması tespit edilmiş olup bu konu hakkındaki araştırmaların detaylandırılmasının literatüre ışık tutacağı kanaatindeyiz. Bu çalışma, SCZ hastalarında talamus'un hacminde oluşabilen değişiklikleri ortaya koyabilmek amacıyla planlandı.

## 1.1. GENEL BİLGİLER

### 1.1.1. TALAMUSUN EMBRİYOLOJİSİ

Sinir sistemi embriyolojik olarak 3. haftada beliren terlik biçimli olan ve kalınlaşmış nöral plak adı verilen ektodermden gelişir. Gelişmenin ileri evrelerinde nöral plağın lateral kenarları yukarıya doğru kabarak orta çizgide servikal yönde birbirine yaklaşıp birleşmeye başlar ve nöral tüp oluşur. Nöral tüp duvarları kalınlaşarak beyin ve omiriliği yaparlar. Nöral tüp lümeni beyinde ventriküler sistemi, medulla spinaliste de canalis centralisi oluşturur. 4. somit çiftinin kranialinde yer alan nöral tüp parçası beyini oluşturur. Kranial bölgede 4. haftada nöral katlantıların birleşmesi ve rostral nöral açıklığın kapanmasıyla beynin gelişeceği üç ilkel beyin vezikülü [ön beyin (prosencephalon), orta beyin (mesencephalon) ve arka beyin (rhombencephalon)] oluşur. 5. haftada prosencephalon, telencephalon ve diencephalon, rhombencephalon ise metencephalon ve myelencephalon isimli tam olmayan veziküllere bölünürler, böylece 4. haftada 3 tane olan veziküller, 5. haftada 5 sekonder beyin vezikülünü oluşturur (*Şekil 1.1*).

Diencephalon, prosencephalonun orta kısmından gelişir. Bir tavan ve iki alar plaktan oluştuğu düşünülmektedir. Alar plaklar diencephalonun tavanını ve yan duvarlarını yapar. Alar plakların lümenine bakan yüzündeki hipotalamik sulkus, alar plağı talamus (dorsal) ve hipotalamus (ventral) olarak böler. Talamus aşırı çoğalma nedeniyle diencephalonun lümenine doğru çıkıntılar yaparak, sağ ve sol taraftaki talamik bölgeleri intertalamik konneksus ya da massa intermedia adı verilen yapı aracılığıyla birbirine bağlar. Talamusun iki belirgin çekirdek grubu vardır. İşitme ve görme impulslarının iletiildiği dorsal talamik grup ve geçit ve nakletme merkezi olarak fonksiyon gören ventral talamik grup (*Şeftalioglu, 1998; Sadler, 2000*).



**Şekil 1.1.** A. Yedi haftalık embriyoda pronsefalonun sağ yarısının medial yüzü. B. Şekil A'daki kesik çizgi seviyesinde prosencephalon boyunca enine kesittir. Foramen monro ve lateral ventrikül'ün tabanına çıkıntı yapan corpus striatum. (<https://edutoolanatomy.wikispaces.com/Embryology> den alınmıştır. )

### 1.1.2. TALAMUSUN ANATOMİSİ

Talamus, 3 x 1,5 x 1,5 cm boyutlarında, serebral korteksin derinlerindeki beyaz cevher içine yerleşmiş, uzun eksenli sagittal yönde bulunan yumurta şeklindeki bir gri cevher kitlesidir (*Arıncı ve Elhan, 2001; Taner, 2011*). Talamus, koku duyusu hariç, tüm duyu impulslarının ve bazal ganglion ve serebellumdan gelen hareketle ilgili impulsların korteksin primer duyu ve motor bölgelerine iletilmesinde istasyon görevi gören önemli bir merkezdir. Talamus, 3. ventrikülün üst bölümünü her iki yanında yerleşimlidir. Ön uçları arka uçlarına oranla daha dar ve birbirine daha yakındır ve ön tarafta, 3. ventrikülü lateral ventriküllere birleştiren for. interventriculare'ler bulunur. Arka uçlar ise ön uçlardan daha kalın ve birbirinden daha uzaktırlar ve iç taraflarında bulunan kabartıya pulvinar thalami denilir. Pulvinarın, iç tarafında colliculus superior, altında brachium colliculi bulunur (*Arıncı ve Elhan, 2001; Taner, 2011*).

Talamus'un dorsal tarafında orta hatta önden arkaya doğru uzanan “sulcus choroideus” olarak isimlendirilmiş, plexus choroideus ventriculi lateralis'in bir bölümünün bulunduğu bir oluk vardır. Üst yüzün sulcus choroideus'un medialinde kalan bölümünü tela choroidea ventriculi tertii, lateralinde kalan bölümünü de

epandim hücrelerinden oluşan ve lamina affixa denilen bir tabaka örter. Talamusun üst yüzü ile lateralinde bulunan nuc. caudatus arasındaki oluğa, sulcus terminalis denilir. Bu olukta bulunan damara v. thalamostriata superior [v. terminalis], sinir liflerinden oluşan beyaz cevher şeridine ise, stria terminalis denilir. Talamusun üst yüzü ile iç yüzü arasında oluşan kenarda, sinir liflerinden oluşan stria medullaris thalamica bulunur. Talamusun alt yüzü, mesencephalon'un tegmentumu ile kaynaşmıştır. Talamusun mesencephalon'a komşu olan bu bölümüne, thalamus ventralis [subthalamus] denilir.

İç yüzü 3. ventrikülün üst bölümünü oluşturur ve burada adhesio interthalamica adı verilen yapı, iki tarafın talamusunu birbirine bağlar içinde sinir lifi bulunmayan bu yapı, bazen bulunmayabilir. Talamusun dış yüzü capsula interna ile kaynaşmıştır, capsula internanın da dışında nuc. lentiformis bulunur.

Talamusun serbest olan üst yüzü stratum zonale denilen ince bir beyaz cevher tabakası ile kaplıdır. Capsula interna'nın bulunduğu dış yüzünde ise, beyaz cevherden yapılmış lamina medullaris externa bulunur. Talamusu oluşturan gri cevher, ön-arka yönde ortasından geçen ve lamina medullaris interna denilen bir beyaz cevher bölmesi ile, medial ve lateral olmak üzere iki ana bölüme ayrılmıştır (*Greenstein B ve Greenstein A, 2000; Herrero MT ve ark., 2002; Brazis P.W.ve ark., 2007*).

Talamusu sagittal düzlemde ikiye bölen bu lamina, üst-ön kısmında iki yaprağa ayrılır. Bu nedenle üst yarından geçen horizontal veya ön yarından geçen frontal kesitte, lamina medullaris interna, Y harfi şeklinde görülür. Y harfini andıran yapının çatalı arasında kalan ön-üst kısımda ön grup (anterior) çekirdekler, iç tarafında medial, dış tarafında ise lateral grup çekirdekler yer alır (*Şekil 1.2*). Böylece talamus ön (anterior), dış (lateral) ve iç (medial) çekirdekler olmak üzere üç ana gruba ayrılır (*Arıncı ve Elhan, 2001*).

Talamusun çekirdekleri

A- Ön gruptaki çekirdekler

I- Nuclei anteriores thalami

1- Nuc. anterodorsalis (nuc. anterosuperior)

2- Nuc. anteroventralis (nuc. anteroinferior)

3- Nuc. anteromedialis

B- Lateral gruptaki çekirdekler (Nuclei laterales thalami)

## II- Nuclei dorsales thalami

- 1- Nuc. dorsalis anterior
- 2- Nuc. dorsalis posterior [Nuclei pulvinares]

## III- Nuclei ventrales thalami

- 1- Nuc. ventralis anterior
- 2- Nuc. ventralis intermedius (lateralis)
- 3- Nuc. ventralis posterior
  - a) Nuc. ventralis posterolateralis
  - b) Nuc. ventralis posteromedialis

## C- Medial gruptaki çekirdekler

### IV- Nuclei mediales thalami

- 1-Nuc. medialis dorsalis
- 2-Nuc. medialis ventralis

## D- Talamus'un diğer küçük çekirdekleri

### V- Nuclei reticulares thalami

### VI- Nuclei intralaminares thalami

- 1- Nuc. centromedianus
- 2- Nuc. paracentralis
- 3- Nuc. parafascicularis
- 4- Nuc. centralis lateralis
- 5- Nuc. centralis medialis

### VII- Nuclei mediani thalami

- 1- Nuclei paraventriculares anteriores/posteriores
- 2- Nuc. rhomboidalis
- 3- Nuc. reuniens
- 4- Nuc. parataenialis thalami

## A- Ön gruptaki çekirdekler

I. Nuclei anteriores thalami: Lamina medullaris interna'nın ön-üst tarafındaki iki yaprağın arasında bulunur ve nuc. anteroventralis, nuc. anterodorsalis ve nuc.



anteromedialis olmak üzere üç bölümde incelenir. Ön grup çekirdekler limbik sistemle ilgilidir ve hafızada önemli bir role sahiptir. Ayrıca korku, heyecan, sevgi, sevinç ve hüzn gibi hislerimizin oluşmasında da, limbik sistemin bir parçası olarak rol alır (*Arıncı ve Elhan, 2001*).

### **B- Lateral gruptaki çekirdekler**

Lamina medullaris interna'nın lateralinde bulunan çekirdeklerdir. Dorsalde bulunan çekirdeklere nuc. dorsales thalami, ventraldeki çekirdeklere ise nuclei ventrales thalami denilir.

II- Nuclei dorsales thalami: Lateral grubun üst bölümü olup, önden arkaya doğru nuc. dorsalis anterior, nuc. dorsalis posterior ve pulvinar olmak üzere üç grup çekirdekten oluşur. Bu çekirdekler limbik sistemde yer alır ve hippocampus'dan, colliculus superior, area pretectalis, temporal ve oksipital lobdan ve biraz da retina'dan lifler alır ve gyrus cinguli'ye, parietal lobdaki gyrus postcentralis'te 3. 1. ve 2. sahalara lifler gönderir.

III- Nuclei ventrales thalami: Lateral grubun alt bölümü olup önden arkaya sırasıyla nuc. ventralis anterior, nuc. ventralis intermedius (nuc. ventralis lateralis) ve nuclei ventrales posteriores olmak üzere üç ana bölüme ayrılır.

Bu çekirdeklerin bağlantı ve fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle beraber diğer talamus çekirdeklerinde olduğu gibi formatio reticularis, substantia nigra, premotor korteks, cerebellum, nuc. ruber ile bağlantısı tespit edilmiştir. Ayrıca kas, kiriş, bağ, eklem kapsülü'nden gelen proprioseptif (kinestetik) duyu ile deri ve bazı organlardan gelen duyu impulsları bu çekirdeklerde sonlanır. Korteksin birçok yeriyle bağlantısı olan bu çekirdekler, motor korteks ile corpus striatum arasında bulunur ve muhtemelen korteksin motor (özellikle frontal) aktivitesini etkiler.

### **C- Medial gruptaki çekirdekler**

IV-Nuclei mediales thalami: Lamina medullaris interna'nın iç tarafında bulunan

talamus çekirdekleri olup, nuc. medialis dorsalis ve nuc. medialis ventralis olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

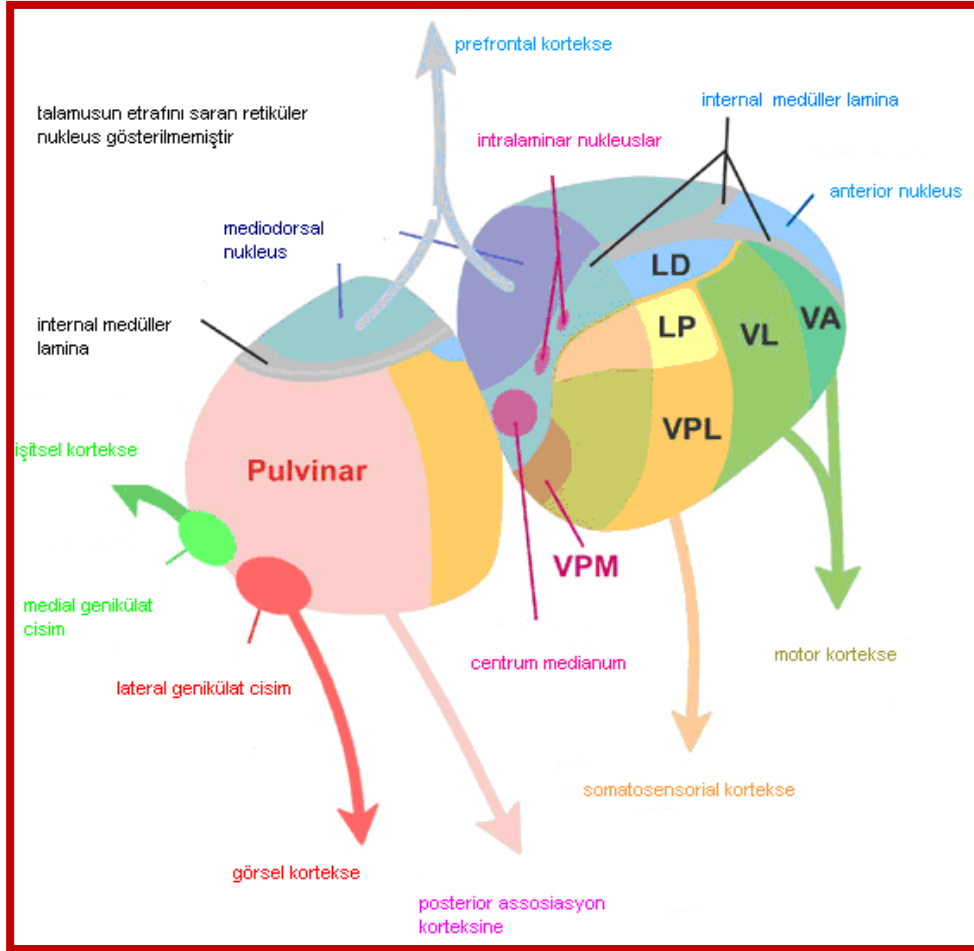
Olfaktor (koku) ve limbik sistem ile frontal lob korteksine bağlantı kurarlar. Afferentleri, her iki tarafın koku ve limbik sistemine ait kortikal koku merkezinden, corpus amygdaloideum'dan ve hypothalamus'tan gelir. Prefrontal korteksle ve hypothalamus çekirdekleri ile karşılıklı bağlantıları vardır. Ayrıca belirtmek gerekir ki; medial grup çekirdekler somatik, visseral ve olfaktor olmak üzere çok çeşitli duyu impulslarını toplayarak entegre eder. Böylece, olaylar karşısında duyarlılığımızı sağlayarak kişiliğimizi ortaya koyar. Hafızada ve konuşma olayında da rol aldığı bildirilmektedir (*Arıncı ve Elhan, 2001; Taner 2011*).

#### **D- Talamus'un diğer küçük çekirdekleri**

V- Nuclei reticulares thalami: Lamina medullaris externa ile capsula interna'nın crus posterius'u arasında yer alır ve ince bir gri cevher tabakasıdır. Korteks ile direkt bağlantısı olmamasına rağmen korteksin talamus çekirdekleri üzerindeki özellikle inhibe edici etkilerini, bu çekirdeklerin ayarladığı düşünülmektedir.

VI- Nuclei intralaminares thalami: Lamina medullaris interna içinde küçük hücre grupları şeklinde yerleşmişlerdir. Efferent lifleri talamusun diğer çekirdeklerine, parietal ve frontal kortekse, ayrıca corpus striatum'a giderken, afferentleri formatio reticularis, locus ceruleus ve tr. spinothalamicus ile n. trigeminus'tan gelir. Formatio reticularis ile olan bağlantısı sayesinde medulla spinalis ile beyin sapından gelen duyuları ve olayları kavrama hızımızın derecesini ayarlar (*Ilinsky ve ark., 1995*). Yi-ne özellikle ağrı duyusu karşısında isteğimiz dışında alacağımız tavır oluşturur.

VII- Nuclei mediani thalami: Talamusun iç yüzünde küçük hücre grupları şeklinde olan bu çekirdekler, afferentlerini özellikle formatio reticularis'ten, corpus striatum, cerebellum, tr. spinothalamicus, hypothalamus ve diğer talamus çekirdeklerinden de alır. Efferentleri ise frontal, parietal ve oksipital kortekse bağlanır. Visseral aktivite ile ilgili bir görevinin olduğu sanılmaktadır.



**Şekil 1.2.** Talamik çekirdeklerin yerleşimi ve ana çıktılarının şematik görünümü. LD : Lateral Dorsal Nükleus, LP: Lateral Posterior Nükleus, VL: Ventero Lateral Nükleus VA: Ventero Anterior Nükleus VPL: Ventero Postero Lateral Nükleus VPM: Ventero Postero Medial Nükleus. ( <http://becuo.com/pituitary-gland-location-in-skull> 'den alınmıştır )

### 1.1.3. Stereoloji

Stereoloji, yapıların sayı, uzunluk, alan ve hacim gibi sayısal değerleri ile uğraşan bir yöntem bilimidir. Stereolojik metotlarla, iki boyutlu kesit görüntülerinden, aynı yapıların üç boyutlu özelliklerinin anlaşılması sağlanır. Geleneksel metotlarda, üç boyutlu yapılar çoğunlukla iki boyutlu kesit veya görüntülerle değerlendirilir ve bu değerlendirme ile incelenen yapı veya yapı içindeki bir bileşenin hacim

değişiklikleri hakkında objektif olmayan bir sonuca varılır. Bu değerlendirmeler sonucunda ilgili yapının normal olup olmadığına, uygulanacak tedavinin planlanmasına veya uygulanan tedavinin sonuçlarına yönelik değerlendirmeler yapılır. Ancak yapılan yorumlar doğru olsa bile subjektif olmaları nedeniyle nicelik hakkında sınırlı bilgi sağlayabilir.

Stereolojik metotlar araştırma laboratuvarları için hazırlanmış bilgisayar destekli stereolojik analiz sistemlerinde uygulanabildiği gibi basit araç ve gereçlerin kullanımı ile düşük maliyetlerle de uygulanabilme imkanı sunmaktadır (*Canan ve ark., 2004; Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006*).

### **1.1.3.1. Bonaventura Francesco Cavalieri'nin Hayatı (1598-1647)**

Bonaventura Francesco Cavalieri 1598 tarihinde İtalya'nın Milano kentinde doğmuştur (*Resim 1.1*). Astronomi ve küresel trigonometriyle ilgilenmiş, logaritma ve logaritma hesaplarının İtalya'da uygulanmasında öncülük etmiştir. "Süreklilerin Bölünmezleri Yolundan Yeni Bir Yöntemle İlerletilmiş Geometri" kuramıyla tanınmıştır.

Galile'nin en iyi öğrencilerinden biri olan Cavalieri çalışmaları sonucunda, "eşit yüksekliği olan iki katı cismin, eğer aynı yükseklikteki düzlemsel kesitlerinin alanı eşitse, hacimleri de eşittir" diye ifade edilen, Cavalieri Prensibi'ne ulaştı.

Bu onun, polinomların integralinin alınması işleminin benzerini gerçekleştirmesini sağladı. Geometri, trigonometri, astronomi ve optik üzerine çalışmalar yürüten Cavalieri logaritma değerlerinin önemini anlayan ilk İtalyan yazar olmuştur.

Bonaventura Cavalieri, 1635 yılında Galileo'nun teşvikiyle sonsuz küçüklükler ile ilgili kendi düşüncelerini bir kitapta (*Geometria indivisibilibus continuorum nova quadam ratione promota - Geometry, developed by a new method through the indivisibles of the continua*.) derledi.

Bonaventura Cavalieri, 1629 yılından 1647 yılına kadar İtalya'nın Bologna şehrinde matematik dersi verdi ve 1647 tarihinde İtalya'nın Bologna şehrinde 49 yaşında

hayata gözlerini yumdu ( <http://www.biyografi.info/kisi/bonaventura-cavalieri>, 2014, [http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura\\_Cavalieri](http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura_Cavalieri), 2014, <http://www.filozof.net/Turkce/tarih/tarihi-kisilikler-sahsiyetler/42258-bonaventura-cavalieri-kimdir-hayat-cal-smalar-hakk-nda-bilgi.html>, 2014).



**Resim 1.1.**Bonaventura Francesco Cavalieri,  
( [http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura\\_Cavalieri](http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura_Cavalieri)'den alınmıştır. )

### 1.1.3.2. Cavalieri Prensibi

Stereolojik diğer metotlarda olduğu gibi, Cavalieri prensibinin uygulama sahası da her geçen gün genişlemektedir. Deneysel çalışmalarda yapıların hacim ve hacim oranı gibi değerleri kullanılmaktadır. Yapılara ait bu değerler klinikte teşhis ve tedavi planlanması ve hasta takibinin yapılması hususlarında da kullanılmaktadır (*Çolakoğlu, 2006*). Morfometrik çalışmalarda bir organ veya organa ait yapılardan birinin hacmi ve hacim oranı gibi değerleri yoğun olarak kullanılır (*Noorafshan, 2001; Canan ve ark., 2002*). Organ ve organı oluşturan yapıların hacimleri birçok

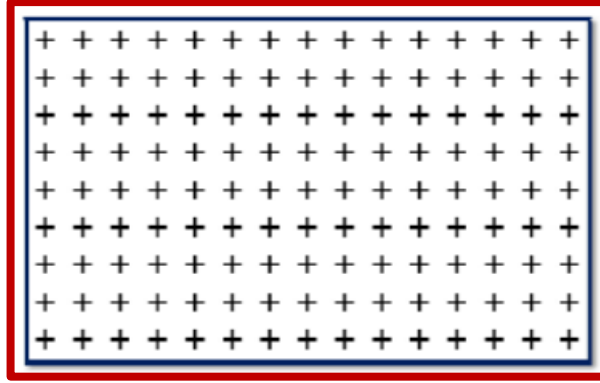
yöntemle hesaplanabilir. Ölçümü yapılacak organ veya yapı, akciğer, böbrek veya dalak gibi kendisiyle ilgili yapılardan kolaylıkla ayrılacak özellikte ise hacmi Arşimet prensibi ile doğrudan ölçülebilir. Arşimet prensibi, içi su ile doldurulmuş dereceli bir silindir içine organ veya yapının atılması ve bunun sonucunda dereceli silindirde yükselen su miktarı ile hacmin belirlenmesinden ibarettir (*Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006*). Arşimet prensibini kullanarak doğrudan organ veya yapıların hacmini ölçmek çoğu durumda mümkün olmaz. Çevrelerindeki yapılarla sıkı bir ilişki halinde olan omurilikteki gri madde, kemik iliği, akciğer kesecikleri gibi yapılar için doğrudan hacim ölçümü yapmak mümkün değildir. Bu durumdaki organ ve yapıların hacmini ölçmek için Cavalieri prensibi kullanılır (*Noorafshan, 2001; Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006*). Deneysel çalışmalarda ilgilenilen yapı ve organların hacimlerini hesaplamak için sıklıkla kullanılan bu yöntemin, son yıllarda hacim değerinin önemli olduğu klinik uygulamalarda da kullanılmaya başlandığı görülmektedir. Cavalieri prensibi ile kesinlik ifade eden ve kişisel taraflılıktan uzak sayısal değerlere ulaşılır. Çalışma sonucunda elde edilen veri son derece güvenilir ve tarafsızdır (*Diab ve ark., 1998; Glaser ve Glaser, 2000; Roberts ve ark., 2000; Odacı ve ark., 2005*). Johannes Kepler'in "Şarap Fıçlarına Dair Yeni Ölçümler" adındaki çalışmasından faydalanan Bonaventura Francesco Cavalieri, bugün Cavalieri prensibi olarak bilinen yöntemi ortaya koymuştur. Kepler'in çalışmaları, fıçılar belli sayılarda parçalara ayırarak, her bir parçanın hacmini hesaplamaya ve sonra parçaların hacimlerini toplayarak toplam hacme ulaşmak şeklinde özetlenebilir. Bonaventura Cavalieri, Galileo'nun öğrencisidir ve 1598-1647 tarihleri arasında yaşamıştır. Bonaventura Cavalieri integrasyon alanında önemli katkılar sağlayan ve kesitleri kullanarak üç boyutlu yapıların hacimlerini ölçen ilk bilim adamlarındandır (*Roberts ve ark., 2000; Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006*). Cavalieri prensibi, birbirine paralel ardışık kesitleri elde edilen her yapının hacminin hesaplanmasında kullanılabilir. Manyetik Resonans (MR) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri üzerinde sınırları kesin olarak ayırt edilebilen sert, yumuşak doku ve yapıların sınırladığı boşlukların tamamı için de rahatlıkla kullanılabilir (*Şahin ve ark., 2003; Odacı ve ark., 2005*). Cavalieri prensibi ile hacim hesaplayabilmek için uygulanacak ilk adım, hacmi hesaplanacak olan yapının eşit aralıklı ve birbirine paralel kesitlerle parçalara ayrılmasıdır.

Uygulama esnasında taraflılıktan kaçınmak için, ilk kesit rastgele bir noktadan başlayarak eşit kalınlıkta (t) nesnenin tümünü kapsayacak şekilde, baştan sona kadar alınmalıdır. Bu durum yapının her tarafına eşit olasılıkla örneklenme şansını verir (*Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*). Yapının hacmini tarafsız bir şekilde ölçebilmek için, alınan kesitlerin daima aynı yöne bakan yüzeylerinde ölçüm yapılır. Cavalieri prensibi ile bir yapının hacmini tarafsız olarak ölçebilmek, yapının bütün kesitlerinin aynı yönlerinden ölçülen yüzey alanlarının toplamı ile kesit kalınlığının çarpılmasına bağlıdır. Bu işlem şu şekilde ifade edilebilir;

$$\text{Hesap}_1 V = t \times (a_1 + a_2 + \dots + a_n) \text{ cm}_3$$

Formülde; (V) ilgilenilen yapının toplam hacmini, (t) ise n sayıdaki ardışık kesitlerin kalınlığının ortalamasını cm olarak göstermekte ve  $(a_1 + a_2 + \dots + a_n)$  kesit alanlarını  $\text{cm}^2$  olarak göstermektedir. Bu metod kullanılarak sınırları kesin olarak belirlenebilen mikroskopik ya da makroskopik tüm yapıların hacmi hesaplanabilmektedir (*Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*).

Kesit görüntülerindeki yüzey alanlarının ölçülmesi bu prensip ile hacim hesaplamasının ikinci ve daha önemli basamağıdır. Yüzey alanları bilgisayar destekli görüntü analiz cihazları kullanılarak, planimetrik yöntemlerle ölçülebilir. Ancak, yapılan çalışmalar kesit yüzey alanlarının ölçülmesinde, nokta sayım tekniklerinin planimetrik tekniklerden daha güvenilir ve etkin bir yaklaşım olduğunu göstermiştir (*Garcia ve ark., 2000a; Canan ve ark., 2002; Salu ve ark., 2002; Wulfson ve ark., 2004; Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*). Stereolojide en sık kullanılan kesit yüzey alanı hesaplama yöntemi, noktalı alan ölçüm cetvelinin (NAÖC) kullanılmasıdır. Bu cetvel şeffaf bir asetat üzerinde belli aralıklarla yerleştirilmiş noktalardan oluşmaktadır (*Clatterbuck ve Sipos, 1997; Şahin ve ark., 2001; Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*) (*Şekil 1.3*). NAÖC, düzenli olarak sıralanmış (+) şeklindeki işaretlerden oluşur ve iki çizginin kesişmesi ile elde edilen sıfır boyutlu noktayı tanımlamakta kullanılır. Noktalı alan ölçüm cetvelinde “nokta”nın tanımına uygun olarak iki doğrunun kesişim yeri, yani + işaretinin iki kolunun birleştiği köşe, nokta olarak kullanılır (*Şekil 1.4*).



**Şekil 1.3.** Nokta sayımında kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli.



**Şekil 1.4.** Noktalı alan ölçüm cetvelinde iki doğrunun kesişim yeri, (+) işaretinin iki kolunun birleştiği köşe (okla gösterilen) nokta olarak kullanılır.

Bu noktalar eşit aralıklarla dizilidir ve her biri belli bir alana karşılık gelmektedir. NAÖC, BT ya da MRG üzerine rastgele olarak atılır ve ilgilenilen yapının kesit görüntüsü ile kesişen noktalar sayılır. Elde edilen nokta sayısı, her bir noktanın temsil ettiği alan ve kesit kalınlığı aşağıdaki formülde yerlerine konularak ilgilenilen yapının hacmi hesaplanır.

$$\text{Hesap}_2 V = t \times a/p \times (p_1 + p_2 + \dots + p_n) \text{ cm}_3$$

Formülde,  $(p_1 + p_2 + \dots + p_n)$  her bir kesitte sayılan nokta miktarını,  $(a/p)$  ise noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın, görüntünün küçültme ya da büyütme oranı yardımı ile elde edilen ve gerçekte temsil ettiği alanı göstermektedir.



Her bir noktanın temsil ettiği alanın eldeki toplam nokta sayısı ile ve kesitlerin ortalama kalınlığı ile çarpımı sonucunda ilgilenilen nesnenin hacmi hesaplanmış olur. Formüldeki alt indis 2 (Hesap2V), kesit alma ve nokta sayımı olarak iki aşamalı bir süreci belirtmektedir. İlgilenilen yapının gerçek hacmini ölçebilmek için büyütme ve küçültme oranlarının da hesaplanması gerekmektedir. Bu durumu basitleştirmek için yukarıdaki formül aşağıdaki gibi yeniden şekillendirilmiştir.

$$V = t \times [((SU) \times d) / SL]_2 \times \Sigma P$$

Formüldeki “V” hacmi, “t” ortalama kesit kalınlığını, “SU” görüntü büyütmesini gösteren skalanın temsil ettiği uzunluğu, “d” noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki mesafeyi, “SL” görüntüdeki skalanın ölçülen uzunluğunu, “ΣP” ise yapının kesit yüzey alanları üzerine düşen toplam nokta sayısını ifade etmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, kullanılacak uzunluk mesafelerinin aynı birimden olması gerektiğidir (*Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*).

NAÖC ile yapılacak kesit yüzey alanı hesaplamalarında, önemli bir diğer konu cetvelin nokta sıklığıdır. Kesit izdüşümünün kenarları karmaşık bir yapılanma gösteren kesit görüntüleri için sık noktalı cetveller uygundur. Düzgün kenarlı kesit görüntüleri için ise, seyrek noktalı alan ölçüm cetveli kullanılmalıdır. Stereolojik metodlardaki etkinlik prensibi uyarınca, kabul edilebilir hata katsayısı sınırları içinde kalmak şartıyla, mümkün olan en seyrek nokta aralığına sahip NAÖC kullanılmalıdır (*Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006*).

NAÖC ile yapılan hacim ve yüzey alanı hesaplamalarında, ölçümün doğruluğunu artırmak için, her bir kesit görüntüsü üzerine rastgele olarak üç defa veya daha fazla atılan NAÖC ile yapılan tüm sayımların ortalamasının alınması gerekir (*Canan ve ark., 2002; Çolakoğlu, 2006*).

### 1.1.3.3. Hata Katsayısının Hesaplanması

Cavalieri prensibinde stereolojik diğer metodlarda olduğu gibi hata katsayısı hesaplanabilmektedir. NAÖC'deki nokta yoğunluklarının ve kesit aralığının, dolayısıyla örnekleme yeterli olup olmadığı bu hesaplama ile sorgulanabilmektedir. Hesaplama sonucunda elde edilen hata katsayısı beklenen değer ise yapılan stereolojik işlemlerin uygun olduğu kararına varılır. Beklenen hata katsayısı elde edilemiyorsa bu durumda istenen hata katsayısını elde edene kadar kesit sayısı veya nokta sıklığında değişikliğe gidilir (*Pakkenberg ve ark., 1989; Garcia ve ark., 2000a; Garcia ve ark., 2000b; Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006*). Cavalieri prensibi ile hacim hesaplanmasında Gundersen ve ark. (1999) bir hata katsayısı hesaplama formülü geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu formül Şahin ve ark. (2003) tarafından detayları aktarılan yöntemle göre kullanılabilir. Hata katsayısı hesaplaması üç adımda yapılır; 1. Karmaşıklık (Noise) Değerinin Bulunması:

Karmaşıklık, kesitlere ya da dilimlere ayrılmış olan ya da görüntüleme yöntemleriyle elde edilen kesit görüntülerinin yüzey alanlarının karmaşıklık değerini yansıtır. Bu değer aşağıdaki formül ile bulunur.

$$Noise = 0.0724 \times (b / \sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

Formüldeki “0,0724” rakamı hata katsayısı hesaplamasının bu adımı için kullanılan bir istatistik sabitidir. “ $b/\sqrt{a}$ ” ise, dilimlere ayrılan örneğin kesit görüntülerinde ortaya çıkan izdüşüm şeklinin sınırlarının karmaşıklığını gösteren bir değerdir. Bu değer, incelenecek yapının kesit izdüşümlerinde ortaya çıkan kenar uzunluğunun yüzey alanının kareköküne bölünmesi ile elde edilir. “ $\sum P$ ”, tüm kesitlerde sayılan toplam nokta sayısını gösterirken, “ $n$ ” ise kesit sayısını gösterir (*Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*). 2. Toplam Alan Değişkenliği (Varyansı, VarSRÖ): Çalışılan yapıdan, belli yönde kesitler alınması sonucu elde edilen kesit iz düşümleri arasındaki alan değişimini ifade eder. Kesit yüzey alanları arasındaki alan değişimi hesaplamasında kullanılan formül aşağıda belirtildiği gibidir.

$$Var_{SRÖ} \left( \sum_{i=1}^n a \right) = \left\{ 3x \left( \sum_{i=1}^n P_i^2 - Noise \right) - 4x \sum (P_i \times P_{i+1}) + \sum (P_i \times P_{i+2}) \right\} / 12$$

Formüldeki  $Var_{SRÖ} \left( \sum_{i=1}^n a \right)$  n adet kesitte ortaya çıkan toplam alan değişimini ifade eder.  $\sum P_i^2$  ; i numaralı kesitte sayılan nokta sayılarının karelerinin toplamını ifade eder.  $\sum P_i \times P_{i+1}$ ; i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının kendisinden sonraki kesitte sayılan nokta sayısı ile çarpımlarının toplamını ifade eder.  $\sum P_i \times P_{i+2}$  ise; i numaralı kesitte sayılan nokta sayılarının kendilerinden iki kesit sonra gelen kesitte sayılan nokta sayılarının çarpımlarının toplamını ifade eder (*Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*).

Bu formül **Tablo 1.1**'deki A, B, C, değerlerinin yardımı ile şu şekilde basitleştirilir.

$$Var_{SRÖ} \left( \sum_{i=1}^n a \right) = [3 \times (A - Noise) - (4 \times B) + C] / 12$$

**Tablo 1.1.** Toplam alan değişkenliği varyansını hesaplamak için kullanılan tablo.  $i$ ; kesit numarasını,  $P_i$ ;  $i$  numaralı kesitte sayılan nokta sayısını,  $P_i \times P_i$ ;  $i$  numaralı kesitteki toplam nokta sayılarının çarpımını,  $P_i \times P_{i+1}$ ;  $i$  numaralı kesit ile bir sonraki kesitteki toplam nokta sayılarının çarpımını,  $P_i \times P_{i+2}$ ;  $i$  numaralı kesit ile iki sonraki kesitte sayılan toplam nokta sayılarının çarpımını,  $\Sigma P$ ; A, B, C sütunlarındaki sayıların toplamını ifade etmektedir (Çolakoğlu, 2006).

Kesit No (i)	$P_i$	$P_i \times P_i$	$P_i \times P_{i+1}$	$P_i \times P_{i+2}$
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Toplam	$\Sigma P =$	A =	B =	C =

3. Toplam Nokta Sayısının ( $\Sigma P$ ) Toplam Değişkenliği (Varyansı): Hata katsayısı hesaplamasının son basamağı olan bu aşamada önce ilk iki hesaplamadan elde edilen iki varyans değeri toplanarak toplam varyans değeri elde edilir.

$$\text{Toplam Varyans} = \text{Noise} + \text{Var}_{\text{SRÖ}}$$

Toplam varyans elde edildikten sonra aşağıdaki formül ile hata katsayısı hesaplanır.

$$\text{HK} (\Sigma P) = \frac{\sqrt{\text{Toplam Varyans}}}{\Sigma P}$$

Hata katsayısı değerinin genel olarak kabul edilen üst sınırı % 5'tir (*Clatterbuck ve Sipos, 1997; Şahin ve ark., 2001; Şahin ve ark., 2003*). Elde edilen hata katsayısı değeri hedeflenen hata katsayısı değerinden büyük ise kesit sayısı veya kullanılan noktalı alan ölçüm cetvelinin nokta sıklığı artırılır. Hesaplamalar sonucu elde edilen hata katsayısının hedeflenen değerden çok küçük olduğu görülürse gereğinden fazla kesit alındığı veya noktalı alan ölçüm cetvelindeki noktaların gereğinden fazla sık noktalar içerdiği anlaşılır. Hata katsayısını etkileyen bu değerlerden birini veya gerekirse her ikisini azaltarak stereolojinin etkinlik prensibi gerçekleştirilmelidir (*Çolakoğlu, 2006; Arslan, 2007*).

#### **1.1.3.4. MR Görüntüleri Kullanılarak Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesabı ve Klinikte Kullanımı**

Klinikte fizik muayenede yapıların şekli, büyüklüğü ve yerleşimi hakkındaki bilgiler, hekimin aldığı eğitime ve mesleki tecrübesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Teşhis için fizik muayenede yeterli bilgiye ulaşılamadığı durumda BT veya diğer görüntüleme yöntemlerine başvurulur. BT ve MRG ile organ ve dokuların değerlendirilmesi veya enfeksiyon, tümör gibi patolojik durumların tespiti kolaylıkla yapılabilmektedir (*Diab ve ark., 1998; Goh ve ark., 2000; Schinina ve ark., 2001; Odacı ve ark., 2005; Çolakoğlu, 2006*). Bu yöntemlerle birlikte diğer radyolojik tetkiklerde de görüntülerin yorumlanmasında yine hekimin aldığı eğitim ve mesleki tecrübenin etkisi büyüktür. Bu durum, görüntülerin değerlendirilmesinde subjektifliğe yol açmaktadır. Bu şekildeki değerlendirmeler her zaman kişisel taraflılığa açık olduğundan stereolojide bu tür değerlendirmeler “tarafli” olarak kabul edilir (*Lang ve ark., 1998; Goh ve ark., 2000; Schinina ve ark., 2001; Odacı ve ark., 2005*). Böyle bir durumda teşhise yardımcı olması amacıyla sıklıkla kullanılan BT ve MRG'nin değerlendirilmesinde kişisel farklılıkların olup olmayacağı, değerlendirmelerin kesinlik ifade eden sayısal verilerle ifade edilip edilemeyeceği ve iki boyutlu görüntülerden üç boyutlu yapı hakkında bilgi edinilmeye çalışılırken hatalardan uzak bir değerlendirmenin yapılıp yapılamayacağı karşımıza çıkan en önemli sorulardır. Klinikte çeşitli kullanım şekilleri ile son yıllarda yaygın hale gelen

Cavalieri prensibi ile, gerçekte üç boyutlu olan her yapının BT ve MRG teknikleri ile birbirine paralel iki boyutlu görüntüleri alınarak, tarafsız ve etkin bir şekilde hacminin hesaplanabileceği gösterilmiştir (*Mazonakis ve ark., 1998; Calmon ve Roberts, 2000; Webb ve ark., 1999; Roberts ve ark., 2000; Verstraete ve Lang, 2000; Odacı ve ark., 2005*). BT ve MRG teknolojisinin ilerlemesi ile birlikte organ veya yapıların hacmi hakkında bilgi veren teknikler artmıştır. Stereolojik yöntemlerin dışında kalan bu teknikler geometrik ve planimetrik teknikler olarak karşımıza çıkar. Geometrik yöntemlerde yapının elipsoid veya küresel olduğu ön kabulü ile hesaplama yapılır. Bu ön kabuller sonuçların gerçek değerden farklı olmasına yol açacaktır. Planimetrik tekniklerin kullanımında ise, kullanılan yöntem ve programların bir kısım ön kabuller içermesi, sonuçların yine taraflı olmasına neden olmaktadır (*Fargason ve ark., 1982; Xue ve Albright, 1999; Odacı ve ark., 2005*). BT ve MRG sistemleriyle elde edilen birbirine paralel kesitler üzerinden, organ veya yapıların hacmi, bir ön kabul gerektirmeksizin tarafsız ve etkin bir biçimde hesaplanabileceği kaynaklarda gösterilmiştir (*Diab ve ark., 1998; Mazonakis ve ark., 1998; Odacı ve ark., 2005*). Cavalieri prensibi ile hacim ölçümü için kullanılan noktalı alan ölçüm tekniklerinin, planimetrik tekniklere kıyasla daha gerçek değere yakın sonuçlar verdiği de yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir (*Odacı ve ark., 2005*).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Katılımcılar ve Grupların Oluşturulması

Araştırmamız “*Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu*” tarafından 03.07.2014 tarih ve 2014/10-211 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmamıza 18-65 yaş grubundaki AKÜ tıp fakültesi psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören ve hastanın yatışı sırasında MR görüntülemesi incelenen ve istenilen demografik ve klinik bilgileri kayıtlı olan 21 SCZ hastası ile her bir MR incelemesi için radyolog raporu gözden geçirilen ve herhangi bir patolojik bulgu içermeyen 18-65 yaş grubundaki 21 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Sağlıklı gönüllülerden talamus morfolojisini etkileyebilecek herhangi bir hastalık veya intrakranial patolojiye (*travma, tümör, Alzheimer hastalığı vb.*) sahip olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### 2.2. Demografik Bilgiler

SCZ hastalarına ait demografik ve klinik bilgiler (hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastanede yatış süresi, elektro konvulzif tedavi (*EKT*) alıp almadığı, pozitif ve negatif semptom skoru (*PANSS*) retrospektif olarak gözden geçirildi ve kayıt altına alındı.

PANSS, pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir (*Kay ve ark., 1987*). Bu 30 maddenin 18’i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinden 12’si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden uyarlanmıştır. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16’sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, ağırlığına göre 1 ile 7 arasında değerlendirme yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır.

Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır

Çalışmaya dahil edilen bireylerde incelenen parametreler **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** SCZ ve gönüllülere ait demografik ve klinik bilgiler ile beyin hacim ölçümlerinin kayıt edildiği örnek tablo.

<b>DEMOGRAFİK BİLGİLER</b>	
Hasta Numarası:	Eğitim durumu:
Cinsiyet :	El tercihi :
Yaş :	
<b>DİĞER KLİNİK BİLGİLER</b>	
Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi
Hastanede Yatış Süresi	Elektro Konvülsif Tedavi (EKT) Alıp- Almadığı
Pozitif Semptom Skoru (PSS)	Negatif Semptom Skoru (NSS)
Genel Psikopatoloji	Madde Bağımlılığı
Var Olan Sekonder Hastalıklar	
<b>HACİM ÖLÇÜMLERİ</b>	<b>UZUNLUK ÖLÇÜMLERİ</b>
Sağ Talamus Hacmi	Kafatası Çapı Uzunluğu
Sol Talamus Hacmi	
Total Talamus Hacmi	

### 2.3. Noktalı Alan Ölçüm Cetveli (NAÖC)

Kesit almak ve nokta saymak sureti ile hesaplanmış olan hacim değerinin doğruluğu hata katsayısı ile sorgulanabilmekte ve elde edilen kesit sayısının ya da kullanılan nokta sayısının yeterli olup olmadığı hata katsayısı ile tespit edilebilmektedir. Cavalieri prensibi ile yapılan ölçümlerde hata katsayısının kabul edilebilir seviyesi %5'tir (*Clatterbuck ve Sipos, 1997; Şahin ve ark., 2001; Şahin ve ark., 2003*). Hata katsayısı bu değer altında elde ediliyorsa yapılan işlemlerin doğru olduğu kararına varılırken aksi durumda uygun hata katsayısı elde edilene kadar kesit sayısı ya da nokta sıklığı değiştirilmektedir (*Şahin ve ark., 2001; Odacı ve ark., 2005*). Çalışmamızda hata katsayısı hesaplamaları Şahin ve ark.'nın (2003) çalışmalarında detayları belirtilen formül yardımı ile yapıldı. Bu hesaplamalar sonucunda



NAÖC'deki nokta aralığı (*d*) 2,5 mm olarak ayarlandı. Bilgisayar ortamında oluşturulan NAÖC 600 dpi çözünürlüğe sahip bir lazer yazıcı kullanılarak asetata basıldı. Böylece şeffaf bir NAÖC elde edilmiş oldu.

## 2.4. MRG Ölçümleri

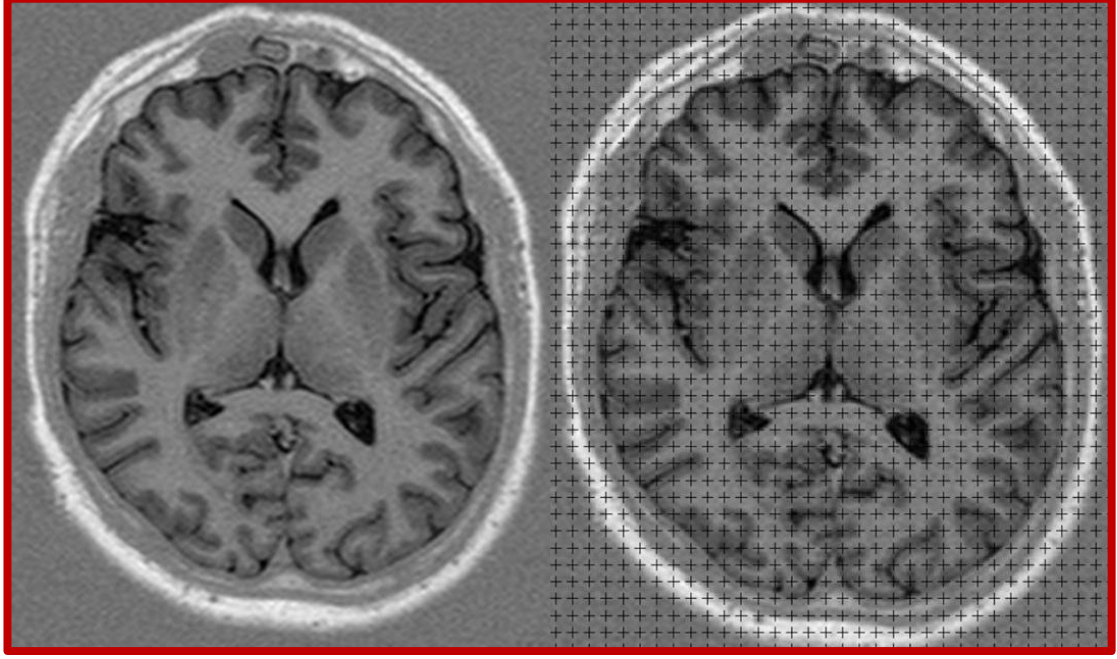
Üniversitemiz Radyoloji Anabilim Dalından 1.5 Tesla gücünde MRG cihazı (*Philips Intera, Philips Medical Systems, Best, Netherlands*) ile standart kafa sargısı kullanılarak yapılan MRG incelemeleri kullanıldı. Sagittal TSE T1 (*TR: 450 msn, TE: 10 msn*) ve aksiyel planlarda TSE T1 (*TR: 450 msn, TE: 10 msn*), TSE T2 (*TR: msn, TE: 90 msn*) ve FLAIR T2 (*TR: 450 msn, TE: 10 msn*) ağırlıklı görüntüler, kesit kalınlığı ve kesitlerarası boşluk sagittal planda 4 mm/1 mm, aksiyel planda 5 mm/0.5 mm idi. Ölçümler PACS sistemi (*Enlil, Eroğlu, Eskişehir*) üzerinden aksiyal ve sagittal MRG kesitleri kullanılarak yapıldı.

### 2.4.1. Talamus Hacim Ölçümü

MR görüntülerinin herbir kesitinde talamus üzerine NAÖC rastgele yerleştirildi ve talamus alanına düşen noktalar sayıldı (*Şekil 2.1*). Sayım işlemi her bir kesit görüntüsü için üç defa yapıldı ve bu sayımların ortalaması alındı (*gözlemci-içi / intra-observer tutarlılık*). Sayım esnasında NAÖC üzerinde bulunan ve noktayı temsil eden işaretin sağ üst köşesi kullanıldı. Görüntüde talamus üzerine ve sınırlarına isabet eden noktalar sayıma dâhil edildi. Sınırın dışındaki diğer noktalar, sınıra çok yakın olsalar bile sayıma dahil edilmedi (*Canan ve ark., 2002*). Sayım sonrası elde edilen veriler aşağıdaki formüle göre hazırlanmış bir Microsoft Office Excel hesap tablosu sayfasına girilerek talamus hacim hesaplaması yapıldı.

$$V = t \times [(SU \times d) / SL]^2 \times \Sigma P$$

Formüldeki “t” kesit kalınlığını, “SU” MR görüntülerindeki skalanın gösterdiği uzunluğu, “d” noktalı alan ölçüm cetvelindeki noktalar arasındaki mesafeyi, “SL” MR görüntülerindeki skalanın uzunluğunu, “P” ise her bir seri kesit görüntüsünden elde edilen nokta sayısını göstermektedir.



**Şekil 2.1.** MRG görüntülerinin herbir kesitinde talamus üzerine NAÖC rastgele yerleştirildi ve talamus alanına düşen noktalar sayıldı.

#### 2.4.2. Kafatası Çapı Ölçümü

Midsagittal kesitte glabella ile inion arasındaki mesafe ölçüldü (*Kalia ve ark. 2008*). Midsagittal kesit öngörüsü için corpus callosum, septum pellucidum, cerebellum ve aqueductus cerebri açıklığının net görülebilmesi kriter olarak alındı (*Keshavan ve ark. 2002; Schwing ve ark. 2014*) (*Şekil 2.2*).



**Şekil 2.2.** Midsagittal kesitte glabella ile inion arasındaki mesafe ölçümü

Tüm MR görüntülerine ait ölçümler iki ayrı araştırmacı tarafından bağımsız olarak ölçüldü. Araştırmacıların ölçümleri arasında anlamlı bir fark yoktu (*gözlemcilerarası / inter-observer tutarlılık*). Bu nedenle araştırmacıların ölçümlerinin ortalaması “ölçüm değeri” olarak alındı.

## 2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (*ortalama, standart sapma, frekans*) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza katılan kontrol ve SCZ gruplarına ait demografik özellikler **Tablo 3.1.**'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre kontrol grubu 12 erkek 9 kadından oluşmakta olup yaş ortalaması  $36,00 \pm 7,59$  yıl (*20-45 yıl arasında*) idi.

SCZ hastalar ise 11 erkek 10 kadından oluşmaktaydı ve yaş ortalaması  $37,38 \pm 16,02$  yıl (*19-81 yıl arasında*) idi. Kontrol ve hasta grupları cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı.

**Tablo 3.1.** Kontrol ve SCZ hasta gruplarının demografik bilgileri ve değerlerinin karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Parametreler	Kontrol Grubu(n=21)	Hasta Grubu(n=21)	P Değeri
Cinsiyet (K-E)	9 - 12	10 - 11	0,75
Yaş (Yıl)	$36,00 \pm 7,59$	$37,38 \pm 16,02$	0,57

### 3.2. Talamus Hacim Ölçümleri

Çalışmamızda bütün katılımcıların kranial MRG'leri değerlendirilmiş olup, kontrol ve SCZ gruplarına ait sağ talamus, sol talamus ve total talamus hacim ölçümleri **Tablo 3.2.** ve **Şekil 3.1**'de gösterilmiştir.

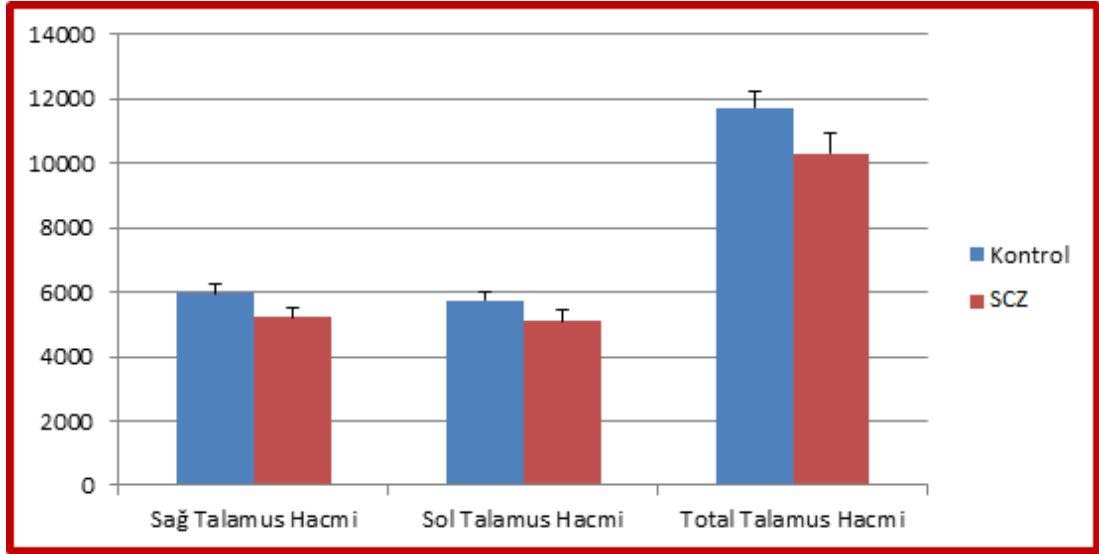
Yapılan bu ölçümler sonucunda; sağ talamus, sol talamus ve total talamus hacimleri kontrol grubunda sırası ile  $5965,2 \pm 285,4 \text{ mm}^3$ ,  $5746,8 \pm 282,3 \text{ mm}^3$  ve  $11712,0 \pm 541,3 \text{ mm}^3$ ; buna karşılık SCZ grubunda ise  $5214,4 \pm 316,0 \text{ mm}^3$ ,  $5089,5 \pm 352,9 \text{ mm}^3$  ve  $10304,0 \pm 651,3 \text{ mm}^3$  olarak bulundu (**Grafik 3.1**).

Talamus hacmine göre iki grup karşılaştırıldığında SCZ grubunda her üç parametrenin de istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı görüldü. (**Tablo 3.2.**).

**Tablo 3.2.** Kontrol ve SCZ gruplarında talamus hacim ölçüm değerlerinin karşılaştırılması. Değerler  $\text{mm}^3$  ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=21)	Hasta Grubu (n=21)	P Değeri
Sağ Talamus Hacmi	5965,2 $\pm$ 285,4	5214,4 $\pm$ 316,0	<0,001
Sol Talamus Hacmi	5746,8 $\pm$ 282,3	5089,5 $\pm$ 352,9	<0,001
Total Talamus Hacmi	11712,0 $\pm$ 541,3	10304,0 $\pm$ 651,3	<0,001

**Grafik 3.1.** Kontrol ve SCZ gruplarında talamus hacim ölçümleri karşılaştırılması. Değerler  $\text{mm}^3$  ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.



SCZ grubundaki sağ, sol ve total talamus hacimlerinde birbirleriyle pozitif yönde ve kuvvetli korelasyonlar bulundu. Ayrıca sol ve total talamus hacimlerinin yaş ve hastalık başlangıç yaşıyla pozitif yönde korele oldukları bulundu (**Tablo 3.3**).

**Tablo 3.3.** SCZ grubundaki talamus hacimleri ile diğer parametrelerin korelasyonu

Parametreler	Sağ Talamus Hacmi		Sol Talamus Hacmi		Total Talamus Hacmi		Hastanın Yaşı		Hastalık Başlangıç Yaşı	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri	Değeri
Sağ Talamus Hacmi	1,00	-	0,90	<0,001	0,95	<0,001	0,44	0,45	0,33	0,14
Sol Talamus Hacmi	0,90	<0,001	1,00	-	0,97	<0,001	0,64	0,002	0,52	0,01
Total Talamus Hacmi	0,95	<0,001	0,97	<0,001	1,00	-	0,59	0,004	0,48	0,02
Hastanın Yaşı	0,44	0,45	0,64	0,002	0,59	0,004	1,00	-	0,80	<0,001
Hastalık Başlangıç Yaşı	0,33	0,14	0,52	0,01	0,48	0,02	0,80	<0,001	1,00	-

### 3.3. Kafatası Çapı Ölçümleri

Kontrol ve hasta gruplarına ait kafatası çapı ölçümleri Tablo 3.4.' de gösterilmiştir. Midsagittal kesitte glabella ile inion arasındaki mesafe ölçülerek elde edilen kafatası çapları, kontrol grubunda  $159,4\pm 5,76$ mm; hasta grubunda ise  $161,5\pm 7,06$  mm idi ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 3.4.** Kontrol ve hasta gruplarına ait kafatası çapı ölçümleri. Değerler mm ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=21)	Hasta Grubu (n=21)	P Değeri
Kafatası Çapı (mm)	$159,4\pm 5,76$	$161,5\pm 7,06$	0,29

### 3.4. Hastalık Başlangıç Yaşı

Çalışmamıza katılan SCZ grubunda, SCZ hastalığının başlangıç yaşı ortalama  $30,42\pm 13,54$  yıl idi. Hastalık başlangıç yaşı ile sol talamus ve total talamus hacimleri arasında pozitif korelasyon vardı ( $p<0,05$ ).

### 3.5. Hastalık Süresi

Çalışmamıza katılan SCZ grubunda, hastalık süresi ortalama  $84,76\pm 66,50$  ay idi. Talamus hacimleri ile aralarında herhangi bir korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ).



### **3.6. Hastanede Yatarak Tedavi Alma Süresi**

Çalışmamıza katılan SCZ grubunda, hastanede yatarak tedavi aldığı süre ortalama  $73,33 \pm 90,35$  gün olduğu ve her üç talamus hacmiyle herhangi bir korelasyon göstermediği bulundu ( $p > 0,05$ ).

### **3.7. Negatif Semptom Skoru, Pozitif Semptom Skoru, Genel Psikopatoloji**

Çalışmamıza katılan SCZ grubunda, PANSS-negatif, PANSS-pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçek skorları sırasıyla  $23,95 \pm 6,53$ ,  $25,42 \pm 7,20$  ve  $41,33 \pm 8,16$  olarak bulundu. Bu üç parametre ile talamus hacimleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Hastalık süreci ve beyin morfolojisi arasındaki ilişki, psikiyatrik ve nörolojik hastalarda, özellikle SCZ’de bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir (*Karabay ve ark., 2013*). Talamus beyine içine bilgi akışında önemli rol oynar. Talamus patalojisi SCZ ile yakından ilişkilidir. Uzun yıllardan beri, özellikle talamusu etkileyen klinik durumların neden olduğu sendromlar ile SCZ semptomları arasında çarpıcı benzerlikler indirek kanıt olarak öne sürülmüştür. Son yıllarda da, postmortem ve invivo nöro görüntüleme çalışmalarında SCZ’de talamus patolojisinin yer aldığına dair direk kanıtlar bulunmuştur (*Cronenwett ve ark., 2010*).

Bu çalışmadaki amacımız SCZ’li Türk hastalarda talamusun hacimsel yapısını stereolojik bir çalışmayla incelemek ve bu hacimsel yapının klinik bulgularla olan ilişkisini araştırmaktır.

SCZ grubu ile sağlıklı kontrol grubu sağ, sol ve total talamus hacimleri yönünden karşılaştırıldığında, SCZ grubunda her üç parametrede istatistiksel anlamlı olarak azalma bulundu (*her üç parametrede  $p < 0,01$* ). Önceki çalışmalarda bu konuda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Adriano ve ark. (2010) birkaç yapısal MRG çalışmasının SCZ’de anlamlı talamus hacim azalmalarını belirtmiştir. Rao ve ark. (2010), Coscia ve ark. (2009), Crespo-Facorro ve ark. (2007a) SCZ hastalarıyla sağlıklı gönüllülerin sağ talamus, sol talamus ve total talamus ölçümlerini karşılaştırmış ve hasta grubunun her üç parametresinin hacimlerini kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulmuşlardır. Harms ve ark. (2007) SCZ hastalarında yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülere göre talamus hacminde azalma olduğunu bulmuştur.

Bununla birlikte SCZ ve talamus hacim azalması arasındaki ilişkiyi desteklemeyen de birçok çalışma bulunmaktadır (*Andreasen ve ark., 1990, 1994; Buschbaum ve ark., 1996; Flaum ve ark., 1995; Goldstein ve ark., 1996; Jernigan ve ark., 1991; Seidman ve ark., 1997*). Bu çelişkili sonuçlar birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi, birçok çalışmada talamus yapısını ölçmek için MRG kullanılmıştır. Talamusun yapısı birçok çekirdek ve karışık beyaz ve gri cevherden oluştuğundan sınırlarını belirlemek zordur. Bu durum ölçümlerin güvenilirliğini nispeten düşük kılmaktadır (*Andreasen 1997*). İkincisi, hastalardaki yaş, cinsiyet,

dominant el ve klinik semptom profilindeki farklılıklar etkili olabilir (*Beyne ve ark., 2009*).

Çalışmamızın diğer bir bulgusu olarak ta PANSS skalasının pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt ölçek puanları ile talamus hacimleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca sırasıyla sol talamus ve total talamus hacimleri ile hasta yaşı ( $r:0,64; p < 0,01 / r:0,59; p < 0,01$ ) ve hastalık başlangıç yaşı arasında ( $r:0,52; p:0,01 / r:0,48; p:0,02$ ) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. Önceki çalışmalarda prefrontal korteks ve diğer beyin bölgelerindeki gri cevher azalması ile negatif semptomlar arasında ilişki bulunmuştur. Çıtak ve ark. (*2009*) 22 MR ile yaptığı pozitif ve negatif belirtilerle beyin morfolojisini araştıran çalışmasında, 3. ve 4. ventrikül temporal, paryetal korteks ve bazal çekirdek hacimleri ile pozitif ve negatif belirtilerle ilişkili bulmuştur ama talamus hacmiyle herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Crespo-Facorro ve ark. (*2007b*) SCZ hastalarında talamus hacim azalmasıyla kognitif fonksiyonların ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.

Rao ve ark. (*2010*); sağ talamus hacmi ( $r:-0,52; p:0,03$ ), sol talamus hacmi ( $r:-0,50; p:0,04$ ) ve total talamus hacmi ( $r:-0,52; p:0,03$ ) ve negatif belirtilerin toplam şiddeti arasında negatif korelasyon saptamışlardır, yine pozitif belirtilerin toplam şiddetiyle de ile sağ talamus hacmi ( $r:0,55; p:0,02$ ), sol talamus hacmi ( $r:0,53; p:0,03$ ) ve total talamus hacmi ( $r:0,55; p:0,02$ ) arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır.

Danivas ve ark. (*2013*) da negatif semptom skoru ile talamus hacmi arasında ilişki olduğunu ifade etmiştir.

Antipsikotikler ve talamus hacmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda önemli sonuçlar elde etmiştir. Gur ve ark. (*1998*), tipik antipsikotik dozunun toplam talamus hacmi ile anlamlı ve pozitif korele olduğunu bildirmiştir. Strungas ve ark. (*2003*) da atipik antipsikotiklerin, talamusun hacimsel genişlemesi ile ilişki olduğunu göstermiştir.

Preuss ve ark. (*2004*)'nın ilk epizod SCZ hastaları ve kronik SCZ hastalarını talamus hacmine göre karşılaştırıldığı çalışmasında; iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, ilk epizod SCZ hastalarında negatif semptomlar

talamus hacimleriyle korele bulunmuştur. Kronik hastalarda da hastalık süresi ve ekstrapiramidal semptomlar talamus hacmiyle ilişkili bulunmuştur.

Birlikte ele alındığında, çalışmamızda talamus hacmi ile SCZ klinik şiddeti ve profili arasında ilişki bulunamadı. Bu sonuç çalışmamızdaki metodoloji farklılığından kaynaklanabilir. Bu konuyu aydınlatma da daha geniş örneklem grubunu içeren boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5. SONUÇ

Çalışmamızda şizofreni hastaları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sağ, sol ve toplam talamus hacimleri daha küçük olduğunu ve talamus hacimlerinin hasta yaşı ve hastalık başlangıç yaşıyla korelasyon olduğunu buldu. Bu bulgular beyinin birçok alanından gelen afferent impulslar için filtre vazifesi gören talamusun; düşünce, davranış ve duyuşta önemli bozuklukların olduğu şizofrenin patofizyolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

**ÖZET****Şizofreni Hastalarında Talamustaki Hacimsel Değişikliklerin Stereolojik Yöntem ile Araştırılması**

Bu çalışmadaki amacımız şizofreni (SCZ) hastalarda talamusun hacimsel yapısını stereolojik bir çalışmayla incelemek ve bu hacimsel yapının klinik bulgularla olan ilişkisini araştırmaktı.

Çalışmamıza 18-65 yaş grubundaki AKÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören ve hastanın yatışı sırasında Manyetik Resonans (MR) görüntülemesi incelenen ve istenilen demografik ve klinik bilgileri kayıtlı olan 21 SCZ hastası ile her bir MR incelemesi için radyolog raporu gözden geçirilen ve herhangi bir patolojik bulgu içermeyen 18-65 yaş grubundaki 21 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Sağ, sol ve toplam talamus hacimleri şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ( $0.001 < p$ , her üç parametrede). PANSS skalasının pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt ölçek puanları ile talamus hacimleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca sırasıyla sol talamus ve total talamus hacimleri ile hasta yaşı ( $r:0,64$ ;  $p < 0,01$  /  $r:0,59$ ;  $p < 0,01$  ) ve hastalık başlangıç yaşı arasında ( $r:0,52$ ;  $p:0,01$  /  $r:0,48$ ;  $p:0,02$ ) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Sonuç olarak talamus, şizofreninin patofizyolojisinde yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anatomi, hacim, stereoloji, şizofreni, talamus.

## SUMMARY

### **Investigation of Volumetric Changes of the Thalamus in Schizophrenia Patients by Stereological Method**

The aim of the study was to examine the thalamus volume and to investigate relationship between this volume structure and clinical symptoms by stereological study in schizophrenia patients

This retrospective study was performed on 21 patients with schizophrenia admitted to the inpatients psychiatry clinic of university hospital of Afyonkarahisar in Turkey. Patients who had MRI scans and medical history included socio-demographic and clinical information. The control group consisted of 21 healthy individuals from the community. They age and sex mathed with patientgroup.

Right, left, and total thalamus volumes of patients were significantly smaller than those of controls. In additional to, left and total thalamus volumes were positive correlated with the age of patient and age of onset ( $p<0.01$ ,  $p:0.02$ , respectively).

Thalamus may play a role in pathophysiology of schizophrenia

**Keywords:** Anatomy, volume, stereology, schizophrenia, thalamus.

## KAYNAKLAR

- ADRIANO, F., SPOLETINI, I., CALTAGIRONE, C., SPALLETTA, G. (2010). Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, **123(1)**: 1-14.
- ANDREASEN, NC. (1997). The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, **42(1)**: 27-33.
- ANDREASEN, NC., ARNDT, S., SWAYZE, V, 2ND., CIZADLO, T., FLAUM, M., O'LEARY, D., EHRHARDT, JC., YUH, WT. (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, **266(5183)**: 294-298.
- ANDREASEN, NC., EHRHARDT, JC., SWAYZE, VW. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, **47**: 35– 44.
- ARINCI, K., ELHAN, A. (2001). Anatomi. 2. Cilt, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- ARSLAN, S. (2007). Şant yerleştirilmiş Hidrosefalili yeni doğanlarda beyin ventrikül hacimlerinin stereolojik metotla hesaplanması. Y.lisans tezi, Erciyes Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. sy.22-31.
- BYNE, W., HAZLETT, EA., BUCHSBAUM, MS., KEMETHER, E. (2009). The thalamus and schizophrenia: Current status of research. *Acta Neuropathol*, **117**: 347–368.
- Bonaventura Cavalieri Biyografisi. Erişim: [<http://www.biyografi.info/kisi/bonaventura-cavalieri>]. Erişim Tarihi: 25.08.2014.
- Bonaventura Cavalieri.Erişim: [[http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura Cavalieri](http://en.wikipedia.org/wiki/Bonaventura_Cavalieri)]. Erişim Tarihi: 25.08.2014.
- BRAZIS, P.W., JOSE, C., MASDEU, JOSE BILLER. (2007). Localization in Clinical Neurology, Philadelphia,Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Klawer business, 5th Ed, The Anatomic Localization of Lesions In The Thalamus, 399-420.
- BUCHSBAUM, MS., SOMEYA, T., TENG, CY., ABEL, L., CHIN, S., NAJAFI, A., HAIER, RJ., WU, J., BUNNEY WE JR. (1996). PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **153(2)**: 191-199.
- CALMON, G., ROBERTS, N. (2000). Automatic measurement of changes in brain volume on consecutive 3D MR images by segmentation propagation. *Magn. Reson. Imaging*, **18**: 439-453.



- CANAN, S., BAHADIR, A., YILDIRIM, Ş., ODACI, E., ŞAHİN, B., BAŞ, O., ÇOLAKOĞLU, S., BİLGİÇ, S., KAPLAN, S. (2004). Stereolojik Uygulamalarda kullanılan pratik gereçler ve bilgisayar destekli stereolojik analiz cihazları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, **24**: 672-680.
- CANAN, S., ŞAHİN, B., ODACI, E., ÜNAL, B., ASLAN, H., BİLGİÇ, S., KAPLAN, S. (2002). Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, **22(1)**: 7-14.
- CLATTERBUCK, R.E., SIPOS, E.P. (1997). The efficient calculation of neurosurgically relevant volumes from computed tomographic scans using Cavalieri's direct estimator. *Neurosurgery*, **40**: 339-342.
- COSCIA, DM., NARR, KL., ROBINSON, DG., HAMILTON, LS., SEVY, S., BURDICK, KE., GUNDUZ-BRUCE, H., MCCORMACK, J., BILDER, RM., SZESZKO, PR. (2009). Volumetric and shape analysis of the thalamus in first-episode schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, **30(4)**: 1236-1245.
- CRESPO-FACORRO, B., ROÍZ-SANTIÁÑEZ, R., PELAYO-TERÁN, JM., RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, JM., PÉREZ-IGLESIAS, R., GONZÁLEZ-BLANCH, C., TORDESILLAS-GUTIÉRREZ, D., GONZÁLEZ-MANDLY, A., DÍEZ, C., MAGNOTTA, VA., ANDREASEN, NC., VÁZQUEZ-BARQUERO, JL. (2007a). Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage*, **35(4)**: 1613-1623.
- CRESPO-FACORRO, B., BARBADILLO, L., PELAYO-TERÁN, JM., RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, JM. (2007b). Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, **19(4)**: 325-336.
- CRONENWETT, WJ., CSERNANSKY, J. (2010). Thalamic pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, **4**: 509-528.
- CSERNANSKY, JG. (2007). Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *ScientificWorld Journal*, **2;7**: 135-143.
- ÇITAK, S., ÇAKICI, M., ÇAKICI, ET., AKER, AT. (2009). Şizofrenik hastalarda negatif ve pozitif belirtiler ile yapısal beyin görüntüleme (MRG) bulgularının ilişkisi. *Düşünen Adam*, **22(1-4)**: 18-26.
- ÇOLAKOĞLU, S. (2006). Boyun Omurlarının (C3-C7) gövde hacimlerinin stereolojik yöntemlerle hesaplanması. Doktora tezi, Fırat Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ. sy. 5-51.

- DANIVAS, V., KALMADY, SV., VENKATASUBRAMANIAN, G., GANGADHAR, BN. (2013). Thalamic shape abnormalities in antipsychotic naïve schizophrenia. *Indian J Psychol Med*, **35(1)**: 34-38.
- DIAB, K.M., OLLMAR, S., SEVASTIK, J.A., WILLERS, U., SVENSSON, A. (1998). Volumetric determination of normal and scoliotic vertebral bodies. *Eur. Spine J*, **7(4)**: 282-288.
- Embryology of the brain and CSF. Erişim: [\[https://edutoolanatomy.wikispaces.com/Embryology\]](https://edutoolanatomy.wikispaces.com/Embryology). Erişim Tarihi: 08.05.2015.
- FARGASON, R.A., JACQUES, S., RAND, R.W., SHELDEN, C.H. (1982). A three dimensional and volume determination of tumors of the cerebellopontine angle. *Surg. Neurol*, **18**: 112-115.
- FLAUM, M., SWAYZE, VW, 2ND., O'LEARY, DS., YUH, WT., EHRHARDT, JC., ARNDT, SV., ANDREASEN, NC. (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **152(5)**: 704-714.
- GARCIA-FINANA, M., CRUZ-ORIVE, L.M. (2000a). Fractional trend of the variance in Cavalieri sampling. *Image Analysis and Stereology*, **19**: 71-79.
- GARCIA-FINANA, M., CRUZ-ORIVE, L.M. (2000b). New approximations for the variance in Cavalieri sampling. *Journal of Microscopy*, **199**: 224-238.
- GLASER, J.R., GLASER, E.M. (2000). Stereology, morphometry, and mapping: The whole is greater than the sum of its parts. *J. Cehm. Neuroanat*, **20**: 115-126.
- GOH, S., PRICE, R.I., SONG, S., DAVIS, S., SINGER, K.P. (2000). Magnetic resonancebased vertebral morphometry of the thoracic spine: age, gender and level-specific influences. *Clin. Biomech*, **15(6)**: 417-425.
- GOLDSTEIN, JM., SEIDMAN, LJ., GOODMAN, JM., KOREN, D., MAKRIS, N., KENNEDY, D.N., WEINTRAUB, S., CAVINESS, V.S., TSUANG, M.T. (1996). The impact of sex on cognition and structural brain MRI in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **39**: 575.
- GREENSTEIN, B., GREENSTEIN, A. (2000). Color Atlas of Neuroscience, 1st edition, 26-32.
- GUNDERSEN, H.J.G., JENSEN, E.B.V., KIEU, K., NIELSEN, J. (1999). The efficiency of systematic sampling in stereology reconsidered. *Journal of Microscopy*, **193(3)**: 199-211.
- GUR, RE., MAANY, V., MOZLEY, PD., SWANSON, C., BILKER, W., GUR, RC. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **155**: 1711-1717.

- HARMS, MP., WANG, L., MAMAH, D., BARCH, DM., THOMPSON, PA., CSERNANSKY, JG. (2007). Thalamic shape abnormalities in individuals with schizophrenia and their nonpsychotic siblings. *J Neurosci*, **27(50)**: 13835-13842.
- HECKERS, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, **11**: 520-528.
- HERRETO, MT., BARCIA, C., NAVARRO, JM. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*, **18(8)**: 386-404.
- ILINSKY, I. A., KULTAS-ILINSKY, K. (1995). The Basal Ganglia and the Thalamus in P. Michael Conn. Neuroscience in Medicine, J.B. Lippincott Company, USA. 19:343-366.
- JERNIGAN, TL., ZISOOK, S., HEATON, RK., MORANVILLE, JT., HESSELINK, JR., BRAFF, DL. (1991). Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, **48**: 881-890.
- KALIA, S., SHETTY, S. K., PATIL, K., MAHIMA, V. G. (2008). Stature estimation using odontometry and skull anthropometry. *Indian Journal of Dental Research*, **19(2)**: 150-154.
- KARABAY, N., ONIZ, A., GOKÇAY, D., ALPTEKIN, K., HUGDAHL, K., OZGOREN, M. (2013). The relationship between illness duration and brain morphometry in schizophrenia: Heschl's Gyrus and Prefrontal Cortex Volumetry. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*, **30(1)**:153-67.
- KAY, SR., FISZBEIN, A., OPLER, LA. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, **13(2)**: 261-276.
- KESHAVAN, MS., DIWADKAR, VA., HARENSKI, K., ROSENBERG, DR., SWEENEY, JA., PETTEGREW, JW. (2002). Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72(6)**: 757-760.
- KOSTAKOĞLU, AE., BATUR, S., TİRYAKİ, A. (1999). Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, **14**: 23-32.
- LANG, T., AUGAT, P., MAJUMDAR, S., OUYANG, X., GENANT, H. K. (1998). Noninvasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone*, **22(5)**: 149-153.
- MAZONAKIS, M., DAMILAKIS, J., VARVERIS, H. (1998). Bladder and rectum volume estimations using CT and stereology. *Comput. Med. Imaging Graph*, **22(3)**: 195-201.

- MINZENBERG, MJ., LAIRD, AR., THELEN, S., CARTER, CS., GLAHN, DC. ( 2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch GenPsychiatry*, **66**: 811-822.
- NOORAFSHAN, A. (2001). Stereological study on the submandibular gland in hypothyroid rats. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, **109**: 223-227.
- ODACI, E., BAHADIR, A., YILDIRIM, Ş., ŞAHİN, B., CANAN, S., BAŞ, O., BİLGİÇ, S., KAPLAN, S. (2005). Cavalieri prensibi kullanılarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleri üzerinden hacim hesaplanması ve klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci*, **25**: 421-428.
- PAKKENBERG, B., BOESEN, J., ALBECK, M., GJERRIS, F. (1989). Unbiased and efficient estimation of total ventricular volume of the brain obtained from CT-scans by a stereological method. *Neuroradiology*, **31**: 413-417.
- Pituitary Gland Location In Skull. Erişim: [<http://becuo.com/pituitary-gland-location-in-skull>] Erişim Tarihi: 08.05.2015.
- PREUSS, UW., ZETZSCHE, T., JAGER, M., GROLL, C., FRODL, T., BOTTLENDER, R., LEİNSİNGER, G.,HEGERL, U., HAHN, K., MOLLER, HJ., MEISENZAHL, EM.(2005) Thalamic volume in first episode and chronic schizohrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizohr Res*,**73(1)**: 91-101.
- RAO, NP., KALMADY, S., ARASAPPA, R., VENKATASUBRAMANIAN, G. (2010). Clinical correlates of thalamus volume deficits in anti-psychotic-naïve schizophrenia patients: A 3-Tesla MRI study. *Indian J Psychiatry*, **52(3)**: 229-235.
- ROBERTS, N., PUDDEPHAT, M.J., McNULTY, V. (2000). The benefit of stereology for quantitative radiology. *The British Journal of Radiology*, **73**: 679-697.
- SADLER, T.W. (2000). Langman Medikal Embriyoloji 11. Baskı, (Çev. Ed. BASAKLAR, A,C.) Palme Yayıncılık, Ankara.
- SAHİN, B., ASLAN, H., UNAL, B., CANAN, S., BILGIC,S., KAPLAN, S., TUMKAYA, L. (2001). Brain volumes of the lamb, rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological study. *Imagine Anal. Stereol*, **20**: 9-13.
- SAHİN, B., EMIRZEOGLU, M., UZUN, A., INCESU, L., BEK, Y., BILGIC, S., KAPLAN, S. (2003). Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *European Journal of Radiology*, **47(2)**: 164-170.
- SALU, K.J., KNAAPEN, M.W.M., BOSMAS, J., VRINTS, C.J., BULT, H. (2002). A three-dimensional quantitative analysis of restenosis parameters after balloon angioplasty: comparison between semi-automatic computer assisted planimetry and stereology. *Journal of Vascular Research*, **39**: 437-446.

- SCHININA, V., RIZZI, E.B., ROVIGHI, L., CARLI, G., DAVID, V., BIBBOLINO, C. (2001). Infectious spondylodiscitis: Magnetic resonance imaging in HIV- infected and HIV-uninfected patients. *Clin. Imaging*, **25**: 362-367.
- SCHWING, A.G., ZHENG, Y. (2014). Reliable extraction of the mid-sagittal plane in 3D brain MRI via hierarchical landmark detection. In: Biomedical Imaging (ISBI), 2014 IEEE 11th International Symposium on. IEEE, 213-216.
- ŞEFTALIOĞLU, A. (1998). Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara.
- SEIDMAN, L.J., FARAONE, S.V., GOLDSTEIN, J.M., GOODMAN, J.M., KREMEN, W.S., MATSUDA, G., HOGE, E.A., KENNEDY, D., MAKRIS, N., CAVINESS, V.S., TSUANG, M.T. (1997). Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot magnetic resonance imaging study. *Am J Med Genet.* **74(5)**: 507-514.
- SOYGÜR, H., ALPTEKİN, K., ATBASOĞLU, E.C., HERKEN, H. (2007). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara.
- STAAL, W.G., HULSHOFF POL, H.E., SCHNACK, H., VAN DER SCHOT, A.C., KAHN, R.S. (1998). Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **155**: 1784–1786.
- STRUNGAS, S., CHRISTENSEN, J.D., HOLCOMB, J.M., GARVER, D.L. (2003). State-related thalamic changes during anti-psychotic treatment in schizophrenia: Preliminary observations. *Psychiatry Res*, **124**: 121–124.
- TANER, D. (2011) Fonksiyonel Nöroanatomi. 7. Baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş., Ankara.
- TÜRKEL, Y., TERZİ, M. (2007). Talamusun anatomik ve fonksiyonel önemi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **24(4)**: 144–154.
- VERSTRAETE, K.L., LANG, P. (2000). Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *European Journal of Radiology*, **34(3)**: 229-246.
- WALTON, M.E., CROXSON, P.L., BEHRENS, T.E., KENNERLEY, S.W., RUSHWORTH, M.F. (2007). Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, **3**: 142–154.
- WEBB, J., GUIMOND, A., ELDRIDGE, P., CHADWICK, D., MEUNIER, J., THIRION, J.P., ROBERTS, N. (1999). Automatic detection of hippocampal atrophy on magnetic resonance images. *Magn. Reson. Imaging*, **17(8)**: 1149-1161.

WULFSOHN, D., GUNDERSEN, H.J.G., JENSEN, E.B.V., NYENGAARD, J.R. (2004).  
Volume estimation from projections. *Journal of Microscopy*, **215**: 111-120.

XUE, D., ALBRIGHT, Jr R.E. (1999). Microcomputer-based technique for 3-D reconstruction and volume measurement of computed tomographic images. Comparison of geometric and planimetry post-operative tumor volume effects on patient survival. *Computers in Biology and Medicine*, **29**: 377-392.