

**MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Psikiyatri Anabilim Dalı**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ PSİKİYATRİ SERVİSİNDE  
YATARAK TEDAVİ GÖREN ŞİZOFRENİ ve BİPOLAR  
BOZUKLUK TANILI HASTALARDA CAVUM SEPTUM  
PELLUCİDUM, KORPUS KALLOSUM, FORNİKS  
BOYUTLARININ ve ADEZYO İNTERALAMİCANIN  
VARLIĞININ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ile  
KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serra YÜZEREN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ömer AYDEMİR**

**Manisa, 2018**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, başta tez sürecim boyunca elinden gelen yardımı bana esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ömer AYDEMİR olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI, Prof. Dr. Erol Özmen, Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN, Prof. Dr. M. Murat DEMET, Doç. Dr. Erol OZAN ve Prof. Dr. Artuner DEVECİ'ye;

Tezime olan değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. M. Çağdaş EKER'e;

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı rotasyonum süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve asistanlık sürecimde desteğini yanımda hissettiğim Doç. Dr. Hasan KANDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Şermin YALIN SAPMAZ' a;

Asistanlık eğitimim boyunca nice güzel anılar biriktirdiğim, her birini tanımaktan çok mutlu olduğum ve beraber çalıştığımız günleri güzellekle hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma;

Bizlerden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili sağlık personellerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve psikologlarımıza;

Tez sürecim boyunca beni anlayışla karşılayan, sabırla bekleyen oğlum Bora Yamaç'a;

Bugünlerime gelmeme yardımcı olan aileme;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Serra Yüzeren

2018

# İÇİNDEKİLER

Önsöz

Tablo Dizini

| Kısaltmalar   | SAYFA     |
|---|-----------|
| <b>I. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....                                     | <b>1</b>  |
| 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi .....                              | 1         |
| 1.2. Çalışmanın Amacı .....                                       | 2         |
| 1.3. Çalışmanın Hipotezleri .....                                 | 3         |
| <b>II. GENEL BİLGİLER</b> .....                                   | <b>4</b>  |
| 2.1. Bipolar Bozukluk .....                                       | 4         |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....                                     | 4         |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....  | 5         |
| 2.1.3. Etiyoloji .....  | 5         |
| 2.1.3.1. Genetik etmenler .....                                   | 5         |
| 2.1.3.2. Nörotransmitterler ve Biyokimyasal Etmenler .....        | 6         |
| 2.1.3.3. Psikososyal Faktörler .....                              | 6         |
| 2.1.4. Nörogörüntüleme.....                                       | 6         |
| 2.1.5. Tanımlama Ölçütleri .....                                  | 7         |
| 2.2. Şizofreni.....   | 10        |
| 2.2.1. Tanım ve Tarihçe .....                                     | 10        |
| 2.2.2. Epidemiyoloji .....  | 11        |
| 2.2.3. Etiyoloji .....  | 12        |
| 2.2.3.1. Genetik .....  | 13        |
| 2.2.3.2. Çevresel Etmenler .....                                  | 13        |
| 2.2.3.3. Nörotransmitterler .....                                 | 13        |
| 2.2.3.4. Nörogelişim Hipotezi .....                               | 14        |
| 2.2.3.5. Nörodejenerasyon Hipotezi .....                          | 15        |
| 2.2.4. Nörogörüntüleme .....                                      | 16        |
| 2.2.5. Tanımlama Ölçütleri .....                                  | 17        |
| 2.3. Beyin Orta Hat Yapıları .....                                | 18        |
| 2.3.1. Septum Pellucidum .....                                    | 18        |
| 2.3.2. Korpus Kallosum .....                                      | 20        |
| 2.3.3. Forniks .....  | 22        |
| 2.3.4. Adezyo İntertalamica .....                                 | 23        |
| 2.3.5. Septum Pellucidum, Korpus Kallosum ve Forniksin İlişkisi . | 24        |
| <b>III. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....                                 | <b>25</b> |
| 3.1. Hastalar .....   | 25        |
| 3.2. MR Görüntüleme ve Boyut Hesaplama .....                      | 25        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz .....                                   | 26        |
| <b>IV. BULGULAR</b> .....   | <b>28</b> |

|  | <b>SAYFA</b> |
|--|--------------|
| <b>4.1. Tanımlayıcı Bulgular .....</b>                                     | <b>28</b>    |
| <b>4.1.1. Sosyodemografik Özellikler .....</b>                             | <b>28</b>    |
| <b>4.1.2. Hastaların Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular .....</b>      | <b>31</b>    |
| <b>4.2. MR Görüntüleme ile İlgili Bulgular .....</b>                       | <b>32</b>    |
| <b>4.2.1. Cavum Septum Pellucidum Boyutlarının Değerlendirilmesi .....</b> | <b>32</b>    |
| <b>4.2.2. Korpus Kallosum Boyutlarının Değerlendirilmesi .....</b>         | <b>36</b>    |
| <b>4.2.3. Forniks Boyutlarının Değerlendirilmesi .....</b>                 | <b>39</b>    |
| <b>4.2.4. Adezyo İntertalamicanın Değerlendirmesi .....</b>                | <b>41</b>    |
| <b>V. TARTIŞMA .....</b>   | <b>45</b>    |
| <b>5.1. Çalışmanın Üstünlükleri ve Kısıtlılıkları .....</b>                | <b>53</b>    |
| <b>VI. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>   | <b>55</b>    |
| <b>VII. ÖZET .....</b>   | <b>56</b>    |
| <b>VIII. ABSTRACT .....</b>  | <b>58</b>    |
| <b>IX. KAYNAKLAR .....</b>   | <b>60</b>    |

## TABLO DİZİNİ:

## SAYFA

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tablo 1. Araştırmaya alınan SCH ve BPB gruplarının bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı .....</b>                            | <b>30</b> |
| <b>Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ile ilgili bulgular .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>Tablo 3. Hastaların EKT tedavisi ile ilgili özellikleri .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>Tablo 4. Çalışmaya alınan hastalarda CSP varlığının değerlendirmesi .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre CPS grade verileri .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>Tablo 6. CSP boyutlarının çalışmaya alınan SCH ve BPB gruplarına göre değerlendirmesi .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>Tablo 7. CSP boyutlarının psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi</b>            | <b>35</b> |
| <b>Tablo 8. SCH ile BPB alt gruplarında CSP boyutlarının karşılaştırılması .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>Tablo 9. CC boyutlarının çalışmaya alınan hastalık gruplarına göre değerlendirmesi .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>Tablo 10. CC boyutlarının BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi</b>  | <b>38</b> |
| <b>Tablo 11. SCH ile BPB alt grupları arasında CC boyutlarının karşılaştırılması .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>Tablo 12. Forniks boyutlarının çalışmaya alınan SCH ve BPB gruplarında değerlendirmesi .....</b>                                       | <b>39</b> |
| <b>Tablo 13. Forniks boyutlarının psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi .....</b> | <b>40</b> |
| <b>Tablo 14. SCH ile BPB alt grupları arasında forniks boyutlarının karşılaştırılması .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>Tablo 15. Aİ varlığının yaş ile ilişkisi .....</b>   | <b>41</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tablo 16. Çalışmaya alınan hastalarda Aİ varlığının hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirilmesi .....</b>           | <b>42</b> |
| <b>Tablo 17. Aİ'nin hastalık gruplarında değerlendirilmesi .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>Tablo 18. Aİ'nin psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi .....</b> | <b>43</b> |
| <b>Tablo 19. SCH'nin BPB alt grupları ile Aİ varlığı açısından karşılaştırılması .....</b>                                  | <b>43</b> |
| <b>Tablo 20. BPB verilerinin birbiri ile karşılaştırılması .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>Tablo 21. SCH verilerinin birbiri ile karşılaştırılması .....</b>  | <b>44</b> |

## **KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ**

**AAİ:** Absence adezyo intertalamica

**Aİ:** Adezyo intertalamica

**CC:** Korpus kallosum

**CSP:** Cavum septum pellucidum

**DA:** Dopamin

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**fMRI:** Functional Magnetic Resonance İmaging (Fonksiyonel Manyetik Resonans Görüntüleme)

**GABA:** Gamma-aminobutirik asit

**MRG:** Manyetik Resonans Görüntüleme

**mm:** Milimetre

**mm<sup>2</sup>:** Milimetre kare

**NA:** Noradrenalin

**NMDA:** N- metil-d-aspartik asit

**NRG 1:** Nörogulin 1

**M.Ö.:** Milattan önce

**Ort.:** Ortalama

**Örn.:** Örneğin

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**SP:** Septum pellucidum

**SPECT:** Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography)

**SS:** Standart sapma

**TR:** Türkiye

**5-HT:** 5-Hidroksitriptamin





# I.GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1.Problemin Tanımı ve Önemi

Bipolar bozukluk (BPB) ve şizofreni (SCH) klinik farklılıkları, tedaviye yanıtı olan farklılıkları ve hastada oluşan yıkımlarındaki farklılıklarından dolayı iki ayrı hastalık olarak değerlendirilmektedir[1]. Son zamanlarda, bipolar bozukluk ve şizofreninin benzer genlerle ilişki bulunması, iki hastalığın da ilerleyici nörokognitif defisite yol açmaları, benzer farmakolojik tedavilerin kullanılabilir olması gibi benzer özelliklerinden dolayı bu varsayım sorgulanmaya başlanmıştır[2, 3]. Ancak, iki bozukluk için benzer niteliksel özellikler tanılanmışsa da hastalığın şiddetinin daha fazla olması ve sonuçta hastaların daha fazla zarar görmesiyle şizofreni, nöropsikolojik işlev açısından bipolar bozukluktan oldukça farklılaşır[1, 4].

Beyin gelişim süreçlerinin bipolar bozukluk ve şizofreninin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir[5]. Beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle, çeşitli psikiyatrik hastalıklarda spesifik beyin bölgelerindeki morfolojik değişiklikleri saptamak için yapılan görüntüleme çalışmalarının sayısı son zamanlarda artmıştır ve beyindeki bazı morfolojik anormalliklerin bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olduğu pek çok kez gösterilmiştir. Nörogörüntüleme çalışmaları da şizofreni ve bipolar bozukluk arasındaki önemli yapısal benzerlikleri ve farklılıkları ortaya koymuştur. Örneğin; ventriküler genişleme her iki hastalığın da özelliği olabilir ancak bipolar bozukluk bundan daha az etkilenmektedir[6], temporal lob hacimleri şizofrenide azalmış olarak bulunmuşken, bipolar bozuklukta genellikle artmış olarak saptanmıştır[7, 8]. Oksipital ve parietal kortikal kalınlıklar şizofrenide azalmış olarak bulunmuşken, bipolar bozuklukta değişiklik saptanmamıştır[9]. Ayrıca psikotik bulgulu bipolar bozukluk bulunan hastaların genetik ve yapısal açıdan psikotik bulgusu olmayan bipolar bozukluk hastalardan farklı olduğu,

daha çok şizofreni benzeri olabileceği öne sürülmüştür[10, 11]. Hastalıkların başlangıç dönemlerinde de bu değişikliklerin saptanmış olması, bipolar bozuklukta ve şizofrenide nörogelişimsel teoriyi desteklemektedir[12].

Embriyolojik olarak, beyin orta hat yapılarından korpus kallosum(CC), septum pellucidum(SP), forniks ve hipokampal formasyon birbirleriyle ilişki içerisinde gelişmektedir. CC ve SP'da anatomik farklılıklar bulunan kişilerde komşu yapılarda da embriyolojik gelişim bozukluklarının olabileceği düşünülmektedir ve bu kişilerde nöronal devrelerle ilgili olduğu bilinen subkortikal limbik yapıların gelişmesinde de anormalliklerin olduğu gösterilmiştir[13-15]. Bu yapılar limbik sistemle ile yakından ilişkilidir ve limbik sistemdeki bozukluklar psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde yer almaktadır[16].

### **1.2.Çalışmanın Amacı**

Literatürde klinik ve morfolojik olarak pek çok benzerliği bulunan şizofreni ve bipolar bozuklukta, beyin orta hat yapıları açısından farklılıkların saptandığı pek çok manyetik rezonans görüntüleme(MRG) çalışması ile ileri sürülmüştür. Aksini gösteren çalışmalar da olsa; iki hastalıkta da CC ve forniks boyutlarında küçülme, cavum septum pellucidum(CSP) ve adezyo intertalamica noksanlığı [absence adezyo intertalamica(AAI)] oranında artma saptanmıştır[17-26]. Ancak bu bahsettiğimiz beyin orta hat yapılarının psikoz ve duygudurum bozuklukları gruplarında karşılaştırıldığı çalışmalar olsa da, bildiğimiz kadarıyla spesifik olarak bipolar bozukluk şizofreninin bu açıdan karşılaştırıldığı ve bu kadar büyük bir örneklem içeren başka bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda şizofreniyi ve bipolar bozukluğu yapısal nörogelişimsel farkları açısından incelemeyi ve beyin orta hat anatomisi açısından karşılaştırmayı, böylece iki hastalığın etiyopatogenezinine ve ayrıca nörogelişimsel kurama literatür olarak katkı sağlamayı amaçladık.

### 1.3.Çalışmanın Hipotezleri

Şizofrenide bipolar bozukluğa göre yıkım daha fazla olduğundan, hipotezimizi şizofrenide beynin de yapısal olarak daha çok etkilenmiş olması gerektiği üzerine göre kurduk[1]. Buna göre:

1. Korpus kallosum ve forniks boyutları, şizofrenide bipolar bozukluğa göre daha küçüktür.
2. Absense adezyo intertalamica oranı ve kavum septum pellucidum oranı ve boyutları şizofrenide bipolar bozukluğa göre daha fazladır.
3. Ayrıca bahsedilen yapıların değişikliklerinin birbiri içinde boyutsal ilişkisi vardır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1.BİPOLAR BOZUKLUK

#### 2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Bipolar bozukluk tekrarlayan manik, depresif ya da karma epizodlarla; epizod aralarında da ötimik dönemlerle giden kronik bir hastalıktır[27]. Sık yinleme, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, evlilik yaşamında bozulma, intihar riski gibi nedenlerle kişi ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkiler ve yeti yitimine neden olur, şiddetli ve kalıcı bozukluklara yol açar[28-30]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında 6. sıradadır[31]. Hem doğrudan (tıbbi kaynaklar), hem de dolaylı (kaybedilen iş gücü) olarak ağır maddi ve sosyal kayıplara sebep olan kronik bir hastalıktır[32].

Hipokrat, milattan önce(M.Ö.) 450 yılında, iştahsızlık, uykusuzluk, ümitsizlik, huzursuzluk, sinirlilik belirtileriyle tanımladığı ağır çökkünlük için kara safra anlamına gelen melankoli terimini kullanmıştır[33]. Mani sözcüğü ilk defa İlyada Destanı'nda Homeros tarafından kullanılmıştır[34]. Milattan sonra 150'de Kapadokya'da Araeatus, ilk kez bugünkü bipolar tanımına yakın şekilde mani ve depresyon dönemlerini tanımlamış, bunların aynı hastalığın iki ayrı görünümü olduğunu söylemiştir[29, 30, 35]. 19. yüzyılda Falret, folie circulaire (döngüsel delilik); Baillarger, folie à double forme (deliliğin çift formu) adlarıyla mani ve depresyonun klinik ve kavramsal açıdan ilişkili olduğunu açıklamışlardır[34]. Esquirol, 1840 yılında depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu söylemiştir[34, 36]. Kraepelin 1895'te, psikotik hastalıkları yozlaşma gösteren (demantia praecox) ve göstermeyenler (manik-depresif psikoz) olmak üzere iki grupta toplamış,

hastalığın mani ve depresyon dönemlerinin klinik görünümelerini tanımlamış, manik- depresif psikozda rol oynayan biyolojik etmenler üzerinde durmuş ve manik-depresif bozukluk spektrum kavramını geliştirmiştir[34, 35]. 1980 yılında Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders(DSM) III sınıflama sisteminin kullanıma girmesiyle “affektif bozukluklar” tanımı kullanılmış, major depresyon ve bipolar bozukluk arasında ayırım yapılmıştır. DSM III-R (1987) sınıflandırmasında ise “duygu durum bozuklukları” terimi kullanılmıştır. 1994’te DSM-IV’te; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak 4 kategoride incelenmiştir[34, 36].

### **2.1.2.Epidemiyoloji**

Bipolar bozukluğun genel popülasyonda yaşam boyu görülme sıklığı %0,5-1,5 arasında değişmekle birlikte bipolar bozukluk I için bu oran %0,4-1,6’dır[37, 38]. Sıklıkla 15-19 yaşlarında başlamaktadır[39]. Görülme sıklığı iki cinsiyette de eşittir; ancak erkeklerde manik dönemler, kadınlarda depresif dönemler daha sıktır[34, 37, 40]. İlk başlangıç sıklıkla erkeklerde mani, kadınlarda depresyon şeklinde olur. İntihar girişimi, karma ve hızlı döngü, eksen 2 eş tanı, antidepresanlarla manik kayma, migren ve tiroid hastalıkları ek tanıları kadınlarda daha sık görülmektedir[38, 41, 42].

### **2.1.3.Etiyoloji**

Bipolar bozukluğun etiyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememekle birlikte genetik, biyokimyasal ve psikososyal etmenler üzerinde durulmuştur[43].

#### **2.1.3.1.Genetik etmenler**

5.,11.,18., kromozomların ve X kromozomunun, ayrıca 18p bölgesindeki bir lokusun bipolar bozukluk için önem taşıdığı öne sürülmüştür[38, 44-46]. Dopamin taşıyıcı gen, 67T allelindeki homozigotite erkeklerde hastalığa yatkınlık yaratan bir etken olarak bulunmuştur[47]. CACNA1C, ODZ4, NCAN, RHEBL1, DHH, TRPC4AP, SYNE1 genlerindeki varyasyonlar bipolar bozukluk ile ilişkili bulunmuştur[48].

Bipolar bozukluk tanısı olan kişilerin ailelerinde bipolar bozukluk gelişme riski %8,7 olarak bulunmuştur[49]. Bipolar bozukluk I tanısı, ebeveynlerden

birinde varsa, çocuklarda duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %25; ikisinde de varsa, çocuklarda duygudurum gelişme olasılığı %50-75 olarak bulunmuştur[43]. Hastalığın konkordansının, monozigot ikizlerde (%79,5), dizigot ikizlerden (%23) 3.5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır[44].

### **2.1.3.2.Nörotransmitterler ve Biyokimyasal Etmenler**

Bipolar bozukluk depresif epizodda serotonin, noradrenalin ve dopamin aktivitesinde azalma, manik epizodda serotonin aktivitesinde azalmayla birlikte noradrenalin(NA) ve dopamin(DA) aktivitesinde artış saptanmış olan bulgulardır[50, 51]. Manik epizodda, NA'nin metaboliti olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol artmış olarak bulunmuştur[34]. Bipolar bozukluğun sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığı bir meta-analizde, glutamat düzeyi bipolar bozuklukta daha yüksek bulunmuştur[52]. Bipolar bozukluk tanılı hastaların beyinlerinde limbik ve paralimbik bölgelerde gamma-aminobutirik asiderjik(GABAerjik) nöron kaybı saptanmıştır[53].

Manik epizodda sodyumun hücre içi düzeyinin arttığı, remisyonda ise normale döndüğü saptanmıştır[34].

### **2.1.3.3.Psikososyal Faktörler**

Yapılan çalışmalar, kişide psikiyatrik bir bozukluğun ortaya çıkmasına, genetik yatkınlığın yanında, psikososyal uyaranların da katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bipolar bozuklukta da böyle olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı travmaları; erken başlangıç ve daha yüksek sayıda eş tanı ile ilişkili bulunmuştur[54]. Stresli yaşam olaylarının, kişinin beyinde nörotransmitter ve hücreler arası sinyal iletiminde değişikliğe yol açtığı ve ilk atağı tetiklediği gözlenmiştir[55].

### **2.1.4.Nörogörüntüleme**

Bipolar bozuklukta birçok beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır ve bu çalışmalarda; duygusal ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinden sorumlu merkezler olan anterior singulat korteks, hipokampus, amigdala ve korpus kallosumda yapısal anormallikler görülmüştür[56]. Prefrontal korteks, anterior singulat korteks, insula ve globus pallidus volümünde azalma, lateral ventriküllerde genişleme, sol temporal lob ve sağ putamende hacim artışı saptanmıştır[10, 57, 58]. İlk epizod bipolar bozuklukta CC'da küçülme[10],

neokortikal gri madde hacminde azalma[59], amigdala hacminde azalma[60], striatumda genişleme saptanmıştır[61] pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında hipofrontalite ve limbik hiperaktivite bulunmuştur[62]. Bipolar bozuklukta beyin orta hat yapılarında saptanan değişiklikler ilerleyen bölümlerde ayrıntılı örneklendirilecektir.

### **2.1.5.Tanımlama Ölçütleri**

#### **DSM-IV Tanı Ölçütleri**

DSM-IV-TR(Türkiye)'nin duygudurum bozuklukları bölümünün ilk kısmında yer alan duygudurum dönemleri major depresif, manik, karma ve hipomanik dönem olarak dört kısımda incelenir ve tanı ölçütleri şu şekildedir:

DSM-IV-TR'ye göre major depresif dönem için tanı ölçütleri:

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

1. Ya hastanın kendisinin bildirmesi [örn. (örneğin) kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder] ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen hergün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması
4. Hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomninin (aşırı uyku) olması
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun

bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınınca da gözleniyor olması gerekir)

6. Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)
8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)
9. Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması

B. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar “yas” la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

DSM-IV-TR'ye göre manik dönem için tanı ölçütleri:

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiozite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hissederek)



3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

C. Bu semptomlar karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-IV-TR'ye göre karma dönem için tanı ölçütleri:

A. En az bir haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Dönem hem de bir Major Depresif Dönem için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bipolar bozukluk 1 tanısı için en az bir defa mani ya da karma dönem geçirilmesi gereklidir ve depresif ve iyilik hali dönemleri klinik tabloya eşlik etmektedir[63].

## 2.2.ŞİZOFRENİ

### 2.2.1.Tanım ve Tarihçe

Şizofreni, algı, düşünce, davranış alanlarında önemli bozulmalara yol açan, gençlik yıllarında başlayan, belirgin yeti yitimiyle sonuçlanan kronik bir beyin hastalığıdır[38]. Şizofreni, kişinin çevreyle uyumunu zorlaştırır, mesleki, kişilerarası ilişkiler ve kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya yol açar, kişinin kayıpları zamanla topluma yansır ve bu yönüyle bir toplum sağlığı sorunu haline gelir[64, 65].

Tarihte şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler M.Ö. 1400 yıllarına kadar uzanmaktadır. Hint Veda metinlerinde çıplak gezen, öz bakımı azalmış, zehirleneceğinden korkan insanlardan bahsedilmiştir[66]. M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat, dağınık ya da heyecanlı düşünce şekilleri gösteren, düşüncede bozulmalar ile giden durumlar için "paranoia" terimini kullanmıştır. Pinel, psikotik hastaların çoğunu "düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması" diye adlandırdığı bir kategoride ele almıştır[67]. Morel, 1860 yılında kognitif yıkım gözlemlediği genç hastalarda juvenil demansı tanımlamıştır. Ewald Hecker, 1871'de regresif davranışlar ve dağınık düşünmeyle seyreden tabloyu hebefreni olarak tanımlamıştır. Karl Kahlbaum, 1874'te katı postür ve mutizm ve duygu bozukluğu sendromu ile karakterize ettiği katatoni tanımını yapmıştır[42, 64, 68]. Kraepelin, 1898'de bu üç tablonun aynı hastalık olduğunu ileri sürerek, paranoid ve basit alt tiplerini de ekleyerek hepsini tek çatı altında toplamış, dementia praecox olarak adlandırmış, ayrıca bu tabloyu nüks ve remisyonlarla seyreden manik-depresif psikozdan ayırmıştır[42, 67]. Bleuler, 1911'de yayınladığı Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu isimli kitabında Yunanca aklın bölünmesi anlamına gelen schizophrenia adını önermiş ve her şizofreni hastasında

olması gerektiğini düşündüğü şizofreninin temel 4A belirtisini tanımlamıştır: assosiasyon bozuklukları, affektte kküntleşme, autism, ambivalans. Sanrı, varsanı, katatoni ve motor bozuklukları ise ikincil belirtiler olarak tanımlamıştır[42, 67]. Schneider, 1930'larda patogonomik olduğunu düşündüğü birincil sıra belirtileri tanımlamıştır: düşünce yayılması; düşünce sokulması; yorum yapan, emir veren ve tartışan sesler; sanrısız algılama[42, 55].

DSM-I'de, şizofreni ve şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. DSM-IIIR'de, Schneiderien belirtilerinin olduğu akut dönemin bulunması, organik nedenlerin ve duygudurum bozukluklarının dışlanması koşulları getirilmiş; DSM-IV'te, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır[38, 69].

Şizofreni, günümüzde tek bir hastalık olarak görülmemekte, farklı etiyolojileri olan, kliniği, prognozu, tedavisi hastadan hastaya değişen bozukluklar kümesi olarak kabul edilmektedir[70].

### **2.2.2.Epidemiyoloji**

Şizofreni, tüm toplumlarda ve coğrafi bölgelerde görülmektedir. Uzun yıllar boyunca sıklık ve yaygınlık oranları dünyanın her yerinde hemen hemen eşittir dendiye de, son 10 yılda yapılan çalışmalarda yaygınlığın değişiklik gösterdiği saptanmıştır[71, 72]. Prevalansı %0,4 – 0,7 arasında değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ortalama sıklık oranı %0,85, yaşam boyu yaygınlığı %0,5–1 arasındadır. 15-45 yaş arasındaki nüfusta yaşam boyu şizofreni olasılığı %1 civarındadır[42]. Türkiye'de yaygınlık ortalama 8,9/1000 olarak saptanmıştır[73].

En sık olarak, erkeklerde 15-25; kadınlarda 25-35 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastalık belirtileri erkek hastaların %61,6'sında, kadın hastaların %47'sinde, 25 yaşından önce ortaya çıkar ve erkek hastaların yarısından çoğu, kadın hastaların ise üçte biri 25 yaşından önce, en az 1 kere psikiyatri kliniğine yatırılmış olmaktadır[28, 74, 75].

Yaş ilerledikçe, özellikle 40 yaşından sonra, kadınlarda görülme sıklığı artar, ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmasına göre kadın ve erkek risk

oranı eşit olarak bulunmuştur[67, 76]. Yeni yapılan çalışmalarda ise, erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiş, erkek/kadın oranı 1,4/1 olarak saptanmıştır[77, 78].

İntihar, şizofreni için önemli bir ölüm nedenidir ve her 10 hastadan biri intihar ile yaşamını yitirmektedir[70].

### **2.2.3.Etiyoloji**

Şizofreninin oluşum nedenleri henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Biyo–psiko–sosyal olarak tartışılmakla birlikte son yıllarda artan bir sıklıkla beynin gelişimsel bir bozukluğu olabileceği düşünülmektedir. Şizofreniyle ilgili yapılan çok sayıdaki genetik, beyin görüntüleme, nörokimya ve nöropatoloji araştırmaları etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik önemli bilgiler sağlamıştır[67, 79].

#### **2.2.3.1.Genetik**

Yapılan çalışmalarda Dopamin-2 reseptörünün yerleşme noktası olan 5., 11. kromozomlar ve X kromozomu ayrıca 18. kromozomun uzun, 19. kromozomun kısa kolu üzerindeki belirteçlerle şizofreni arasında ilişki bildirilmiştir[80-82]. Disbyndin'in, Nörogulin 1 (NRG1) ve reseptörleri olan ERBB 2, 3 ve 4'ün, 1q42.1 bölgesinde bulunan DISC1 ve DISC2 genlerinin, ayrıca 22q11 bölgesinde silinmenin SCH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. 22. kromozom üzerinde yer alan katekol-O-metiltransferaz enzim kodlanmasını sağlayan gen, G-protein sinyal düzenleyicisi-4, sinaptozom ilişkili protein-25, G72, GRM-3, alfa 7 nikotinik reseptörler ile ilgili de çalışmalar vardır[38, 83, 84].

Şizofreni hastasına genetik yakınlık ne kadar fazla ise hastalanma olasılığı o kadar yüksek olmaktadır[80]. Araştırmalara göre, çocuklarda hastalık riski ebeveynlerden biri hasta ise %12,5 – 13,5 arasında; ikisi de hasta ise %35-46 arasındadır. Anne-baba sağlıklı, fakat çocuklardan biri hasta ise kardeşlerde şizofreni riski %6,7-8,2'dir. İkiz çalışmalarında risk, çift yumurta ikizlerinde %12-28; tek yumurta ikizlerinde %31-78 arasında bildirilmiştir[42].

Evlat edinme çalışmalarında, şizofreni hastalarının sağlıklı ailelerde yetişen çocuklarında şizofreni daha sık görülmüştür[65].

### **2.2.3.2.Çevresel Etmenler**

Obstetrik komplikasyonlar, madde kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey şizofreni etiolojisinde rol aldığı düşünülen faktörlerdir. Anneyle ilgili nedenler arasında; çok sayıda doğum, alkol-sigara kullanımı, açlık, preeklampsi, Rh uyuşmazlığı sayılabilir. Perinatal oksijen yetersizliği, asfiksi, toksemi gibi komplikasyonların şizofreni riskini 1,3-2 kat arttırdığı düşünülmektedir[67, 80]. Gebelikte; influenza, rubella, sitomegalo virüs, herpes simplex tip 2 ve toxoplazma gondi enfeksiyonu geçiren kadınların çocuklarında şizofreni riskinin arttığı düşünülmektedir[65, 85-88]. Bunda, maternal enfeksiyon sonrasında üretilen, sinaps gelişimi ve apoptozda rol oynayan sitokinlerin nörotoksitesinin rol oynayabileceği belirtilmektedir[65].

Göç etmenin şizofreni riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır[89].

İleri paternal yaşın riski arttığını gösteren çalışmalar vardır[90].

Düşük sosyoekonomik düzey ve şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik ilk varsayım; stresli yaşam olaylarının şizofreni riskini arttırdığıdır. İkinci varsayım; şizofreninin, bireyin sosyal ve iş yaşamındaki işlevselliğini bozduğu ve bunun sonucunda hastanın sosyoekonomik düzeyinin düşüşüne yol açtığıdır[65].

### **2.2.3.3.Nörotransmitterler**

a) Dopamin: Mezokortikal yolakta dopaminerjik etkinlikte azalma olduğu ve bunun şizofrenide görülen negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu olduğu; mezolimbik yolakta dopamin etkinliğinde artış olduğu, bunun da pozitif belirtilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir[91, 92].

b) Serotonin: Şizofrenideki rolünün, dopamine etkisi üzerinden olabileceği düşünülmektedir[93]. Şizofreni hastalarının kortekslerinde, 5-hidroksitriptamin2A(5HT2A) reseptör sayısında azalma, 5HT1A reseptör sayısında artma olduğu bildirilmiştir[94].

c) Noradrenalin: Dopaminerjik aktiviteyi düzenlediği, şizofreni hastalarının bir kesiminde, beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin yüksek olduğu saptanmıştır[42, 55].

d) Gamma-aminobutirik Asit(GABA): Şizofreni hastalarının hipokampusünde GABA'erjik nöronların azalmış olduğu ve inhibitör

GABA'erjik nöron kaybının dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açtığı ileri sürülmektedir[55].

e) Glutamat: Postmortem çalışmalarda şizofreni tanılı hastaların hipokampus ve talamuslarında N-metil-d-aspartik asit(NMDA) reseptörlerinde azalma saptanmıştır[95]. PET/single photon emission tomography(SPECT) çalışmalarında NMDA reseptör hipofonksiyonu saptanmıştır.[96] NMDA reseptör blokajı yapan, ketamin, fensiklidin gibi ilaçlar, şizofreni benzeri kliniğe yol açmaktadır[97].

f) Asetilkolin: Bilişsel bozukluklarda, nikotinik kolinerjik sistemle; özellikle de alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörüyle ilişkili olabileceği düşünülmekte ve şizofreni tanılı hastalarda sigara içme oranının yüksek olmasının bu sebeple olabileceği düşünülmektedir. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinlerinde alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörlerinde azalma saptanmıştır[98, 99].

#### **2.2.3.4.Nörogelişim Hipotezi**

Nörogelişimsel modele göre, şizofreni etiopatogenezinde, intrauterin ve perinatal dönemde beyin gelişiminde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin rol aldığı düşünülmektedir[100]. Buna göre, klinik belirtiler ortaya çıkmadan çok önce, çeşitli genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak nörogelişimsel süreçte anormallikler meydana geldiği düşünülmektedir[92, 101].

Nörogelişim evrelerine göre; fetal yaşamın yaklaşık 15. gününde, embriyo yüzeyindeki ektodermal hücreler, nöral plak dokusunu yapmak üzere çoğalırlar. Sonrasında nöral tüp boğumlanarak prozonsefalon, mezensefalon ve rombonsefalonu oluştururlar. Prozonsefalondan, telensefalon ve diensefalon gelişir. Telensefalondan neokorteks, striatum, hipokampus ve CC gelişir. Diensefalondan talamus, subtalamus, epitalamus, ve hipotalamus gelişir[102]. Hücre göçü ve sinaps oluşumu ile aksonal bağlantıların temel yapılanması başlamış olur. Göç eden hücreler hedeflerine vardıklarında, diğer nöronlar ile bağlantılarını sağlayacak uzantılar oluşturmaya başlar[102]. Bu işlemde gelişebilecek herhangi bir sorun, bağlantılardaki başarısızlıkla

sonuçlanabilir. Eğer, aksonlar, bağlanacak bir bölge lokalize edemezlerse, gelişigüzel bağlanırlar[80].

Şizofreni hastalarında, özellikle prefrontal korteks oluşumunda göç sırasında sorun olduğu; kortekse ulaşamayan nöronların, daha derin katmanlarda toplandığı ya da komşu nöronlarla ilişki gerçekleştiremediği, yetersiz bağlantılar kurulduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında, ektopik gri cevher dokusunun daha fazla tespit edilmesi bunu desteklemektedir[103]. Ayrıca, hipokampüste bulunan nöronlarda, dezorganizasyon varlığı ve kortekste derin katmanlarda daha fazla piramidal hücre olduğu gösterilmiştir[65]. Temel bağlantılar gerçekleştikten sonra, aksonların miyelinizasyonu ile giden beyaz cevherin ikinci matürasyon fazı yaklaşık 10. haftada başlar, erişkinliğe kadar devam eder[104, 105]. Hayatın ilk 5-10 yılında meydana gelen gri cevher hacmindeki artış; hücre büyümesi, dallanması ve sinaptogenez ile ilişkilidir. Sinapsların yanı sıra, aksonlar, dendritler ve dendritik çıkıntılar başlangıçta fazla üretilir[106]. Sinaptogenez gebeliğin 27. haftasında başlar[107]. Serebral korteks ortalama 12 yaşta en büyük hacmine ulaşır[104]. Ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde devam eden beyin matürasyonu sırasında gerçekleşen sinaptik budanmaya bağlı olarak, gri cevher hacminde büyük oranda azalma olur ve kortikal sinapsların yaklaşık %40'ı elimine olur[108, 109]. Prefrontal korteksteki budanma işleminin, nörotransmisyonun da artmasıyla beraber, bilişsel işlevleri ve yürütücü işlevleri geliştirdiği düşünülmektedir[110]. Şizofreni hastalarında bu gelişimsel budanmanın bozulduğu ve gereğinden fazla gerçekleştiği öne sürülmektedir[111]. Erken erişkinlik dönemlerinde, beyin gelişimi tamamlanıncaya kadar hatalı nöronal bağlantıların klinik belirti vermemesi, genç beynin daha fazla kompanzasyon kapasitesine sahip olması ile açıklanmaktadır. Buna Kennard prensibi denir[112].

#### **2.2.3.5.Nörodejenerasyon Hipotezi**

Şizofreni hastalarının önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmesi, hastalık sürecinde beyinde serebral hacimde azalma, ventriküler genişleme gibi değişikliklerin saptanması, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan,

nörodejeneratif bir sürecin devam ettiğini düşündürmüştür[113]. Bu hipoteze göre, hastalık gelişimsel evrelerde sorun yaşanmadan, sonradan oluşan nörodejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, nöronal hasarda gliosis mutlaka bulunmalıdır ve şizofrenide gliosisin bulunmaması, şizofreninin; nörodejeneratif süreçlere, inflamatuvar olaylara, enfeksiyöz sebeplere, iskemik olaylara bağlı geliştiği hipotezinden uzaklaştırmaktadır. Ayrıca gliosisin bulunmaması, şizofrenide gözlenen değişikliklerin, gebeliğin 14.-28. haftalarında başladığı bilinen gliotik yanıtın önce gerçekleştiğinin bir kanıtı olarak kabul edilmektedir[114]. Bu durum da nörogelişimsel kusuru destekleyen güçlü bir kanıt oluşturmaktadır.

#### **2.2.4.Nörogörüntüleme**

Şizofrenide nöronal sistem iletişimde geniş çaplı bozulmalar olduğu bilinmektedir[115] ve bu yüzden şizofreniyi beyin bağlantı bozukluğu olarak değerlendiren çalışmalar vardır[116].

Bilgisayarlı Tomografi çalışmalarında; 3. ventrikül ve lateral ventriküllerde büyüme ve kortikal atrofi saptanmıştır. MRG çalışmalarında; hipokampus, amigdala ve parahipokampal girus hacminin ve frontal lob hacminin azaldığı gösterilmiştir. PET çalışmalarında; frontal loblarda hipoaktivite, bazal gangliyonlarda hiperaktivite olduğu bulunmuştur[117].

İlk epizod şizofreni hastalarında beyinde saptanan yapısal değişiklikler; tüm beyin hacminde ve hipokampal hacimde küçülme, lateral ventriküllerde genişleme, frontal loblarda, sol üst temporal girusta, Heschl girusunda, sol planum temporalede, gri cevherde ve CC'da atrofi şeklindedir[118-123]. Gri cevher atrofisi, prefrontal alanlarda daha belirgindir ve bunun orbitofrontal kortekste ve medial temporal bölgede değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir[124]. Kronikleşen hastalar yani tanılı hastalarla karşılaştırıldığında, bu değişikliklerin hastalığın erken döneminde geç dönemine göre daha dramatik şekilde olduğu ve hastalığın ilk 20 yılında daha belirgin olduğu gözlenmiştir[125]. Şizofreni hastalarının başlangıçtaki ve 2 yıl sonra kranial MRG görüntüleri karşılaştırıldığında; frontal, parietal, temporal bölgelerde, serebellumda ve oksipital lobda gri cevherde azalma bulunmuştur[126].



Kronik şizofreni hastalarında beyinde yapısal değişiklikler; tüm gri ve beyaz cevher, beyin omurilik sıvısı, lateral ventriküller, 3. ventrikül, subaraknoid serebrospinal sıvı, prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, CSP, singulat girus, anterior singulat girus, talamus, amigdala, hipokampus, planum temporale, Heschl girusu, serebellum, insular korteks, nukleus accumbens, striatum, superior temporal girus, olfaktor bulbus ve bazal çekirdeklerde anomaliler saptanmıştır[127, 128]. Şizofrenide beyin orta hat yapılarında saptanan değişiklikler ilerleyen bölümlerde ayrıntılı örneklendirilecektir.

### **2.2.5.Tanımlama Ölçütleri**

#### **Şizofreni DSM-IV Tanı Ölçütleri**

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

1. Hezeyanlar (sanrılar),
2. Halüsinasyonlar (varsanılar),
3. Dezorganize (karmaşık) konuşma (örn. Çağrışımlarda dağınıklık [sık sık konu dışı sapmalar gösterme] ya da enkoherans),
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış,
5. Negatif belirtiler, yani duygulanım ifadesindeki donukluk (tekdüzelik), alojji (konuşamazlık) ya da avolüsyon.

Not: hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış uya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da dha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur.

Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da tortu belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da tortu dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda Major Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve tortu dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir[63].

## **2.3. BEYİN ORTA HAT YAPILARI**

### **2.3.1. Septum Pellucidum**

Septum pellucidum, lamina terminalisten korpus kallosumun spleniumuna kadar uzanan, translusent yapıda, genişliği 1.5-3.0 milimetre (mm) arasında değişen, glial hücreler, sinir lifleri ve koroid plexusla ilişkili venleri barındıran bir yapıdır[10, 129].

Limbik sistemin parçası olan SP, lateral ventrikülün medial duvarından gelişen, gri ve beyaz madde içeren 2 ince laminadır[14]. Laminalar gebeliğin

12. haftasında oluşur[130]. Bu laminaların arasında oluşan açıklığa kavum septum pellucidum denir[14]. Fetal gelişimin 6. ayında, laminaların arka yaprakları birleşir ve CSP'un arka duvarını oluşturur[14]. CSP, fetus ve yeni doğanların %100'ünde bulunur, doğum sonrası gelişimin 3.-6. aylarında, ön yapraklar füzyona uğrar ve CSP kapanır[14, 131]. İnsanların doğum sonrası normal gelişiminde 1. ayda %15'inde, 6. ayda %85'inde CSP kapanmış olur[14]. Arkadan öne doğru olan bu kapanma, SP'un komşuluk gösterdiği CC, hipokampüs, amigdala gibi limbik yapıların gelişimi ile olur[130]. SP'un hiç füzyona uğramamasına cavum vergea denir ve CSP'un en şiddetli formudur. CSP'un önünde, CC'un genu; üzerinde, CC'un gövdesi; arkasında forniksin ön kolu; tabanında CC'un rostrumu ve anterior commissur ve yanlarda SP'un yaprakları bulunur[132]. İleriki yaşamda CSP'un varlığı CC, hipokampüs, forniks gibi yapılarda gelişimsel anomalilere işaret edebilir[130]. Buna göre CSP, limbik sistem disgenezisi ya da orta hat gelişim anomalileri için bir marker olarak düşünülebilir[133]. CSP insidansı sağlıklı erişkinlerde %1-%85 arasında bulunmuştur, ancak 6 mm'den küçük olan CSP'lar normal anatomik varyant olarak kabul edilmektedir[134].

SP, hipotalamus ve hipokampüse bilgi iletiminde rol alır. Forniks aracılığıyla hipokampüse bağlanır. Hipotalamik otonomik sistem vasıtasıyla visseral bilgiyi hipokampüs, amigdala ve beyin sapındaki retiküler formasyona aktarır. Bu nedenle, uyku-uyanıklık siklusu ve emosyonel yanıtta rol oynar[14].

Erişkinlerde CSP varlığının klinik önemi belirsiz olsa da, geniş CSP'un nöropsikiyatrik anomalilerin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir[17, 134]. Birçok çalışmada CSP ile şizofreni [134] ve affektif bozukluklar [135], [136] arasında ilişki gösterilmiştir. Bipolar bozuklukta sağlıklı kontrollere göre daha sık bulunmuştur[18]. Yeni tanı şizofrenide sağlıklılara göre daha sık bulunmuştur [17], çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenilerde sıklığı daha fazla gösterilmiştir[133]. CSP'u; ailedeki şizofreni öyküsüyle ilişkili [137], zeka seviyesiyle ters ilişkili [138] bulan çalışmalar vardır. Tedaviye dirençli şizofreni ile ilişkilendirilmiştir[139]. Ayrıca 3 yıldan uzun süre hastane yatışı olan şizofreniler, daha az yatışı olanlarla

karşılaştırıldığında ilk grupta CSP sıklığı daha fazla bulunmuştur[135]. Şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada CSP boyut ve prevalansı arasında anlamlı fark bulunmamıştır[20]. Ayrıca fetal alkol sendromu[140], apert sendromu[141], sotos sendromu[142] gibi başka patolojilerle de ilişkili bulunmuştur.

### **2.3.2.Korpus Kallosum**

Korpus kallosum; intrahemisferik ve interhemisferik bölgeleri birbirine bağlayan, 200-800 milyon arası akson lifi içeren, beynin en büyük sinir lifi yolağıdır[143]. 2. yüzyılda Bergamalı Galenus, kemiksi yapısından dolayı callus isminden esinlenerek bu adı koymuştur[144]. Anatomik olarak önünde ve üstünde singulat girus, arkasında ise singulat girusun isthmusu bulunur. Altında lateral ventriküller, SP ve vejetatif merkezler bulunur. İnsula ile de komşuluğu vardır. Çevresini hipotalamus, hipokampüs, girus singuli, forniks, amigdala ve mamillar cisimciklerden oluşan limbik sistem sarar. Yakın komşuluğundan dolayı, CC'un limbik sistemle dolaylı olarak ilişkisi olduğu düşünülmektedir[145].

CC beyinde, iki hemisferin karşılık gelen homolog alanları arasında; duyuşal bütünleşme, inhibisyon ve dikkat süreçleri arasında iletişim kurmakta pivot rol oynar[146]. CC büyüklüğü ölçülürken sıklıkla, kendileri de içlerinde ayrı alt segmentlere ayrılan 3 ana segmentten oluşan, orta hat görüntüsü kullanılır. Bu segmentler: ön (rostrum, genu, ön gövde); gövde, arka (isthmus, splenium) şeklindedir[147]. Genu, motor fonksiyonlar düzenleyen ön serebral hemisferleri ve prefrontal bölgeyi; gövde, motor, somatosensoryal ve işitsel kortikal alanları bağlar[148]. Arka segment; temporal, pariyetal ve oksipital lobları bağlar. Splenium; işitsel, görsel ve dil süreçleri ile birlikte interhemisferik iletişimde yer alır[149]. Prefrontal ve parieto-temporal bölgeleri (assosiasyon merkezi) birbirine bağlayan genu ve spleniumda, küçük çaplı lifler yaygındır, buna karşılık görsel, işitsel ve somatosensoryal alanları bağlayan gövde ve isthmusta geniş çaplı lifler bulunur[150, 151].

CC gelişimi gebeliğin 8. haftasında başlar[152]. CC'un lifleri; önce rostrum, ardından gövde ve son olarak da splenium yönünde gelişir. Gövdesi, gebeliğin yaklaşık 16. haftasında, splenium ise 20. haftada belirmeye başlar[102]. CC, dikkat, bellek, dil, zeka gibi primer kognitif işlemleri destekler[153]. Bu işlemlerin sorumlusu olan kortikal alanlar, çocukluk ve ergenlikte geliştikçe, CC ile yeni bağlantılar yaparlar. Olasılıkla CC'un erişkinliğe kadar büyümesinin sebebi devam eden miyelinizasyondur[154]. İnsan beyin gelişimi sürecinde, otuzlu yaşların ortalarından sonra, miyelinizasyonun azalmasına bağlı olarak CC boyutlarında azalma başlar; bu doğrultuda artan yaşla beraber interhemisferik bilgi işlem hızı azalmaya başlar[155-158].

CC'un hemisferik asimetrinin gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İki ayrı görüntünün tek görüntü olarak algılanmasında, üç boyutlu görüşün sağlanmasında, öğrenilmiş görüntüler arasındaki benzerlik ve farklılıkların saptanmasında, hemisferlerde oluşan görüntülerin orta hat füzyonunda ve ses lokalizasyonunda işlev gördüğü düşünülmektedir.

CC'un yapısı ile ilişkili anormalliklerin; şizofreni, otizm, zeka geriliği, Down sendromu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve gelişimsel dil bozuklukları gibi psikiyatrik ve gelişimsel bozukluklar ile birlikte görülmesi dikkat çekmektedir[143]. CC morfolojisindeki anormallikler, bilişsel bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabilecek interhemisferik bağlantı değişikliklerine yol açabilir[159]. Bipolar bozukluk ve şizofreninin erken dönemlerinde de CC farklılıkları olabildiği saptandığından beri, bu yapı için yapılan araştırmalar artmıştır[160, 161]. Bipolar bozukluk tanılı hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, CC boyutları daha küçük olarak ölçülmüştür ve sinyal yoğunluğu daha az saptanmıştır; bunun kallosal miyelinizasyonda azalmaya bağlı interhemisferik iletimde azalmadan dolayı olabileceği düşünülmüştür[23, 162]. Bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, CC boyutları bipolar bozukluk tanılı hastalarda daha küçük bulunmuştur[163]. Bir çalışmada, CC'un anteriorunda olan küçülme, işitsel varsanı ile ilişkili bulunmuştur[164].

Şizofreni ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, CC boyutları şizofrenide daha küçük saptanmıştır[24]. Ancak, bu farklılığı saptamayan çalışmalar da vardır. Şizofreni ve bipolar bozukluğun sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda CC boyutlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır[165, 166].

### **2.3.3.Forniks**

Forniks, limbik sistemin merkezinde yer alır ve talamus, hipokampus, nukleus accumbens'ten gelen, emosyonel regülasyon ve ödül işleme için önemli olan beyin bölgelerine uzanan yolaklar içerir[167-172]. Hücre gövdesi hipokampüste bulunan, mamiller cisimde sonlanan yoğun akson demetlerinden oluşur ve kontralateral hipokampus ve talamusa projeksiyonda görev alır[173]. Hipokampal formasyonu, hipotalamus ve subkortikal beyin bölgelerine bağlayan major iletim yoludur, ayrıca, hipokampus ile prefrontal korteks arasında indirek bağlantı sağlar[25, 174]. Hipokampus, mamiller cisim ve singulum ile beraber, yeni anı işlenmesinde görev alan papez halkasının bir elemanıdır[175]. Şizofrenide etkilenmiş olan; bellek geri çağırma[176], işitsel bellek[176], kesitsel bellek süreçlerine[10] dahil olabilir[177].

Forniksin tüm bu işlevleri göz önüne alındığında forniksle ilgili yapılan çalışmalar oldukça azdır. Forniks patolojilerini artmış motor aktiviteyle ilişkili bulan bir çalışma vardır[178]. Fornikse bası yapan interventriküler tümörü olan bir olguda; irritabilite ve hipomanik semptomlar tariflenmiştir[179]. Bipolar bozukluk tanılı ergenlerle yapılan bir çalışmada, fornikte beyaz maddede bozulma olduğu belirtilmiştir[180]. Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, forniks hacimleri arasında fark bulunmamıştır[181]. Psikotik bulgulu hastalar, erken başlangıçlı şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, forniks boyutları; şizofreni tanılı hastalarda genişlemiş saptanmış, psikotik bulgulu hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır[25]. Şizofrenide; hipokampal hacim, ortalama forniks difüzyonitesiyle ilişkili bulunmuştur, bu sonuç aralarındaki önemli yapısal ilişkiyi göstermektedir[182]. Şizofreni tanılı

hastalarda, forniksteki fiber sayısı hastalıkla ilişkili bulunmamıştır, ancak, şizofreni tanılı erkek hastalarda forniks fiber dansitesi artmış saptanmıştır[183].

#### **2.3.4.Adezyo Intertalamica(Aİ)**

Adezyo intertalamica (Aİ), massa intermedia olarak da adlandırılır; 3. ventrikül boyunca her iki talamusun medial sınırlarını birbirine bağlayan, glial hücrelerden oluşan, genellikle gebeliğin 13.-14. haftalarında füzyona uğrayan, bir orta hat yapısıdır[184]. Bu yapı, hayvanlarda birçok önemli nukleus ve interhemisferik bağlantı içerir ve memelilerde iyi gelişmiştir[185]. İnsanlarda hayvanlara göre daha küçüktür ve nukleus rhomboideusun bir kısmını içerir[186]. Talamusun Aİ'yi barındıran orta hat çekirdeği, amigdala ile efferent bağlantılar yapar ve ayrıca bazal ganglionlardan dopamin salgılanmasını regüle eder[187]. Aİ'nin insanlarda işlevi hala net değildir ancak, hayvan deneylerinde, Aİ'nin bazal ganglionlardan dopamin salınmasının regülasyonuna ve nigrostriatal dopaminerjik yolların resiprokal regülasyonuna dahil olabileceği gösterilmiştir[187, 188]. Aİ'dan limbik bölgeye giden efferent liflerin, sosyal ve duygusal regülasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir[189]. Ayrıca, primatlarda Aİ'dan motor ve prefrontal neokortikal alanlara olan bağlantılar bulunmuştur[190]. Önden arkaya boyutu yaklaşık 1 cm'dir[191]. Yaş ilerledikçe, özellikle 30 yaşından sonra boyu kıalmaya başlar, hatta yaşlı kişilerde tamamen yok olabilir ve erkeklerde kadınlara göre daha kısadır[184, 192-194].

Postmortem çalışmalarda insanların yaklaşık %15-25'inde Aİ'nin olmadığı (absent adezyo intertalamica) gösterilmiştir[195]. AAİ oranını, erkeklerde kadınlara göre fazla olduğunu saptayan çalışmalar vardır[192, 195]. Aİ erken gestasyonel dönemde geliştiğinden, AAİ'yi erken nörogelişimsel sorunların sonucu olarak değerlendirenler vardır[184]. Şizofreni hastalarında, AAİ ile düşük amigdala hacmi ilişkili bulunmuşken, sağlıklı kontrollerde AAİ ile amigdala hacmi arasında ilişki saptanmamıştır[21]. AAİ oranı psikoz ve duygudurum bozukluklarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunmuştur[185, 196]. Kronik şizofreni tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle

karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreni tanılı hastalarda Aİ boyutları daha küçük ve AAİ oranı daha fazla bulunmuştur[197]. Aİ atrofisi ile negatif semptomlar arasında ilişki bulan çalışmalar vardır[197]. Ancak klinik bulguyla Aİ arasında ilişki saptamayan çalışmalar da vardır[26]. Sağlıklı kontrollerle bipolar bozukluk tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, Aİ uzunlukları bipolar bozuklukta daha kısa saptanmıştır[19]. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller AAİ oranı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmayan çalışmalar da vardır[198]. Şizofreni için konkordant, diskordant ve sağlıklı grupların olduğu monozigotik ikiz çalışmasında gruplar arasında AAİ oranı açısından fark bulunmamıştır[199].

### **2.3.5.Septum Pellucidum, Korpus Kallosum ve Forniksin İlişkisi**

Embriyolojik olarak, beyin orta hat yapılarından CC, SP, forniks ve hipokampal formasyon birbirleriyle ilişki içerisinde gelişmektedir. CC ve SP'da anatomik farklılıklar bulunan kişilerde, komşu yapılarda da embriyolojik gelişim bozuklukların olabileceği düşünülmektedir ve bu kişilerde nöronal devrelerle ilgili olduğu bilinen subkortikal limbik yapıların gelişmesinde de anormalliklerin olduğu gösterilmiştir[13-15]. Limbik sistemde; parietal, temporal ve oksipital loblardan gelen duyusal bilgiler temporal lob etrafında CC üzerinden geçerek singulat girusta toplanır. Hipokampüsün çıktıları alveusta başlar, forniksten geçer, CC'un spleniumu önünde birleşir ve SP'un önünden geçer, foramen monro seviyesinde fornikse geri döner ve komissura anterior seviyesinde septal nukleus ve mamillar cisim üzerinde dağılır ve singulat girusta sonlanır[200]. Görüldüğü üzere bu yapılar limbik sistemle ile yakından ilişkilidir ve limbik sistemdeki bozukluklar psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde yer almaktadır[16].



### **III.GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma için öncelikle, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden retrospektif çalışma yapılabilmesi amacıyla hastaların verilerinin elde edilmesi için izin ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır.

#### **3.1.Hastalar**

Araştırmanın örneklem grubunu; 2012 yılı Nisan ayı ile 2017 yılı Aralık ayı tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi görmüş olan ve DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk ve şizofreni tanısı almış olan hastalar oluşturmuştur. Belirtilen tarihlerde yatarak tedavi görmüş olan hastaların dosyaları taranmış ve klinik izlem sonucunda şizofreni ve bipolar bozukluk tanısı almış olan hastalar belirlenmiştir. Belirlenen hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumları, maddi durumları, öz ve soy geçmişlerinde psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, hastaneye yatış sayısı, kullandığı ilaçlar, ek bedensel hastalık gibi sosyodemografik ve klinik veriler hastaların yatış dosyalarından taranarak saptanmıştır. Araştırmaya dahil olma kriterleri: 18–65 yaş aralığında olmak; yatışı sırasında yapılan klinik gözlem sonucunda DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk ya da şizofreni tanısı almış olmak ve beyin MR görüntülenmesinin olması olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise: nikotin bağımlılığı, şizofreni ve bipolar I bozukluk dışında DSM-IV'e göre başka bir Eksen I psikiyatrik bozukluk tanısının varlığı, mental retardasyon varlığı, ek nörolojik tanı varlığı olarak belirlenmiştir.

#### **3.2.MR Görüntüleme ve Boyut Hesaplama**

MRG incelemeleri 1.5 Tesla MRG cihazıyla (Signa General Electrics, Milwakuue, Wisconsin USA) yapılmıştır. Tarama protokolü sagittal düzlemde

spin eko T1 ağırlıklı görüntüler (TR 650 ms, TE 14 ms, uyarı sayısı 1, kesit kalınlığı 5 mm ve kesit aralığı 1 mm) ve koronal düzlemde hızlı spin eko T2 ağırlıklı (TR 3800 ms, TE 90 ms, kesit kalınlığı 5 mm ve kesit aralığı 1 mm) görüntüler kullanılmıştır. Sagittal kesitte korpus kallosumun ve forniksin görüldüğü tam ortadan geçen kesit referans noktası olarak kullanılmıştır. Bu kesitlerde korpus kallosum ve forniksin alanları serbest el tekniği ile ölçülmüş ve orta hat alanı bulunmuştur. Ayrıca görüldükleri her bir kesitte korpus kallosumun ve forniksin alanları serbest el tekniği ile tek tek ölçülerek elde edilen sonuçlar toplanmış ile volüm hesaplanması yapılmıştır. Koronal görüntülerde kavum septum pellucidum değerlendirilmesinde intakt görünüme grade 0 denerek artan açıklığa göre 5 evrede (Grade 0: yok, Grade 1: kuşukulu, Grade 2: hafif, Grade 3: orta, Grade 4: şiddetli) sınıflandırılmıştır. Buna göre grade 0: bütün kesitlerde intakt SP izlenir; grade 1: belirsiz CSP; grade 2: septumun kalınlığından daha geniş olmayan CSP; grade 3: septumun kalınlığından daha geniş olan, ancak ventriküler hacmin yarısından daha az yer kaplayan CSP; grade 4: ventriküler hacmin yarısından fazla yer kaplayan CSP şeklinde sınıflandırılmıştır[201]. Koronal kesitlerde CSP transvers çapı ve uzunluğu ölçülmüştür. Koronal kesitte kaç kesit devam ettiği verilerde kullanılmıştır. Koronal kesitlerde adezyo intertalamicanın varlığına bakılmıştır.

### **3.3.İstatistiksel Analiz**

Araştırma istatistikleri bipolar I bozukluk ve şizofreni olmak üzere iki grubun karşılaştırılması üzerine kurulmuştur. Bu çerçevede kategorik değişkenler için Ki-Kare Testi, sürekli değişkenler için ise t-Testi uygulanmıştır. Bipolar I bozukluğu olan hastalar da kendi içlerinde psikotik bulgulu olanlar ve psikotik bulgulu olmayanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak birbiri içinde ve şizofreni grubu ile karşılaştırılmaya tabi tutulmuştur. Sayısal değişkenlerin ortalamalarının dağılımları Levene Testiyle kontrol edilmiştir. İki sayısal (sürekli) değişkenin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi

kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Araştırmanın istatistikleri Statistical Program for Social Sciences version 20.0 (SPSS v20) ile yapılmıştır.



## IV.BULGULAR

Araştırma için 131 bipolar bozukluk hastasının ve 104 şizofreni hastasının dosyası incelenmiştir. Bunların incelenmesi sonucunda 19 bipolar bozukluk hastası ve 17 şizofreni hastası; madde bağımlılığı bulunması, 65 yaşından büyük olmaları, nörolojik hastalığa sahip olmaları gibi nedenlerle dışlanmış. Araştırma, dahil edilme ölçütlerini karşılayan 112 bipolar bozukluk tanılı, 87 şizofreni tanılı; toplam 199 hastanın verileri ile yürütülmüştür.

### 4.1.Tanımlayıcı Bulgular

#### 4.1.1.Sosyodemografik Özellikler

Araştırmaya alınan şizofreni grubunun yaş ortalaması  $35.39 \pm 11.75$ , bipolar bozukluk grubunun yaş ortalaması  $36.49 \pm 12.24$  olarak tespit edilmiştir. Grupların yaş olarak eşleştikleri gözlenmiştir ( $t=0.640$   $p=0.523$ ).

Şizofreni grubunun 46'sı (%52.9) erkek, 41'i (%47.1) kadın, bipolar bozukluk grubunun 53'ü (%47.3) erkek, 59'u (%52.7'si) kadın idi ve Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $\chi^2=0.604$ ,  $p=0.437$ ).

Gruplar medeni hal açısından karşılaştırıldıklarında, şizofreni grubunun 27'sinin (%31) evli, 11'inin (%12.6) boşanmış, 49'unun ise (%56.3) hiç evlenmemiş olduğu; bipolar bozukluk grubunun 53'ünün (%47.3) evli, 17'sinin (%15.2) boşanmış, 42'sinin ise (%37.5) hiç evlenmemiş olduğu gözlenmiştir. Veriler Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmıştır ve bipolar bozukluk grubunun daha yüksek evlilik oranına sahip olduğu gözlenmiştir ( $\chi^2=7.248$ ,  $p=0.027$ ).

Grupların eğitimleri değerlendirildiğine, şizofreni grubunun 1'inin (%1.1) okuma yazması yok iken, 3'ünün (%3.4) okuma yazması bulunmaktadır, 20'si (%23) ilkokul, 24'ü (%27.6) ortaokul, 25'i (%28.7) lise, 14'ü (%16.1) üniversite mezunu idi. Bipolar bozukluk grubunun 1'inin (%0.9) okuma yazması yoktu,

3'ünün (%2.7) okuma yazması vardı, 29'u (%26.1) ilkokul, 14'ü (%12.6) ortaokul, 43'ü (%38.7) lise, 21'i (%18.9) üniversite mezunu idi. Gruplar eğitim durumu açısından Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=7.653$ ,  $p=0.176$ ).

Şizofreni grubunun meslek dağılımlarına bakıldığında 52'si (%59.8) işsiz, 7'si (%8) işçi, 6'sı (%6.9) memur, 2'si (%2.3) esnaf, 9'u (%10.3) öğrenci, 2'si (%2.3) serbest çalışan, 6'sı (%6.9) emekli, 1'i (%1.1) çiftçi, 2'si (%2.3) sınıflandırılmamış grupta idi. Bipolar bozukluk grubunun meslek gruplarına bakıldığında 40'ı (%35.7) işsiz, 13'ü (%11.6) işçi, 12'si (%10.7) memur, 17'si (%15.2) öğrenci, 15'i (%13.4) serbest çalışan, 12'si (%10.7) emekli, 1'i (%0.9) çiftçi, 2'si (%1.8) sınıflandırılmamış grupta idi. Grupların çalışma durumları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ve işsizlik oranının şizofreni grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $\chi^2=18.926$ ,  $p=0.015$ ).

Gruplar ekonomik durum açısından incelendiklerinde; şizofreni grubunun, 31'i (%35.6) kötü, 48'i (%55.2) orta, 8'i (%9.2) iyi maddi duruma sahip; bipolar bozukluk grubunun, 20'si (%17.9) kötü, 74'ü (%66.1) orta, 18'i (%16.1) iyi maddi duruma sahip idi. İki grup Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmıştır ve şizofreni grubunun daha düşük maddi duruma sahip olduğu gözlenmiştir ( $\chi^2=8.757$ ,  $p=0.013$ ).

Gruplar yaşadıkları yere göre karşılaştırıldıklarında; şizofreni grubunun, 4'ü (%4.6) köyde, 42'si (%48.3) ilçede, 41'i (%47.1) kentte; bipolar bozukluk grubunun, 3'ü (%2.7) köyde, 50'si (%44.6) ilçede, 59'u (%52.7) kentte yaşıyor olduğu görülmüştür ve yaşadıkları yer açısından Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında yaşadıkları yerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\chi^2=0.953$ ,  $p=0.621$ ).

Hastaların ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü araştırıldığında şizofreni grubunun 14'ünün (%16.1); bipolar bozukluk grubunun 33'ünün (%29.5) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsünün olduğu saptanmıştır. İki grup bu açıdan Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ve bipolar bozukluk grubunun ailede psikiyatrik hastalık öyküsüne daha fazla sahip olduğu saptanmıştır ( $\chi^2=4.854$ ,  $p=0.028$ ).

Araştırmaya alınan şizofreni ve bipolar bozukluk gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Araştırmaya alınan SCH ve BPB gruplarının sosyodemografik özelliklere göre dağılımı**

| Değişken                           |                  | SCH<br>n:87 |      | BPB<br>n:112 |      | İstatistik                         |
|------------------------------------|------------------|-------------|------|--------------|------|------------------------------------|
|                                    |                  | Sayı        | %    | Sayı         | %    |                                    |
| Yaş (ort. ± ss)                    |                  | 35.39±11.75 |      | 36.49±12.24  |      | t=0.640<br>p=0.523                 |
| Cinsiyet                           | Erkek            | 46          | 52.9 | 53           | 47.3 | χ <sup>2</sup> =0.604<br>p=0.437   |
|                                    | Kadın            | 41          | 47.1 | 59           | 52.7 |                                    |
| Medeni Durum                       | Bekar            | 49          | 56.3 | 42           | 37.5 | χ <sup>2</sup> =7.248<br>p=0.027*  |
|                                    | Evli             | 27          | 31.0 | 53           | 47.3 |                                    |
|                                    | Boşanmış         | 11          | 12.6 | 17           | 15.2 |                                    |
| Eğitim Düzeyi                      | Okur-Yazar değil | 1           | 1.1  | 1            | 0.9  | χ <sup>2</sup> =7.653<br>p=0.176   |
|                                    | Okur-Yazar       | 3           | 3.4  | 3            | 2.7  |                                    |
|                                    | İlkokul          | 20          | 23.0 | 29           | 26.1 |                                    |
|                                    | Ortaokul         | 24          | 27.6 | 14           | 12.6 |                                    |
|                                    | Lise             | 25          | 28.7 | 43           | 38.7 |                                    |
|                                    | Üniversite       | 14          | 16.1 | 21           | 18.9 |                                    |
| Meslek                             | Çalışmıyor       | 52          | 59.8 | 40           | 35.7 | χ <sup>2</sup> =18.926<br>p=0.015* |
|                                    | İşçi             | 7           | 8.0  | 13           | 11.6 |                                    |
|                                    | Memur            | 6           | 6.9  | 12           | 10.7 |                                    |
|                                    | Esnaf            | 2           | 2.3  | 0            | 0.0  |                                    |
|                                    | Öğrenci          | 9           | 10.3 | 17           | 15.2 |                                    |
|                                    | Serbest          | 2           | 2.3  | 15           | 13.4 |                                    |
|                                    | Emekli           | 6           | 6.9  | 12           | 10.7 |                                    |
|                                    | Çiftçi           | 1           | 1.1  | 1            | 0.9  |                                    |
| Diğer                              | 2                | 2.3         | 2    | 1.8          |      |                                    |
| Maddi Durum                        | Kötü             | 31          | 35.6 | 20           | 17.9 | χ <sup>2</sup> =8.757<br>p=0.013*  |
|                                    | Orta             | 48          | 55.2 | 74           | 66.1 |                                    |
|                                    | İyi              | 8           | 9.2  | 18           | 16.1 |                                    |
| Yaşadığı Yer                       | Köy/Kasaba       | 4           | 4.6  | 3            | 2.7  | χ <sup>2</sup> =0.953<br>p=0.621   |
|                                    | İlçe             | 42          | 48.3 | 50           | 44.6 |                                    |
|                                    | Kent             | 41          | 47.1 | 59           | 52.7 |                                    |
| Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü | Yok              | 73          | 83.9 | 79           | 70.5 | χ <sup>2</sup> =4.8534<br>p=0.028* |
|                                    | Var              | 14          | 16.1 | 33           | 29.5 |                                    |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, ort=ortalama, ss=standart sapma, \*=p<0.05

#### 4.1.2.Hastaların Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular

Şizofreni grubunda hastalık süresi  $11.28 \pm 9.49$  yıl, hastalığın başlangıç yaşı  $24.43 \pm 8.79$ , hastaların hastaneye ilk yatış yaşı  $28.95 \pm 10.33$ , hastaların hastaneye yatış sayısı  $2.86 \pm 3.46$  idi. Bipolar bozukluk grubunda hastalık süresi  $11.45 \pm 10.63$  yıl, hastalığın başlangıç yaşı  $25.08 \pm 10.09$ , hastaların hastaneye ilk yatış yaşı  $30.02 \pm 11.42$ , hastaların hastaneye yatış sayısı  $2.72 \pm 3.20$  idi. Bipolar bozukluk grubunda epizod sayısı  $4.40 \pm 2.57$  olarak bulunmuştur.

Gruplar arasında hastalık süresi ( $t=-118$ ,  $p=0.907$ ); hastalığın başlangıç yaşı ( $t=-480$ ,  $p=0.632$ ); hastaların hastaneye ilk yatış yaşı ( $t=-679$ ,  $p=0.498$ ); hastaneye yatış sayısı ( $t=292$ ,  $p=0.770$ ) özellikleri açısından t Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların klinik özellikleri ile ilgili bulgular Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri ile ilgili bulgular**

|                                      | SCH<br>n:87 |       | BP<br>n:112 |       | İstatistiksel<br>Değerlendirme |
|--------------------------------------|-------------|-------|-------------|-------|--------------------------------|
|                                      | Ortalama    | ss    | Ortalama    | ss    |                                |
| <b>Hastalık Süresi<br/>(yıl)</b>     | 11.28       | 9.49  | 11.45       | 10.63 | $t=-0.118$<br>$p=0.907$        |
| <b>Hastalığın<br/>Başlangıç Yaşı</b> | 24.43       | 8.79  | 25.08       | 10.09 | $t=-0.480$<br>$p=0.632$        |
| <b>Hastaneye İlk<br/>Yatış Yaşı</b>  | 28.95       | 10.33 | 30.02       | 11.42 | $t=-0.679$<br>$p=0.498$        |
| <b>Hastaneye Yatış<br/>Sayısı</b>    | 2.86        | 3.46  | 2.72        | 3.20  | $t=0.292$<br>$p=0.770$         |

*SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, ss.=standart sapma*

Tedavide EKT öyküsü; şizofreni grubunun 6’sında (%6.9); bipolar bozukluk grubunun 13’ünde (%11.6) vardı. İki grup Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldıklarında EKT öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=1.258$ ,  $p=0.262$ ). Gruplardaki EKT tedavisi ile ilgili özellikler Tablo 3’te verilmiştir.

**Tablo 3: Hastaların EKT tedavisi ile ilgili özellikleri**

| EKT<br>Öyküsü | SCH<br>n:87 |      | BP<br>n:112 |      | İstatiksel<br>Değerlendirme |
|---------------|-------------|------|-------------|------|-----------------------------|
|               | n           | %    | n           | %    | Ki-Kare Testi               |
|               | Var         | 6    | 6.9         | 13   | 11.6                        |
| Yok           | 79          | 93.1 | 99          | 88.4 |                             |

*SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, EKT=elektro konvülsif tedavi*

## 4.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İlgili Bulgular

### 4.2.1.Cavum Septum Pellucidum Boyutlarının Değerlendirilmesi

Hasta grupları CSP varlığına göre incelendiğinde; şizofreni grubunda 68 (%78.1) hastada, bipolar bozukluk grubunda 67 (%50.9) hastada herhangi bir boyutta CSP olduğu saptandı. Hastalarda CSP varlığının değerlendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo4: Çalışmaya alınan hastalarda CSP varlığının değerlendirilmesi**

|            | SCH<br>n:87 |      | BPB<br>n:112 |      |
|------------|-------------|------|--------------|------|
|            | n           | %    | n            | %    |
| CSP<br>Yok | 19          | 21.8 | 55           | 49.1 |
| CSP Var    | 68          | 78.1 | 67           | 50.9 |

*SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CSP=cavum septum pellucidum*

Hastalarda grade dağılımı; şizofreni grubunda 19 hastada (%21.8) grade 0, 8 hastada (%9.2) grade 1, 41 hastada (%47.1) grade 2, 15 (%17.3) hastada grade 3, 4 hastada (%4.6) grade 4; bipolar bozukluk grubunda 55 hastada (%49.1) grade 0, 5 hastada (%4.5) grade 1, 34 hastada (%30.3) grade 2, 16 hastada (%14.3) grade 3, 2 hastada (%1.8) grade 4 şeklinde bulunmuştur. Hastalıklarda CSP grade değerleri ile ilgili veriler Tablo 5'te verilmiştir.



**Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre CSP grade verileri**

|                | SCH<br>n:87 |      | BPB<br>n:112 |      | Tüm Hastalar<br>n:199 |      |
|----------------|-------------|------|--------------|------|-----------------------|------|
|                | n           | %    | n            | %    | n                     | %    |
| <b>Grade 0</b> | 19          | 21.8 | 55           | 49.1 | 74                    | 37.2 |
| <b>Grade 1</b> | 8           | 9.2  | 5            | 4.5  | 13                    | 6.5  |
| <b>Grade 2</b> | 41          | 47.1 | 34           | 30.3 | 75                    | 37.7 |
| <b>Grade 3</b> | 15          | 17.3 | 16           | 14.3 | 31                    | 15.6 |
| <b>Grade 4</b> | 4           | 4.6  | 2            | 1.8  | 6                     | 3.0  |

*SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk*

Şizofreni grubunda CSP genişlik ortalaması  $1.90\pm 1.97$  mm, CSP uzunluk ortalaması  $4.09\pm 3.73$  mm, CSP grade ortalaması  $1.76\pm 1.16$  olarak saptandı. Bipolar bozukluk grubunda CSP genişlik ortalaması  $1.07\pm 1.38$  mm, CSP uzunluk ortalaması  $2.85\pm 3.66$  mm, CSP grade ortalaması  $1.15\pm 1.23$  olarak saptandı. İki grup CSP boyutları açısından bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldığında CSP genişlik ortalaması ( $t=3.484$ ,  $p=0.001$ ), CSP uzunluk ortalaması ( $t=2.337$ ,  $p=0.020$ ), CSP grade ortalaması ( $t=3.570$ ,  $p=0.000$ ) değişkenleri açısından iki hastalık arasında anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre, şizofreni grubunda bipolar bozukluk grubuna göre; CSP genişlik, uzunluk, grade ortalamaları daha yüksek idi. CSP boyutlarının hastalık gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6: CSP boyutlarının çalışmaya alınan SCH ve BPB gruplarına göre değerlendirmesi**

| CSP                 | SCH<br>n:87 |      | BP<br>n:112 |      | İstatistiksel<br>Değerlendirme |
|---------------------|-------------|------|-------------|------|--------------------------------|
|                     | Ortalama    | ss   | Ortalama    | ss   |                                |
| <b>Genişlik(mm)</b> | 1.90        | 1.97 | 1.07        | 1.38 | t=3.484<br>p=0.001*            |
| <b>Uzunluk(mm)</b>  | 4.09        | 3.73 | 2.85        | 3.66 | t=2.337<br>p=0.020*            |
| <b>Grade</b>        | 1.76        | 1.16 | 1.15        | 1.23 | t=3.570<br>p=0.000*            |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CSP=cavum septum pellucidum, ss=standart sapma  
\*=p<0.05, mm=milimetre

Bipolar bozukluk grubu; kendi içinde psikotik bulgulu olup olmamasına göre incelendiğinde alt gruplar: 79 hasta psikotik bulgusu olmayan, 33 hasta psikotik bulgusu olan şeklindeydi. Bu iki alt grubun CSP boyutları incelenmiştir ve iki alt grup birbiriyle karşılaştırılmıştır. Psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunun; CSP genişlik ortalaması 0.95±1.38 mm, CSP uzunluk ortalaması 2.48±3.67 mm, grade değeri 1.01±1.18 idi. Psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubunun CSP genişlik ortalaması; 1.43±1.36 mm, CSP uzunluk ortalaması 3.90±3.53 mm, grade ortalaması 1.54±1.27 idi. İki grup birbirleri bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında; CSP genişlik (t=-1.699, P=0.092) ve CSP uzunluk (t=-1.878, p=0.063) ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır; CSP grade ortalamasında (t=-2.108, p=0.037) anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubunun grade ortalaması, psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubuna göre daha büyük bulundu. CSP boyut ortalamalarının psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubu ve psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunda değerlendirmesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7: CSP boyutlarının psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi**

| CSP                 | Psikotik Bulgulu Olmayan BPB<br>n:77 |      | Psikotik Bulgulu Olan BPB<br>n:33 |      | İstatistiksel Değerlendirme |
|---------------------|--------------------------------------|------|-----------------------------------|------|-----------------------------|
|                     | Ortalama                             | ss   | Ortalama                          | ss   |                             |
| <b>Genişlik(mm)</b> | 0.95                                 | 1.38 | 1.43                              | 1.36 | t=-1.699<br>p=0.092         |
| <b>Uzunluk(mm)</b>  | 2.48                                 | 3.67 | 3.90                              | 3.53 | t=-1.878<br>p=0.063         |
| <b>Grade</b>        | 1.01                                 | 1.18 | 1.54                              | 1.27 | t=-2.108<br>p=0.037*        |

*BPB=bipolar bozukluk, CSP=cavum septum pellucidum, ss=standart sapma, \*=p<0.05, mm=milimetre*

Bipolar bozukluk psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldıktan sonra şizofreni grubu ile ANOVA Testi ile karşılaştırılarak CSP boyutları arasındaki farklara bakılmıştır. Buna göre şizofreni ile psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubu arasında; CSP genişlik (p=0.001), CSP uzunluk (p=0.019) ve CSP grade (p=0.000) ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmıştır. şizofreni ile psikotik bulgulu bipolar bozukluk alt grubu karşılaştırıldığında; CSP genişlik (p=0.363), CSP uzunluk (p=0.969), CSP grade (p=0.647) ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Buna göre şizofreni hastaları psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk ile karşılaştırıldığında; şizofreni hastalarında CPS genişlik, uzunluk, grade ortalamaları daha büyük bulunmuştur. CSP boyutlarının şizofreni ve bipolar bozukluk alt gruplarında karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8: SCH ile BPB alt gruplarında CSP boyutlarının karşılaştırılması**

| Değişken                 | Tanı | Tanı                         | İstatistiksel Değerlendirme |
|--------------------------|------|------------------------------|-----------------------------|
| CSP Genişliği Ortalaması | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | p=0.001*                    |
|                          |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | p=0.363                     |
| CSP Uzunluğu Ortalaması  | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | p=0.019*                    |
|                          |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | p=0.969                     |
| CSP Grade Ortalaması     | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | p=0.000*                    |
|                          |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | p=0.647                     |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CSP=cavum septum pellucidum, \*=p<0.05

#### 4.2.2.Korpus Kallosum Boyutlarının Değerlendirilmesi

Şizofreni grubunda CC kesit alanları toplamalarının ortalaması 1703.15±401.35 mm<sup>2</sup> olarak, CC orta kesit alan ortalaması 607.35±91.86 mm<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Bipolar bozukluk grubunda ise; CC kesit alanları toplamalarının ortalaması 1696.38±370.62 mm<sup>2</sup> olarak, CC orta kesit alan ortalaması 611.66±100.78 mm<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. İki grup CC boyutları açısından bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında; CC kesit alanları toplamı ortalaması (t=0.123, p=0.902) ve CC orta kesit alanı ortalaması (t=-0.311, p=0.726) değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. CC boyutlarının hastalık gruplarına göre değerlendirmesi Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: CC boyutlarının çalışmaya alınan hastalık gruplarına göre değerlendirmesi**

| CC  | SCH<br>n:87 |        | BP<br>n:112 |        | İstatistiksel<br>Değerlendirme |
|---|-------------|--------|-------------|--------|--------------------------------|
|   | Ortalama    | ss     | Ortalama    | ss     | t Testi                        |
| <b>Kesit Alan<br/>Toplamları (mm<sup>2</sup>)</b> | 1703.15     | 401.35 | 1696.38     | 370.62 | t=0.123<br>p=0.902             |
| <b>Orta Kesit Alanı<br/>(mm<sup>2</sup>)</b>      | 607.35      | 91.86  | 611.66      | 100.78 | t=-0.311<br>p=0.726            |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CC=korpus kallosum ss=standart sapma, mm<sup>2</sup>=milimetre kare

Bipolar bozukluk grubu içinde psikotik bulgulu olup olmamasına göre alt grupların CC boyutları incelenmiştir ve karşılaştırılmıştır. Psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunun; CC kesit alanları toplamlarının ortalaması 1685.51±379.48 mm<sup>2</sup>, CC orta kesit alan ortalaması 605.74±104.00 mm<sup>2</sup> idi. Psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubunun; CC kesit alanları toplamlarının ortalaması 1703.02±341.06 mm<sup>2</sup>, CC orta kesit alan ortalaması 622.71±90.06 mm<sup>2</sup> idi. İki alt grup CC boyutları açısından bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında; CC kesit alanları toplamı ortalaması (t=-0.228, p=0.820) ve CC orta kesit alanı ortalaması (t=-0.815, p=0.417) değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. CC boyutlarının psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubu ve psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunda değerlendirmesi Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: CC boyutlarının BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi**

| CC  | Psikotik Bulgulu Olmayan BPB<br>n:79 |        | Psikotik Bulgulu Olan BPB<br>n:33 |        | İstatistiksel Değerlendirme |
|---|--------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------------------|
|   | Ortalama                             | ss     | Ortalama                          | ss     |                             |
| <b>Kesit Alanları Toplamı Ortalaması (mm<sup>2</sup>)</b> | 1685.51                              | 379.48 | 1703.02                           | 341.06 | t=-0.228<br>p=0.820         |
| <b>Orta Kesit Alanı Ortalaması(mm<sup>2</sup>)</b>        | 605.74                               | 104.00 | 622.71                            | 90.06  | t=-0.815<br>p=0.417         |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CC=korpus kallosum, ss=standart sapma, mm<sup>2</sup>=milimetre kare

Bipolar bozukluk psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldıktan sonra şizofreni grubu ile ANOVA Testi ile karşılaştırılarak CC boyutları arasındaki farklara bakılmıştır. Buna göre şizofreni ile psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk arasında; CC kesit alanları toplamı (p=0.989) ve CC orta kesit alanı (p=1.000) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni ile psikotik bulgulu bipolar bozukluk arasında; CC kesit alanları toplamı ortalaması (p=0.999) ve CC orta kesit alanı ortalaması (p=0.689) değişkenleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. CC boyutlarının şizofreni ile bipolar bozukluk alt grupları arasında karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11: SCH ile BPB alt grupları arasında CC boyutlarının karşılaştırılması**

| Değişken                             | Tanı | Tanı                         | İstatistiksel Değerlendirme |
|--------------------------------------|------|------------------------------|-----------------------------|
| CC Kesit Alanları Toplamı Ortalaması | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | p=0.989                     |
|                                      |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | p=0.999                     |
| CC Orta Kesit Alanı Ortalaması       | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | p=1.000                     |
|                                      |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | p=0.689                     |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, CC=korpus kallosum

#### 4.2.3.Forniks Boyutlarının Değerlendirilmesi

Şizofreni grubunda; forniks kesit alanı toplamalarının ortalaması  $171.32 \pm 51.55 \text{ mm}^2$  olarak; forniks orta kesit alan ortalaması  $67.68 \pm 21.11 \text{ mm}^2$  olarak saptanmıştır. Bipolar bozukluk grubunda ise; forniks kesit alanı toplamalarının ortalaması  $175.68 \pm 65.78 \text{ mm}^2$  olarak forniks orta kesit alan ortalaması  $69.51 \pm 28.36 \text{ mm}^2$  olarak saptanmıştır. İki grup forniks boyutları açısından bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında; forniks kesit alanları toplamı ortalaması ( $t=-0.509$ ,  $p=0.611$ ) ve forniks orta kesit alanı ortalaması ( $t=-0.502$ ,  $p=0.616$ ) değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Forniks boyutlarının hastalık gruplarına göre değerlendirmesi Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12: Forniks boyutlarının çalışmaya alınan SCH ve BPB gruplarında değerlendirilmesi**

| Forniks                                  | SCH<br>n:87 |       | BP<br>n:112 |        | İstatistiksel Değerlendirme |
|--|-------------|-------|-------------|--------|-----------------------------|
|  | Ortalama    | ss    | Ortalama    | ss     |                             |
| Kesit Alanları Toplamı ( $\text{mm}^2$ ) | 171.32      | 51.55 | 1696.38     | 370.62 | t=-0.509<br>p=0.611         |
| Orta Kesit Alanı ( $\text{mm}^2$ )       | 67.68       | 21.11 | 175.68      | 65.78  | t=-0.502<br>p=0.616         |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk,  $\text{mm}^2$ =milimetre kare, ss=standart sapma

Bipolar bozukluk grubu içinde psikotik bulgulu olup olmamasına göre alt grupların forniks boyutları incelenmiştir ve karşılaştırılmıştır. Psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunun; forniks kesit alanları toplamının ortalaması  $179.51 \pm 68.19 \text{ mm}^2$ , forniks orta kesit alan ortalaması  $68.83 \pm 27.39 \text{ mm}^2$  idi. Psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubunun; forniks kesit alanları toplamının ortalaması  $170.27 \pm 60.60 \text{ mm}^2$ , forniks orta kesit alan ortalaması  $70.53 \pm 31.27 \text{ mm}^2$  idi. İki alt grup forniks boyutları açısından bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında; forniks kesit alanları toplamı ortalaması ( $t=0.672$ ,  $p=0.503$ ) ve forniks orta kesit alanı ortalaması ( $t=0.362$ ,  $p=0.776$ ) değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Forniks boyutlarının psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk alt grubu ve psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk alt grubunda değerlendirmesi Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo13: Forniks boyutlarının psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirmesi**

|   | Psikotik Bulgulu Olmayan BPB<br>n:79 |       | Psikotik Bulgulu Olan BPB<br>n:33 |       | İstatistiksel Değerlendirme |
|---|--------------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|-----------------------------|
|   | Ortalama                             | ss    | Ortalama                          | ss    |                             |
| <b>Forniks</b>  |                                      |       |                                   |       | t Testi                     |
| <b>Kesit Alanları Toplamı Ortalaması (mm<sup>2</sup>)</b> | 179.51                               | 68.19 | 170.27                            | 60.60 | t=0.672<br>p=0.503          |
| <b>Orta Kesit Alanı Ortalaması (mm<sup>2</sup>)</b>       | 68.83                                | 27.39 | 70.53                             | 31.27 | t=0.362<br>p=0.776          |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk, ss=standart sapma, mm<sup>2</sup>=milimetre kare

Bipolar bozukluk psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldıktan sonra şizofreni grubu ile ANOVA Testi ile karşılaştırılarak CC boyutları arasındaki farklara bakılmıştır. Buna göre şizofreni ile psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk arasında; forniks kesit alanları toplamı ortalaması ( $p=0.630$ ) ve forniks orta kesit alanı ortalaması ( $p=0.947$ ) değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni ile psikotik



bulgulu bipolar bozukluk arasında; forniks kesit alanları toplamı ortalaması ( $p=0.998$ ) ve forniks orta kesit alanı ortalaması ( $p=0.844$ ) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Forniks boyutlarının şizofreni ve bipolar bozukluk alt gruplarında karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14: SCH ile BPB alt grupları arasında forniks boyutlarının karşılaştırılması**

| Değişken                                  | Tanı | Tanı                         | İstatistiksel Değerlendirme |
|---|------|------------------------------|-----------------------------|
| Forniks Kesit Alanları Toplamı Ortalaması | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | $p=0.630$                   |
|   |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | $p=0.998$                   |
| Forniks Orta Hat Alanı Ortalaması         | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | $p=0.947$                   |
|   |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | $p=0.844$                   |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk

#### 4.2.4. Adezyo İntertalamicanın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 199 hastanın 138'inde (%69.3) Aİ'nin olduğu, 61'inde (%30.7) Aİ'nin oluşmadığı gözlenmiştir. Aİ var olanlar hastaların yaş ortalaması  $34.15 \pm 11.00$ , noksan olanların yaş ortalaması  $40.21 \pm 13.18$  idi. İki grup yaş açısından bağımsız gruplarda t Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ( $t=3.139$ ,  $p=0.02$ ). Buna göre, örneklem grubunda ileri yaşta daha fazla noksan olduğu gözlenmiştir. Aİ ve yaş ilişkisi Tablo 15'te verilmiştir.

**Tablo 15: Aİ varlığının yaş ile ilişkisi**

|                      |             | Ortalama | ss    | t Testi    |
|----------------------|-------------|----------|-------|------------|
| Adezyo İntertalamica | Var (n=138) | 34.15    | 11.00 | $t=3.139$  |
|                      | Yok (n=61)  | 40.21    | 13.18 | $p=0.02^*$ |

ss=standart sapma,  $*=p<0.05$

Aİ varlığı cinsiyete göre değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan 100 kadının 23'ünde (%23.0), 99 erkeğin 38'inde (%38.4) Aİ'nin oluşmadığı

gözlenmiştir. Cinsiyet ve AAİ değişkenleri Ki-Kare Testi ile karşılaştırıldıklarında anlamlı fark saptanmıştır ve AAİ oranının erkeklerde daha sık olduğu gözlenmiştir ( $\chi^2=5.539$ ,  $p=0.021$ ). Cinsiyet ve Aİ ile ilgili bulgular Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16: Çalışmaya alınan hastalarda Aİ varlığının hastaların cinsiyetlerine göre değerlendirilmesi**

|                                 |     | Kadın<br>n:100 |      | Erkek<br>n:99 |      | İstatiksel<br>Değerlendirme   |
|---------------------------------|-----|----------------|------|---------------|------|-------------------------------|
|                                 |     | n              | %    | n             | %    | Ki-Kare Testi                 |
| <b>Adezyo<br/>İntertalamica</b> | Var | 77             | 77.0 | 61            | 61.6 | $\chi^2=5.539$<br>$p=0.021^*$ |
|                                 | Yok | 23             | 23.0 | 38            | 38.4 |                               |

\*= $p<0.05$

Hastalık grupları incelendiğinde; şizofreni tanılı hastaların 54'ünde (%62.1), bipolar bozukluk tanılı hastaların 84'ünde (%75.0) Aİ'nin var olduğu gözlenmiştir. İki hastalık grubu Ki-Kare Testi ile Aİ varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=3.852$ ,  $p=0.063$ ). Ancak, AAİ oranının şizofrenide daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aİ'nin hastalık gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17: Aİ'nin hastalık gruplarında değerlendirilmesi**

|                                 |     | SCH<br>n:87 |      | BPB<br>n:112 |      | İstatiksel<br>Değerlendirme |
|---------------------------------|-----|-------------|------|--------------|------|-----------------------------|
|                                 |     | n           | %    | n            | %    | Ki-Kare Testi               |
| <b>Adezyo<br/>İntertalamica</b> | Var | 54          | 62.1 | 84           | 75.0 | $\chi^2=3.852$<br>$p=0.063$ |
|                                 | Yok | 33          | 37.9 | 38           | 25.0 |                             |

SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk

Bipolar bozukluk tanılı hastalar, psikotik bulgulu olan ve psikotik bulgulu olmayan olarak alt gruplara ayrıldığında; psikotik bulgulu olmayan alt grupta 55 hastada (%71.4) Aİ olduğu, psikotik bulgulu olan alt grupta 27 hastada (%81.8) Aİ olduğu görülmüştür. İki alt grup bu açıdan Ki-Kare Testi ile

karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=1.314$ ,  $p=0.341$ ). BPB alt gruplarında Aİ incelenmesi Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 18: Aİ’nin psikotik bulgulu olan BPB ve psikotik bulgulu olmayan BPB alt gruplarına göre değerlendirilmesi**

| Adezyo Intertalamica |     | Psikotik Bulgulu Olmayan BPB<br>n:77 |      | Psikotik Bulgulu Olan BPB<br>n:33 |      | İstatistiksel Değerlendirme |
|----------------------|-----|--------------------------------------|------|-----------------------------------|------|-----------------------------|
|                      |     | n                                    | %    | n                                 | %    | Ki-Kare Testi               |
|                      | Var | 55                                   | 71.4 | 27                                | 81.8 | $\chi^2=1.314$<br>$p=0.341$ |
| Yok                  | 22  | 28.6                                 | 6    | 18.2                              |      |                             |

*BPB=bipolar bozukluk*

Bipolar bozukluk grubu, psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldıktan sonra şizofreni grubu ile ANOVA Testi ile karşılaştırılarak Aİ varlığı açısından farklılara bakılmıştır. Buna göre şizofreni ile psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluk arasında ( $p=0.336$ ) ve şizofreni ile psikotik bulgulu olan bipolar bozukluk arasında ( $p=0.084$ ) Aİ varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aİ varlığının şizofreni ve bipolar bozukluk alt gruplarında karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir.

**Tablo 19: SCH’nin BPB alt grupları ile Aİ varlığı açısından karşılaştırılması**

| Değişken   | Tanı | Tanı                         | İstatistiksel Değerlendirme |
|------------|------|------------------------------|-----------------------------|
| Aİ Varlığı | SCH  | Psikotik bulgulu olmayan BPB | $p=0.336$                   |
|            |      | Psikotik bulgulu olan BPB    | $p=0.084$                   |

*Aİ=adezyo intertalamica, SCH=şizofreni, BPB=bipolar bozukluk*

#### 4.2.5. Görüntüleme Verilerinin Hastalık Değişkenleriyle Korelasyonu

Bipolar bozukluk grubunda hastalık süresi ve epizod sayısı, CSP genişliği, CSP uzunluğu, CSP grade, CC hacmi, CC orta hat alanı, forniks hacmi, forniks orta hat, adezyo intertalamica varlığı verileri ile Pearson Korelasyon

Testiyle karşılaştırıldığında; hastalık süresi ile CSP genişliği arasında çok zayıf seviyede korelasyon ( $R=0.217$ ,  $p=0.021$ ), Aİ varlığı arasında yine çok zayıf negatif korelasyon ( $R=-0.203$ ,  $p=0.031$ ) bulunmuştur. Buna göre bipolar bozuklukta hastalık süresi arttıkça CSP genişliği ve AAİ oranı artıyor denebilir. Bunun dışında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Veriler arasındaki korelasyonlar Tablo 20’de gösterilmiştir.

**Tablo 20: BPB verilerinin birbiri ile karşılaştırılması**

| BPB             | CSP Genişliği            | Aİ                        |
|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| Hastalık Süresi | $R=0.217$ ,<br>$p=0.021$ | $R=-0.203$ ,<br>$p=0.031$ |

*BPB=bipolar bozukluk, CSP=cavum septum pellicidum, Aİ=adezyo intertalamica*

Şizofreni grubunda, hastalık süresi ile CSP genişliği, CSP uzunluğu, CSP grade, CC hacmi, CC orta hat alanı, forniks hacmi, forniks orta hat, adezyo intertalamica varlığı verileri Pearson Korelasyon Testiyle karşılaştırıldığında; hastalık süresi ile forniks alan toplamı arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ( $R=-0.388$ ,  $p=0.000$ ). Buna göre şizofreni grubunda hastalık süresi uzadıkça forniksin toplam boyutu azalıyor denebilir. Şizofreni grubunda bunun dışında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Veri Tablo 21’de gösterilmiştir.

**Tablo21: SCH verilerinin birbiri ile karşılaştırılması**

| SCH             | Forniks Alanları Toplamı |
|-----------------|--------------------------|
| Hastalık Süresi | $R=-0.388$ , $p=0.000$   |

*SCH=şizofreni*

## V.TARTIŞMA

Son zamanlarda psikiyatrik hastalıkların etiyopatogenezini araştırmak için yapılan beyin orta hat yapılarının morfolojik ve boyutsal açıdan incelendiği görüntüleme çalışmaları artmıştır. Ancak, bu çalışmalar büyük bir çoğunlukla psikoz ve duygudurum bozukluklarını bütüncül olarak incelemektedir. Bu çalışmada psikoz ile duygudurum bozuklukları gruplarının şimdiye dek yapılan karşılaştırmalı çalışmalarından farklı olarak, spesifik olarak şizofreni ve bipolar I bozukluk arasında, beyin orta hat yapıları arasındaki farkları ve buradan yola çıkarak iki hastalık arasındaki olası nörogelişimsel farkları ve benzerlikleri araştırmak hedeflenmiştir. MRG'nin şizofrenide ve bipolar bozuklukta yapısal beyin anomalilerini saptamak için etkili bir teknik olduğu bilinmektedir [202, 203]. Bu sebeple bu araştırmada da MRG ölçümleri dikkate alınmıştır.

Çalışmamıza alınan şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları sosyodemografik özelliklerine göre incelendiğinde; cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve yaşadıkları yer açısından eşleştiği; medeni durum, ekonomik durum, çalışma oranları açısından farklılıkları olduğu gözlenmiştir. Buna göre, bipolar bozukluk tanılı hastalarda; evlilik oranının daha yüksek olması, işsizlik oranının daha az olması ve maddi durumlarının daha yüksek olması, şizofrenide yıkımın ve sosyal işlevsellik kaybının daha fazla olduğunu destekleyen bulgulardır[1, 4]. Ayrıca iki hastalık arasında hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısının da eşleştiği gözlenmiştir. Buna göre bipolar bozukluk hastalarının işlevselliğinde dönemsel bozulmalar olsa da epizodlardan sonra iş hayatına daha çok devam edebildikleri ve evlilik yaşamını sürdürebildikleri yorumu yapılabilir. şizofrenide gözlenen bu yıkım, şizofreninin gelişim basamaklarında ortaya çıkan bozukluklardan bipolar bozukluğa göre daha çok etkileniyor olmasından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda şizofreni grubunda; %78.1 oranında herhangi boyutta CSP, %4.6 oranında grade 4 CSP olduğu saptanmıştır. De Souza Crippa ve ark., 38 şizofreni hastasıyla yaptığı bir araştırmada herhangi bir boyuttaki CSP oranını %78.9, 6 mm'den büyük CSP oranını %8 olarak bulmuştur[26]. Flashman ve ark., 77 psikoz hastası ile yaptığı başka bir çalışmada herhangi bir boyuttaki CSP oranını %76, grade 4 CSP oranını %11.7 olarak bulmuştur[204]. Bulduğumuz herhangi bir boyuttaki CSP oranları önceki çalışmalarla yakın orandayken, grade 4 CSP oranlarında fark saptanmıştır. Bu farklılık; kullanılan MRG cihazı ve ölçüm tekniklerindeki farklılıklardan, hastaların klinik özelliklerindeki farklılıklardan ve örneklem büyüklüğü farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Bipolar bozukluk grubunda; %50.9 oranında herhangi bir boyutta CSP, %1.8 oranında grade 4 CSP olduğu saptandı. Landin-Romero ve ark. 189 bipolar bozukluk hastasında yaptığı bir çalışmada, herhangi boyuttaki CSP oranını %52 olarak bulmuştur[196]. Kim ve ark. ise 41 bipolar bozukluk hastasında yaptığı bir çalışmada, herhangi boyuttaki CSP oranını %67.3 olarak, 6 mm'den büyük CSP oranını %19.5 olarak bulmuştur[18]. Aynı şekilde bu farklılıkların MRG cihazı, ölçüm teknikleri, hastaların klinik özellikleri, örneklem büyüklüğü gibi farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca CSP oranlarını %1-85 arasında bulan çalışmalar bulunsa da CSP hakkında en yaygın bilgi normal popülasyonda doğum sonrası 6. aydan itibaren %85 oranında kapandığıdır[14]. Bu kapanma, erken gebelik dönemlerinde hipokampus, CC gibi beyin orta hat yapılarının gelişmesiyle başladığından, CSP'un varlığı erken nörogelişimsel sorunlar için marker olarak düşünülmektedir[10]. Küçük CSP anatomik olarak normal varyant olarak kabul edilse de çalışmamızda bulunan CSP oranları oldukça fazladır. Bu fazlalık bipolar bozukluk ve şizofrenideki erken nörogelişimsel etkilenmeye işaret ediyor olabilir.

SP'un anatomik pozisyonundan dolayı duygu regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir[10]. Bu sebeple, CSP boyut ve prevalanslarının iki hastalıkta da yüksek olması bize CSP'un iki hastalıkta da görülen

duygudurum–duygulanım bulgularında rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu varsayımın doğrulanması için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Şimdiye kadar CSP ile ilgili yapılan çalışmalarda sağlıklılarda da görüldüğü ve pek çok farklı hastalıkla ilişkili olabileceği saptandıysa da bipolar bozukluk, şizofreni ve sağlıklı kontrollerle yapılan pek çok çalışmada, bipolar bozukluk ve şizofrenide CSP prevalansının sağlıklılara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır[17, 134, 135]. Şizofreni ile sağlıklı kontroller arasında CSP boyutları açısından fark saptanmayan çalışmalar olsa da[10, 135], bizim çalışmamızda şizofreni grubunda bipolar bozukluk grubuna göre CSP boyut ve grade ortalamalarının ve CSP prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Küçük CSP'lar normal anatomik varyant olarak değerlendirilse de, çalışmamızda grade 4 CSP oranı da şizofrenide daha yüksek saptanmıştır. Elde edilen bulgular bize şizofreninin nörogelişim basamaklarında bipolar bozukluğa göre daha çok etkilendiğini düşündürmekte ve bizim hipotezimizi desteklemektedir. Buna göre şizofreni kliniğinin bipolar bozukluğa göre daha kötü gidiyor olması, işlevsellik kaybının daha fazla olması beynin gelişim basamaklarındaki erken dönem etkilenmeden kaynaklanıyor olabilir. Bu da şizofrenide nörogelişimsel teoriyi ve ayrıca bizim hipotezimizi destekleyen bir bulgudur.

Ayrıca çalışmamızda, bipolar bozukluk grubu için CSP genişliği ile hastalık süresi arasında ilişki bulunmuştur. Buna göre hastalığın ilerleyen dönemlerinde bilişsel etkilenmenin artmış olmasının nedenlerinden birisi beyin hacminde küçülme ve buna bağlı CSP genişliğinde artma olabilir. Flashman ve ark. da psikoze hastaları ile yaptıkları çalışmada, CSP boyutu arttıkça bilişsel test performanslarının azaldığını bulmuşlardır[204]. Çalışmamıza alınan şizofreni grubunda ise hastalık süresi ile CSP boyutları arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Önceki çalışmalarda şizofrenideki beyin yapısal değişikliklerinin hastalığın daha erken evrelerindeyken de bulunduğu saptanmıştır[122]. Bu yüzden CSP boyutları şizofreni başlangıcında zaten geniş olduğundan, hastalık süresi arttıkça CSP genişliğinde daha fazla artma olmadığı düşünülebilir.

Bipolar bozukluk grubu, psikotik bulgulu olan ve psikotik bulgulu olmayan şekilde alt gruplara ayrıldığında CSP uzunluk ve genişliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadıysa da, sayısal olarak psikotik bulgulu olan grubun; CSP'ları daha uzun ( $t=-1.699$ ,  $P=0.092$ ) ve daha geniş ( $t=-1.878$ ,  $p=0.063$ ) saptanmıştır. İstatistiksel veriler anlamlılık sınırında kabul edilebilir olarak değerlendirildi. Ayrıca iki grup arasında psikotik bulgulu bipolar bozukluk grubunun CSP grade ortalaması daha yüksek saptandı ve anlamlı farklılık bulundu. Her iki grup şizofreni ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, psikotik bulgulu olan grup ile şizofreni arasında anlamlı fark saptanmazken, psikotik bulgulu olmayan grup ile şizofreni arasında anlamlı fark saptandı. Bu veriler bize CSP'un psikoz etiopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Aynı şekilde Brisch ve ark. da şizofreni ve affektif bozukluk tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, psikotik bulgu ile CSP arasında ilişki bulmuş ve psikotik bulgulu olmayan affektif bozukluklar ile CSP boyutları arasında ilişki saptamamıştır[22]. Ancak geniş CSP'un pek çok başka patolojide de görüldüğü unutulmamalı ve 'geniş CSP psikotik bulguya spesifiktir' yorumu yapılmamalıdır. Ayrıca bu bulgu, psikotik bulgulu olan bipolar bozukluğun etiopatogenez açısından, psikotik bulgulu olmayan bipolar bozukluktan ayrı değerlendirilmesi gerektiğine de işaret edebilir.

CC boyutları, sağlıklılar ile bipolar bozukluk ve şizofreninin karşılaştırıldığı meta-analizlerde, iki hastalıkta da sağlıklılara göre daha küçülmüş olarak bulunmuştur[24, 163, 205]. CC orta kesit alanı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Woodruff ve ark. yaptıkları meta-analizde; şizofreni grubunda  $606\pm 169$  mm<sup>2</sup>, sağlıklı grupta  $631\pm 184$  mm<sup>2</sup> olarak bulmuş ve anlamlı farklılık saptamış, Atmaca ve ark. çalışmalarında; 12 ilk epizod bipolar bozukluk hastasında  $601\pm 088$ mm<sup>2</sup>, sağlıklı grupta  $676\pm 112$  mm<sup>2</sup> olarak bulmuş ve anlamlı farklılık saptamış, Walterfang ve ark. çalışmalarında; ilk epizod psikozda  $653\pm 97$  mm<sup>2</sup>, şizofrenide  $649\pm 106$  mm<sup>2</sup>, bipolar bozuklukta  $652\pm 103$  mm<sup>2</sup>, sağlıklı kontrollerde  $648\pm 102$  mm<sup>2</sup> olarak bulmuş ve anlamlı farklılık saptamamış, Brambilla ve ark. çalışmalarında; bipolar bozuklukta  $600\pm 94$  mm<sup>2</sup>, sağlıklı grupta  $638\pm 83$  mm<sup>2</sup> olarak bulmuş ve aralarında anlamlı farklılık saptamıştır[160, 205-207]. Biz, çalışmamızda



CC orta kesit alanı ortalaması için; şizofreni grubunda  $607.35 \pm 91.86 \text{ mm}^2$  ve bipolar bozukluk grubunda  $611.66 \pm 100.78 \text{ mm}^2$  değerlerini bulduk. Görüldüğü üzere CC orta kesit alanı için pek çok çalışmada farklı değerler bulunmuştur; ancak bu değerlerin bir standardizasyonu yoktur. Bu sebeple, çalışmamızda bulunan değerler genel olarak önceki sağlıklı kontrollere göre küçük olarak gözükse de, çalışmamızda sağlıklı kontrol olmadığından istatistiksel bir değerlendirilme yapılamamıştır. Bu nedenle, çalışmamızdaki CC boyutları sağlıklılara göre küçülmüştür şeklinde yorum yapmak yanlış olacaktır. CC boyutlarındaki azalmanın nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Akson kaybına bağlı küçülme olduğunu kabul edenler[208] ve miyelinizasyon azalmasına bağlı küçülme olduğunu kabul edenler[162] vardır. Buna göre CC, iki beyin hemisferini bağlayan en büyük komissura olduğundan[143] ve dikkat[149], dil[146] gibi primer kognitif işlevlerde rol aldığından, CC'daki küçülmenin bipolar bozukluk ve şizofrenide görülen kognitif bozukluklarda rol oynuyor olabileceğini düşündük. Ayrıca CC'un limbik sistemle ilişkili olduğu düşünüldüğünden[145] CC'daki küçülme iki hastalıkta da gözlenen affektif belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynuyor olabilir.

Bizim hipotezimize göre; şizofreni grubunun CC boyutları, bipolar bozukluk grubuna göre daha küçük bulunmalıydı. Ancak, çalışmamızda iki hastalık arasında CC boyutları açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu bulgu, bipolar bozukluk ve şizofreni için aralarındaki nörogelişimsel etkilenme düzeyinde bazı farklılıklar olsa da, bazı benzerliklerin de olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, CC boyutlarında anlamlı farklılık saptanamaması, genetik altyapılarındaki benzerliklerden kaynaklanıyor olabilir ve bu özellikler iki hastalığın kliniğinde benzer olarak saptanan bulguları açıklayabilir. Örneğin iki hastalıkta da gözlenmiş olan NRG1 mutasyonu beyaz madde defektleriyle ilişkili bulunmuştur[209]. Craddock ve ark. ve Li ve ark. şizofreni ve bipolar bozuklukta yapısal değişikliklerin olası genetik benzerliklerden kaynaklanıyor olabileceğini söylemişlerdir[210, 211]. Bizim bulgumuz da çeşitli benzer genetik mutasyonlarla ilişkili olabilir ancak, bunu söyleyebilmek için daha fazla genetik çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu bulgu CC'daki

değişikliklerin bir hastalığa özgü olmadığını, pek çok patolojide görülebileceğini destekler.

Bipolar bozukluk grubu, psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldığında CC açısından anlamlı fark saptanmamış ve iki alt grup şizofreni ile karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmamıştır. Walterfrank ve ark. da CC boyutlarının psikoz ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir[207]. Buna göre, şizofreni ve bipolar bozuklukta azalan CC boyutlarının, psikotik bulgu etiopatogenezinde rol oynamadığı, daha çok kognitif ve affektif belirtilerle ilişkili olduğu yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda CC boyutlarını yaşa göre değerlendirdiğimizde, arada bir ilişki saptamadık. Bu bulgunun, örneklem grubumuzun hastalardan oluşması nedeniyle zaten CC gelişiminde miyelinizasyon sorunu olabileceğinden kaynaklandığını düşündük. Brambilla ve ark. da sağlıklılarda bu ilişkiyi bulmuşken, bipolar bozukluk hastalarında ilişki saptamamıştır[162]. Arnone ve ark. da şizofreni hastaları ile yaptıkları metaanalizde, CC ile yaş arasında ilişki saptamamıştır[24]. Ayrıca, psikotrop ilaçların nöroprotektif etkisinden dolayı da boyutlarda küçülme gözlenmiyor olabilir.

Hipotezimize göre, şizofrenide forniks boyutlarının, bipolar bozukluğa göre daha küçük bulunması gerekiyordu; ancak, çalışmamızda şizofreni ve bipolar bozukluk arasında forniks boyutları açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu da iki hastalığın benzer etiopatogenezi paylaşıyor olabileceğini düşündüren bir bulgudur. Ancak elde ettiğimiz veriler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmadığından çalışmamızda forniks boyutlarının etkilendiğini söylemek güçtür ve bu yorumumuz geçmiş çalışmalarda bipolar bozukluk ve şizofrenide forniks boyutlarının etkilenmiş olduğuna dayanarak yapılmıştır[25]. Ayrıca forniksin üç boyutlu ve ince yapısı göz önüne alındığında kullandığımız teknik forniks boyutlarını tam olarak değerlendirmekte yetersiz kalmış olabilir.

Bipolar bozukluk grubu, psikotik bulgulu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılıp birbirleri aralarında ve şizofreni ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu yüzden, forniks boyutlarındaki değişiklikleri de psikoz etiopatogenezinde rol alan bir etken olarak değerlendirmedik.

Çalışmamızda farklı olarak, şizofrenide hastalık süresi ile forniks boyutları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yani, şizofrenide hastalık yılı arttıkça forniks boyutları küçülmektedir. Forniksin şizofrenide etkilenmiş olan bellek geri çağırma[176], işitsel bellek[176], kesitsel bellek süreçlerine[10] dahil olabileceği düşünülmektedir. Şizofrenide hastalık süresi uzadıkça forniks boyutlarının küçülüyor olması, beyinde iletim hızını azaltıyor ve yukarıda bahsedilen bilişsel süreçleri etkiliyor olabilir. Ancak, örneklem grubumuza kognitif testler uygulanmadığından, bu yorum eksik kalmaktadır. Ayrıca forniks boyutlarını erken başlangıçlı şizofrenide artmış olarak bulan[25] ve erişkin başlangıçlı şizofrenide bu artışın saptanmadığını bulan çalışmalar[183] vardır. Bu durumun nedenlerinden biri de, uzun süre antipsikotik ilaç kullanımının forniks boyutlarını küçültmesi olabilir[25]. Bizim çalışmamızı oluşturan şizofreni tanılı grup da hastalık süresi uzun olan ve uzun süredir tedavi kullanmakta olan bir gruptan oluştuğundan forniks boyutlarındaki küçülmenin bir nedeninin uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımı olabileceği düşünüldü. Ancak bu etkinin anlaşılabilmesi için daha ayrıntılı kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre, AAİ oranının yaş ilerledikçe artması ve erkeklerde daha fazla olması önceki bulguları desteklemektedir[192]. AI'nın işlevi tam olarak bilinmese de, boyutu ve varlığı arasındaki cinsiyet farklılıklarının; cinsiyetler arası fonksiyonel asimetri farklılıklarının ve kognitif farklılıkların altında yatan nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir[192]. Bizim çalışmamıza alınan hasta grubuna, bu bulguları değerlendirebileceğimiz kognitif testler uygulanmadığından, AAİ ile cinsiyetler arası kognitif farklılıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. AI'nın yaş ilerledikçe küçülmesinin ve kaybolmasının atrofiye[184] bağlı olabileceği düşünülse de beyin hacmi ve AI boyutu arasında ilişki bulunamamıştır[192].

AAİ oranını normal popülasyonda %15-25 [195], %15-30[212] olarak bulan farklı çalışmalar vardır. Bizim örneklemimizde bu oran %30.7 olarak saptanmıştır ve normal popülasyona göre yüksek oranda/üst sınırdadır diyebiliriz. Ancak çalışmamızdaki oran gruplara göre ayrıntılı incelendiğinde,

aradaki farkın şizofrenideki AAİ oranı fazlalığından (SCH:%37.9, BPB:%25.0) kaynaklandığı görülmüştür.

Çalışmamızda AAİ oranı şizofreni grubunda daha fazla gözlene de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, ancak sonuç anlamlılık sınırında kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir, ( $\chi^2=3.852$ ,  $p=0.063$ ). Buna göre, AAİ fetal dönemde erken dönem beyin gelişim bozuklukları sonucunda oluştuğundan, şizofreninin erken dönemde bipolar bozukluğa göre daha fazla etkilendiği düşünülebilir. Bu doğrultuda, Ceyhan ve ark., örneklem grupları küçük de olsa bipolar bozukluk ile AAİ arasında ilişki saptamamıştır[213]. AAİ yapılan çalışmalarda, negatif belirtiler ve ilaç tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur[197]. Bu nedenle, şizofrenide negatif belirtilere bağlı olarak işlevsellik daha çok bozulduğundan ve şizofreni daha çok yıkımla giden bir hastalık olduğundan[1], AAİ oranının, şizofrenide bipolar bozukluğa göre daha fazla olması beklediğimiz bir sonuçtur. Bu, bizim hipotezimizi ve şizofrenide nörogelişimsel hipotezi destekleyen bir bulgudur. Ancak, iki grup arasında cinsiyet dağılımına baktığımızda, şizofreni örnekleminde erkek/kadın oranı daha yüksektir. Bu, karıştırıcı bir faktör olarak düşünülebilir.

Bipolar bozukluk grubu, psikotik özellikli olan ve olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılıp incelendiğinde, aralarında AAİ oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, bipolar bozukluk grubunda, AAİ oranı için normal popülasyonla benzer sonuçlara ulaşıldığından[195], bu beklenen bir sonuç olabilir. Bipolar bozuklukta Aİ verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır ve bu çalışmalarda sağlıklara göre; Aİ boyunun kısa olduğu, ilk epizodda sağlıklılara göre AAİ oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bipolar bozukluk için AAİ açısından anlamlı bir sonuç saptanmamıştır[19, 196]. Bu sonuca göre, Aİ patolojilerinin psikoz değil de şizofreni etiopatogenezinde rol alan nedenlerden biri olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk için hastalık süresi ile Aİ oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aİ'nin bipolar bozukluk etiopatogenezinde nörogelişimsel olarak zayıf bir etken olabileceği tartışılabilir. Ancak, hastalık

süresi arttıkça yaş da arttığından, yaş karıştırıcı faktör olarak düşünülebilir; yani, AAİ oranındaki artış yaş artışından kaynaklanıyor olabilir.

CSP, forniks, CC ve AI'nın birbiri ile etkileşim içinde geliştiği bilinse de, çalışmamızda hastalıklar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, orta hat yapılarının gelişimleri açısından anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçta ilaç kullanımının olması, yaş farklılıkları, örneklem grubunun hastalıkların ilerlemiş dönemlerinde olmaları karıştırıcı faktör olarak düşünülebilir.

### **5.1.Çalışmanın Üstünlükleri ve Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın birinci kısıtlılığı alan ölçümlerinde bize yardımcı olacak bir software kullanamamış olmamız ve buna göre bir standardizasyon yapamamış olmamızdır. Ayrıca daha ince aralıklı kesitleri olan daha gelişmiş bir MRG cihazı ile hacim hesaplamasında gerçeğe daha yakın sonuçlar elde edilebilirdi. Ayrıca çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu yüzden bazı karşılaştırmalar önceki hasta sağlıklı kontrol karşılaştırma çalışmalarının verileri kullanılarak yapılmıştır. Hastaların işlevselliğinin, kognitif etkilenmelerinin belirlenmesi açısından hastalara ölçek uygulanamamıştır. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Hastaların kullandıkları tedaviler pek çok farklı grup tedavi içerdiğinden kullanılan tedavi ile yapıların boyutları spesifik olarak karşılaştırılamamıştır. Ayrıca çalışmanın örneklem grubu geçmişte hastanede yatmış olan hastalardan oluştuğundan çoğunlukla hastalık süresi uzun olan ve ilaç tedavisi alan bir gruptan oluşmaktadır. Bu durumun çalışmamıza etkileri; psikotrop ilaçların nöroprotektif etkisi bulunduğundan, beyin yapıları beklenenden az etkilenmiş olarak bulunmuş olabilir, ayrıca hastalar 3. basamak kuruma başvuran yatışı olan hastalar olduğu için genellikle ağır seyreden hastalardan oluşmaktadır. Bu sebep, sonuçların tüm bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarına genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda örneklemimizin büyük olması ve hasta gruplarının yaş, cinsiyet, hastanede yatış sayısı, hastalık süresi açısından eşleşiyor olmaları

ölçümlerin değerini arttırmıştır. Hepsinin aynı MRG cihazı ile yapılmış olması değerlendirme açısından avantaj sağlamıştır.



## VI. SONUÇ ve Öneriler

Bu çalışmada bipolar bozukluk ve şizofreninin beyin orta hat yapısal farklılıkları açısından karşılaştırılması ve olası nörogelişimsel farklılıkların belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamıza göre şizofrenide CSP prevalans ve boyutlarının büyük saptanması ve varlığının daha fazla olması ayrıca AAİ oranının fazla olması şizofreninin erken gelişimsel dönemde bipolar bozukluğa göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca, CSP psikoz etiopatogenezi için daha önemli, AAİ ise şizofreni etiopatogenezi için daha önemli olarak değerlendirilebilir. Ancak CC ve forniks boyutları açısından farklılık saptanmaması iki hastalığın farklılıkları olsa da, genetik benzerliklerinin yanında, yapısal benzerliklerinin de olduğuna işaret etmektedir ve bunlar arasında ilişki olabileceği de düşünülebilir. Ayrıca, bipolar bozukluk grubu psikotik özellikli olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrıldığında bulgularda anlamlı farklılıkların saptanması, tanılarda boyutsal yaklaşımın önemine işaret etmektedir. Bu yapılarıdaki morfolojik değişiklikler şizofreni ve bipolar bozukluk gelişmesine yol açan erken gelişimsel bozukluklar olarak değerlendirilebilirler. Ancak iki hastalığın nörogelişimsel mekanizmalarında rol oynayan genetik zemin hala büyük oranda bilinmemektedir ve bu konunun aydınlatılması için kognitif fonksiyonların ve eşlik eden genetik bozuklukların bütüncül olarak değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## VII. ÖZET

### **Bir Üniversite Hastanesinde Psikiyatri Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanılı Hastalarda Kavum Septum Pellucidum, Korpus Kallosum, Forniks Boyutlarının ve Adezyo Intertalamica Varlığının Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma**

**Amaç:** Bu çalışmada bipolar bozukluk ve şizofreninin beyin orta hat yapısal farklılıkları açısından karşılaştırılması ve olası nörogelişimsel farklılıkların belirlenmesi hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Araştırmanın örneklem grubu; 2012 yılı Nisan ayı ile 2017 yılı Aralık ayı tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi görmüş olan ve DSM-IV'e göre bipolar I bozukluk tanısı almış olan 112 hasta ve şizofreni tanısı almış olan 87 hastadan oluşmuştur. Sagittal kesitlerde korpus kallosum ve forniksin alanları serbest el tekniği ile ölçülmüş ve orta hat alanı bulunmuştur. Ayrıca görüldükleri her bir kesitte korpus kallosumun ve forniksin alanları ölçülerek, sonuçlar toplanmış ve volüm hesaplanması yapılmıştır. Kavum septum pellucidum değerlendirilmesinde koronal görüntülerde CSP transvers çapı ve uzunluğu ölçülmüş, ayrıca CSP intakt görünüme grade 0 denerek artan açıklığa göre 5 evrede sınıflandırılmıştır. Koronal kesitlerde adezyo intertalamicanın varlığına bakılmıştır.

**Bulgular:** Şizofrenide bipolar bozukluğa göre CSP prevalansı artmış ve boyutları daha büyük saptanmıştır. CSP oranı psikotik bulgulu olan bipolar bozuklukta psikotik bulgulu olmayan bipolar bozuga göre daha fazla saptanmıştır. Absance adezyo intertalamika oranı şizofrenide bipolar bozukluğa göre daha fazladır. Korpus kallosum ve forniks boyutları açısından iki hastalık arasında farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** Schizophrenia has been more affected in neurodevelopment than bipolar disorder.



**Anahtar Kelimeler:** Kavum septum pellucidum, korpus kallosum, adezyo intertalamika, forniks, bipolar bozukluk, Şizofreni, n6rogeliŐim



## VIII. ABSTRACT

### **A Comparative Study of Cavum Septum Pellucidum, Corpus Callosum, Fornix Dimensions and Presense of Adhesio Interthalamica in Patients with Diagnosis of Bipolar Disorders and Schizophrenia in Inpatient Psychiatry Clinic in a Universty Hospital with Magnetic Resonance; a Retropective Study**

**Aim:** In this study, it was aimed to compare bipolar disorder and schizophrenia in terms of brain midline structural differences and to determine possible neurodevelopmental differences.

**Subject:** This study were carried out with patients the diagnosis of bipolar disorder and schizophrenia according to DSM-IV criteria and who are undergoing treatment in Celal Bayar University Hospital Psychiatry Clinic between April 2012 and December 2017. As a result, 112 bipolar disorder patients and 87 schizophrenia patients were included in the study. In sagittal sections, the corpus callosum and fornix areas were measured by free hand technique and the midline area was found. In addition, the corpus callosum and fornix areas were measured in each section and the results were computed and the volume was calculated. CSP transverse diameter and length were measured in coronal images, and CSP classified in 5 stages according to increasing size. In coronal sections, the presence of adhesio interthalamica was investigated.

**Results:** According to bipolar disorder, the prevalence of CSP increased and sizes of CSP were greater in schizophrenia. CSP sizes were higher in bipolar disorder with psychotic symptoms than bipolar disorder without psychotic findings. Absance adhesio interthalamica ratio is higher in schizophrenia according to bipolar disorder. No differences were found between the two diseases in terms of corpus callosum and fornix dimensions.

**Conclusion:** Schizophrenia has been more affected in neurodevelopment than bipolar disorder.

**Key words:** Cavum septum pellucidum, corpus callosum, adhesio interthalamica, fornix, bipolar disorder, schizophrenia, neurodevelopment



## IX. KAYNAKLAR

1. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry*, 1993. 150: p. 1355-1355.
2. Murray RM, Shum P, Van Os J, et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 2004. 71(2): p. 405-416.
3. Craddock N and Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. 2005, RCP.
4. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer Sm, et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2007. 62(2): p. 179-186.
5. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 1997. 41(1): p. 1-14.
6. Elkis H, Friedman L, Wise A, et al. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders: comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1995. 52(9): p. 735-746.
7. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1999. 56(3): p. 254-260.
8. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of General Psychiatry*, 2006. 63(2): p. 139-149.
9. Rimol LM, Nesvag R, Hagler DJ, et al. Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2012. 71(6): p. 552-560.
10. Mawdsley C, Ferguson FR. Neurological disease in boxers. *Lancet* 1963; 19:796-801.
11. Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harvard Review of Psychiatry*, 2006. 14(2): p. 47-63.
12. De Peri L, Crescini A, Deste G, et al. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Current Pharmaceutical Design*, 2012. 18(4): p. 486-494.
13. Swayze II VW, Andreasen NC, Alliger RJ, et al. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 1992. 31(3): p. 221-240.
14. Sarwar M. The septum pellucidum: normal and abnormal. *American Journal of Neuroradiology*, 1989. 10(5): p. 989-1005.
15. Kim KJ and Peterson BS. Cavum septi pellucidi in Tourette syndrome. *Biological Psychiatry*, 2003. 54(1): p. 76-85.

16. Fornito A, Yücel M and Pantelis C. Reconciling neuroimaging and neuropathological findings in schizophrenia and bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 2009. 22(3): p. 312-319.
17. DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, et al. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 1993. 50(3): p. 193-199.
18. Kim MJ, Lyoo IK, Dager SR, et al. The occurrence of cavum septi pellucidi enlargement is increased in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 2007. 9(3): p. 274-280.
19. Takahashi T, Malhi G, Wood SJ, et al. Midline brain abnormalities in established bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*, 2009. 122(3): p. 301-305.
20. Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, et al. Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007. 31(6): p. 1235-1241.
21. Takahashi T, Suzuki M, Nalamura K, et al. Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2008. 162(2): p. 101-111.
22. Brisch R, Bernstein HG, Krell D, et al. Volumetric analysis of septal region in schizophrenia and affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2007. 257(3): p. 140-148.
23. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 1990. 27(11): p. 1188-1196.
24. Arnone D, McIntosh AM, Tan GMY, et al., Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2008. 101(1): p. 124-132.
25. Davies DC, Wardell AMJ, Woolsey R, et al. Enlargement of the fornix in early-onset schizophrenia: a quantitative MRI study. *Neuroscience Letters*, 2001. 301(3): p. 163-166.
26. de Souza Crippa JA, Zuardi AW, Busatto GF, et al. Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica in schizophrenia: an MRI study. *European Psychiatry*, 2006. 21(5): p. 291-299.
27. Kochunov P and Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophrenia Bulletin*, 2014. 40(4): p. 721-728.
28. Sadock B and Sadock V. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 1159-1199.
29. Angst J and Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2000. 48(6): p. 445-457.
30. Maj MH, Akiskal H, and Lopez-Ibor J. *Bipolar Disorder*, John Wiley&Sons Ltd, İki uçlu bozukluk (Çev. Ed. T. Oral). Medikal Yayın, İstanbul, 2002.
31. World Health Organisation. *The World health report: 1998: Life in the 21st century: a vision for all: executive summary*. 1998.
32. Wyatt R, Moore J, Accola M, et al. Involvement of the V1/V2 variable loop structure in the exposure of human immunodeficiency virus type 1 gp120 epitopes induced by receptor binding. *Journal of Virology*, 1995. 69(9): p. 5723-5733.
33. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, 2009. 63(3): p. 196-201.
34. Işık E. *Depresyon ve bipolar bozukluklar*. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: p. 467-540.

35. Goodwin FK and Jamison KR. The manic-depressive spectrum. In: Manicdepressive Illness. 1990, New York: Oxford University Pres. 74-84.
36. Andreasen NC. Cesur Yeni Beyin (Çev.: Yıdırım B. Doğan). Okuyan Us Yayınlan, İSTANBUL, 2003.
37. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 2000. 59: p. 30.
38. Sadock B and Sadock V. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1531-1680.
39. Uzbay IT. Şizofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 2009. 20(2).
40. Akiskal HS and Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics*, 1999. 22(3): p. 517-534.
41. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 2011. 133(3): p. 443-449.
42. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı, 1. cilt. 2008, Ankara.
43. Akiskal HS. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *L'Encephale*, 1995. 21: p. 3-11.
44. Blackwood DHR, Visscher PM and Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British Journal of Psychiatry*, 2001. 178(41): p. s134-s136.
45. MacKinnon DF, Xu J, McMahon MJ, et al. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *American Journal of Psychiatry*, 1998. 155(6): p. 829-831.
46. Bebbington P and Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 1995. 30(6): p. 279-292.
47. Smoller JW and Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder, in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2003, Wiley Online Library.
48. Craddock N and Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*, 2013. 381: p. 1654-1662.
49. Angst J and Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 2001. 67(1): p. 3-19.
50. Ceylan ME and Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları. 1. Baskı, 2001. 4: p. 1-71.
51. Cousins DA, Butts K and Young AH, The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2009. 11(8): p. 787-806.
52. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar disorders*, 2012. 14(5): p. 478-487.
53. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, et al. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008. 8(1): p. 93-110.
54. Currier D, Mann MJ, Oquendo MA, et al. Sex differences in the familial transmission of mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 2006. 95(1): p. 51-60.
55. Sadock BJ and Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
56. Yatham LN and Maj M. Bipolar Disorder: clinical and neurobiological foundations. 2011: John Wiley & Sons.

57. Ellison-Wright I and Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 2010. 117(1): p. 1-12.
58. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 2009. 195(3): p. 194-201.
59. Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y, et al. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biological Psychiatry*, 2007. 62(7): p. 773-783.
60. Rosso IM, Killgore WDS, Cintron CM, et al. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biological Psychiatry*, 2007. 61(6): p. 743-749.
61. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(11): p. 1841-1847.
62. Kupferschmidt DA and Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2011. 193(2): p. 71-79.
63. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, Dördüncü baskı, Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). Çeviri Editörü Köroğlu E. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007.
64. Köroğlu E and Güleç C, *Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı*, editör, Kültür S, Mete L, and Erol A. 2007, Ankara: HYB Basım Yayın. 184-207.
65. Soyğür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, et al. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*, 2007: p. 500.
66. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: A review. *History of Psychiatry*, 1992. 3(10): p. 167-186.
67. Işık E. *Güncel Şizofreni*. 1. Baskı ed. 2006, Ankara: Format Matbaacılık. 18-223.
68. Kahlbaum KL. *Catatonia*.(Trans. Y. Levij & T. Pridan). 1973.
69. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. Dördüncü Baskı (DSM-IV)(Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
70. Ceylan ME. *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni*. 2001: AstraZeneca.
71. World Health Organization. *Report of the international pilot study of schizophrenia*. 1973.
72. McGrath J, Saha S, Chant D, et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 2008. 30(1): p. 67-76.
73. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, et al. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2011. 22(1): p. 40.
74. Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic Reviews*, 1985. 7(1): p. 105-126.
75. Köroğlu E. Şizofreni, *Psikiyatri*. 1996. 239-272.
76. Jablensky A. The epidemiological horizon. *Schizophrenia*, Second Edition, 2003: p. 203-231.
77. McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*, 2004. 2(1): p. 13.

78. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 2007. 64(1): p. 19-28.
79. Köroğlu E and Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. ed. 1997, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 321-353.
80. Stefan M. *An atlas of schizophrenia*/edited by Stefan M, Travis M, Murray RM.2002, Parthenon Publishing Group.
81. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998. 95(26): p. 15718-15723.
82. Mueser K and McGurk S. Schizophrenia. *Lancet*, 2004. 363(19): p. 71.
83. Williams NM, Preece A, Spurlock G, et al. Support for RGS4 as a susceptibility gene for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2004. 55(2): p. 192-195.
84. Harrison PJ and Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 2005. 10(1): p. 40-68.
85. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, et al. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(3): p. 438-443.
86. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, et al. Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2007. 33(3): p. 741-744.
87. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, et al. Collaborative study group on the perinatal origins of severe psychiatric disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry*, 2008. 63(8): p. 809-815.
88. Borglum AD, Demontis D, Grove J, et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Molecular psychiatry*, 2014. 19(3): p. 325.
89. Harrison G, Owens D, Holton A, et al. A prospective study of severe mental disorder in Afro-Caribbean patients. *Psychological Medicine*, 1988. 18(3): p. 643-657.
90. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophrenia Research*, 2009. 114(1): p. 1-5.
91. Davis KL and Kahn RS. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 1991. 148(11): p. 1474.
92. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1987. 44(7): p. 660-669.
93. Meesters PD, de Haan L, Comijs HC, et al. Schizophrenia spectrum disorders in later life: prevalence and distribution of age at onset and sex in a Dutch catchment area. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012. 20(1): p. 18-28.
94. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Human Molecular Genetics*, 2001. 10(15): p. 1611-1617.
95. Harrison PJ, Law AJ and Eastwood SL. Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003. 1003(1): p. 94-101.



96. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Molecular Psychiatry*, 2014. 19(1): p. 20.
97. Kantrowitz JT and Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin*, 2010. 83(3-4): p. 108-121.
98. Abi-Dargham A and Guillin O. Integrating the neurobiology of schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 2007. 78: p. 133-134, 226-237, 327-328.
99. Young JW and Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochemical Pharmacology*, 2013. 86(8): p. 1122-1132.
100. Compton MT and Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 2008. 35(2): p. 425-436.
101. Murray RM and Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 1987. 295(6600): p. 681.
102. Tomasch J and MacMillan A. The number of fibers in the corpus callosum of the white mouse. *Journal of Comparative Neurology*, 1957. 107(1): p. 165-168.
103. Martínez-Arán A, Goodwin G and Vieta E. The myth of the absence of cognitive dysfunctions in bipolar disorder. W: *Bipolar Disorders. Clinical and Therapeutic Progress*. Vieta E (red.). Editorial Medica Panamericana, Madrid, 2001: p. 49-82.
104. Paus T, Collins DL, Evans AC, et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin*, 2001. 54(3): p. 255-266.
105. Arnold SE and Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2001. 27(3): p. 395-416.
106. Monk, C.S., S.J. Webb, and C.A. Nelson, Prenatal neurobiological development: molecular mechanisms and anatomical change. *Developmental neuropsychology*, 2001. 19(2): p. 211-236.
107. Huttenlocher PR and Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of comparative Neurology*, 1997. 387(2): p. 167-178.
108. Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, 2000. 404(6774): p. 190-193.
109. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 1990. 28(6): p. 517-527.
110. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of psychiatric research*, 1982. 17(4): p. 319-334.
111. Hoffman RE and McGlashan TH, Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1997. 154(12): p. 1683-1689.
112. Stevens JR. A Hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1992. 49: p. 238-243.
113. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2013: Cambridge university press.
114. Friede R. *Development neuropathology*. 2. ed. 1989, New York: Springer Verlag.

115. Salomon R, Bleich-Cohen M, Hahamy-Dubossarsky A, et al. Global functional connectivity deficits in schizophrenia depend on behavioral state. *Journal of Neuroscience*, 2011. 31(36): p. 12972-12981.
116. Stephan KE, Baldeweg T and Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2006. 59(10): p. 929-939.
117. Köroğlu E. PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri. 2004: Hekimler yayın birliği.
118. DeLisi LE, Stritzke PH, Holan V, et al. 16. Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: Are they progressive? *Schizophrenia Research*, 1991. 5(3): p. 206-208.
119. Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2003. 60(6): p. 585-594.
120. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 2003. 60(8): p. 766-775.
121. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. 98(20): p. 11650-11655.
122. Vita A, De Peri L, Silenzi C, et al. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research*, 2006. 82(1): p. 75-88.
123. Steen RG, Mull C, McClure R, et al. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 2006. 188(6): p. 510-518.
124. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2005. 31(3): p. 672-696.
125. Hulshoff Pol HE and Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2008. 34(2): p. 354-366.
126. Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TFD et al. Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage*, 2006. 32(2): p. 511-519.
127. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001. 49(1): p. 1-52.
128. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 2007. 41(1): p. 15-30.
129. Mawdsley C and Ferguson F. Neurological disease in boxers. *The Lancet*, 1963. 282(7312): p. 795-801.
130. Rakic P and Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *Journal of Comparative Neurology*, 1968. 132(1): p. 45-72.
131. Shaw C-M and Alvord JR EC. Cava septi pellucidi et tergae: Their normal and pathological states. *Brain*, 1969. 92(1): p. 213-224.
132. Schwidde JT. Incidence of cavum septi pellucidi and cavum vergae in 1,032 human brains. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, 1952. 67(5): p. 625-632.

133. Nopoulos PC, Giedd JN, Andreasen NC, et al. Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1998. 155(8): p. 1074-1079.
134. Nopoulos PC, Swayze V, Flaum M, et al. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 1997. 41(11): p. 1102-1108.
135. Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, et al. MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1998. 155(4): p. 509-515.
136. Jurjus GJ, Nasrallah HA, Olson SC, et al. Cavum septum pellucidum in schizophrenia, affective disorder and healthy controls: a magnetic resonance imaging study. *Psychological Medicine*, 1993. 23(2): p. 319-322.
137. Uematsu M and Kaiya H. Midsagittal cortical pathomorphology of schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 1989. 30(1): p. 11-20.
138. Nopoulos P, Krie A and Andreasen NC. Enlarged cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2000. 12(3): p. 344-349.
139. Wolf SS, Hyde TM and Weinberger DR. Malformations of the septum pellucidum: two distinctive cases in association with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 1994. 19(2): p. 140.
140. Swayze VW, Johnson VP, Hanson JW, et al. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, 1997. 99(2): p. 232-240.
141. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, et al. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *Journal of Neurosurgery*, 1996. 85(1): p. 66-72.
142. Lim JJ and Yoon SH. The first neurosurgical analysis of 8 Korean children with Sotos syndrome. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2008. 44(4): p. 240.
143. Bloom JS and Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology review*, 2005. 15(2): p. 59-71.
144. Apak S. "Korpus Kallozum" Beynin Merkezindeki Gizemli Bölge-Derleme.
145. Njikokitjien C. *Pediatric Behavioural Neurology*, ed. C.N. G Remaekers G. 1991, Amsterdam: Suyi Publication.
146. Banich MT. The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and cognition*, 1998. 36(2): p. 128-157.
147. Aboitiz F, Ide A and Olivares R. Corpus callosum morphology in relation to cerebral asymmetries in the postmortem human. *The parallel brain: The cognitive neuroscience of the corpus callosum*, 2003: p. 33-46.
148. Mathias J, Bigler ED, Jones NR, et al. Neuropsychological and information processing performance and its relationship to white matter changes following moderate and severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Applied Neuropsychology*, 2004. 11(3): p. 134-152.
149. De Guise E and Lassonde M. Callosal contribution to procedural learning in children. *Developmental Neuropsychology*, 2001. 19(3): p. 253-272.
150. De Lacoste MC, Kirkpatrick JB and Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1985. 44(6): p. 578-591.
151. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, et al. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research*, 1992. 598(1-2): p. 143-153.
152. Barkovich A. *Normal development of the neonatal and infant brain*. Pediatric neuroimaging, Raven Press, New York, 1990.

153. Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, et al. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. *Developmental Brain Research*, 1996. 91(2): p. 274-280.
154. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1999. 23(4): p. 571-588.
155. Brizzolara D, Ferretti G, Brovedani P, et al. Is interhemispheric transfer time related to age? A developmental study. *Behavioural Brain Research*, 1994. 64(1-2): p. 179-184.
156. Pujol J, Vendrell P, Junqué C, et al. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology*, 1993. 34(1): p. 71-75.
157. Keshavan MS, Diwadkar VA, Harenksi K, et al. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2002. 72(6): p. 757-760.
158. Jäncke L and Steinmetz H. Interhemispheric transfer time and corpus callosum size. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*, 1994.
159. Wilder-Willis KE, Sax KJ, Rosenberg HL, et al. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2001. 3(2): p. 58-62.
160. Atmaca M, Ozdemir H and Yildirim H. Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychological medicine*, 2007. 37(5): p. 699-704.
161. Henze R, Brunner R, Thiemann U, et al. White matter alterations in the corpus callosum of adolescents with first-admission schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 2012. 513(2): p. 178-182.
162. Brambilla P, Nicoletti M, Saasi RB, et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004. 75(2): p. 221-225.
163. Arnone D, McIntosh AM, Chandra P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008. 118(5): p. 357-362.
164. David A, Minne C, Jones P, et al. Structure and function of the corpus callosum in schizophrenia: What's the connection? *European psychiatry*, 1995. 10(1): p. 28-35.
165. Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, et al. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1986. 21(3): p. 274-282.
166. Yasar AS, Monkul ES, Sassi RB, et al. MRI study of corpus callosum in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2006. 146(1): p. 83-85.
167. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, et al. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2007. 61(6): p. 776-781.
168. Mah L, Zarate CA, Singh J, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biological Psychiatry*, 2007. 61(6): p. 765-775.
169. Oquendo MA, Hastings RS, Huang Y-y, et al. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 2007. 64(2): p. 201-208.

170. Abler B, Greenhouse I, Ongur D, et al. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology*, 2008. 33(9): p. 2217.
171. Ahn MS, Breeze JL, Makris N, et al. Anatomic brain magnetic resonance imaging of the basal ganglia in pediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2007. 104(1): p. 147-154.
172. Frey BN, Andreazza AC, Nery FG, et al. The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behavioural Pharmacology*, 2007. 18(5-6): p. 419-430.
173. Carpenter MB. *Core Text of Neuroanatomy*. 1991, Baltimore: Williams and Wilkins.
174. Nieuwenhuys R, Voogd J and Van Huijzen C. *The human central nervous system: a synopsis and atlas*. 2007: Springer Science & Business Media.
175. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. 1995.
176. Calabrese P, Markowitsch HJ, Harders AG, et al. Fornix damage and memory: A case report. *Cortex*, 1995. 31(3): p. 555-564.
177. Cirillo MA and Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 2003. 13(2): p. 43-77.
178. Weiner I, Feldon J, Tarrasch R, et al. Fimbria-fornix cut affects spontaneous activity, two-way avoidance and delayed non matching to sample, but not latent inhibition. *Behavioural Brain Research*, 1998. 96(1-2): p. 59-70.
179. Xu J, Rasmussen I-A, Berntsen EM, et al. A growth in bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2007. 115(3): p. 246-250.
180. Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, et al. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biological Psychiatry*, 2009. 66(3): p. 238-244.
181. Zahajszky J, Dickey CC, McCarley RW, et al. A quantitative MR measure of the fornix in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001. 47(1): p. 87-97.
182. Kuroki N, Kubicki M, Nestor PG, et al. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 2006. 60(1): p. 22-31.
183. Chance SA, Highley JR, Esiri MM, et al. Fiber content of the fornix in schizophrenia: lack of evidence for a primary limbic encephalopathy. *American Journal of Psychiatry*, 1999. 156(11): p. 1720-1724.
184. Rosales R, Lemay M and Yakovlev P. The development and involution of massa intermedia with regard to age and sex. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1968. 27(1): p. 166-166.
185. Snyder PJ, Bogerts B, Wu H, et al. Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: an MRI and postmortem histologic study. *Journal of Neuroimaging*, 1998. 8(3): p. 159-163.
186. Malobabic S, Puskas L and Blagotic M. Size and position of the human adhesio interthalamica. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*, 1987. 133(1): p. 175-80.
187. Romo R, Cheramy A, Godeheu G, et al. Distinct commissural pathways are involved in the enhanced release of dopamine induced in the contralateral caudate nucleus and substantia nigra by unilateral application of GABA in the cat thalamic motor nuclei. *Brain Research*, 1984. 308(1): p. 43-52.
188. Leviet V, Chesselet MF, Glowinski J, et al. Involvement of the thalamus in the asymmetric effects of unilateral sensory stimuli on the two nigrostriatal dopaminergic pathways in the cat. *Brain Research*, 1981. 223(2): p. 257-272.

189. Graff-Radford NR. Syndromes due to acquired thalamic damage. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: McGraw-Hill, 1997: p. 433-443.
190. Devito JL. Projections from the cerebral cortex to intralaminar nuclei in monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 1969. 136(2): p. 193-201.
191. Bannister LH and Williams PL. *Gray's Anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery*. 1995: Churchill Livingstone.
192. Allen LS and Gorski RA. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *Journal of Comparative Neurology*, 1991. 312(1): p. 97-104.
193. Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, et al. Longitudinal MRI study of the midline brain regions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2013. 212(2): p. 150-153.
194. Trzesniak C, Linares IM, Coimbra ÉR, et al. Adhesio interthalamica and cavum septum pellucidum in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Imaging and Behavior*, 2016. 10(3): p. 849-856.
195. Samra KA and Cooper IS. Radiology of the massa intermedia. *Radiology*, 1968. 91(6): p. 1124-1128.
196. Landin-Romero R, Armann BL, Sarró S, et al. Midline brain abnormalities across psychotic and mood disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 2015. 42(1): p. 229-238.
197. Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, et al. Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2008. 164(1): p. 90-94.
198. Meisenzahl EM, Frodl T, Zetzsche T et al., Adhesio interthalamica in male patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(5): p. 823-825.
199. Ettinger U, Picchioni M, Landau S, et al. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesio interthalamica in twins with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2007. 64(4): p. 401-409.
200. Lövblad K-O, Schaller K and Vargas MI. The fornix and limbic system. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2014. Elsevier.
201. Degreef G, Bogerts B, Falkai P, et al. Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 1992. 45(1): p. 1-13.
202. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 2012. 39(5): p. 1129-1138.
203. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, et al. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2008. 65(9): p. 1017-1032.
204. Flashman LA, Roth RM, Pixley LSi et al. Cavum septum pellucidum in schizophrenia: clinical and neuropsychological correlates. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2007. 154(2): p. 147-155.
205. Woodruff P, McManus I and David A. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1995. 58(4): p. 457-461.
206. Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB, et al. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2003. 54(11): p. 1294-1297.
207. Walterfang M, Malhi GS, Wood AG, et al. Corpus callosum size and shape in established bipolar affective disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2009. 43(9): p. 838-845.

208. Kubicki M, Westin C-F, Maier SE, et al. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(5): p. 813-820.
209. McIntosh A, Moorhead TWJ, Job D, et al. The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Molecular psychiatry*, 2008. 13(11): p. 1054.
210. Craddock N, O'donovan MC and Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*, 2006. 32(1): p. 9-16.
211. Li J, Edmiston EK, Chen K, et al. A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2014. 221(1): p. 58-62.
212. Kiernan J and Rajakumar R. *Barr's the human nervous system: an anatomical viewpoint*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
213. Ceyhan M, Adapinar B, Aksaray G, et al. Absence and size of massa intermedia in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta neuropsychiatrica*, 2008. 20(4): p. 193-198.

