

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ZOFREN Lİ HASTALARDA PARAHİPERKAMPAL
GİRİŞİM MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN MERMER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MURAD ATMACA**

ELAZIĞI -2008

TE EKKÜR

E itimimde çok büyük emekleri olan de erli hocalarım Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, Doç Dr. Murad ATMACA, Doç Dr. Murat KULO LU'na ve fedakarlıkları için aileme ükranlarımı sunarım.

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	i
Ç NDEK LER	ii
TABLO L STES	iv
EK L L STES	v
KISALTMA L STES	vi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. G R	3
3.1. TANIM	3
3.2. TAR HÇE	4
3.3. EP DEM YOLOJ	6
3.3.1. Sıklık ve Yaygınlık	6
3.3.2. Cinsiyet	6
3.3.3. Genetik	6
3.3.4. Do urganlık	7
3.3.5. Irk	7
3.4. ET YOLOJ	7
3.4.1. Psikanalitik Görü	7
3.4.2. Bili sel Görü	8
3.4.3. Psikososyal Faktörler	8
3.4.4. Genetik Faktörler	9
3.4.5. Beyin Görüntüleme Çalı maları	9
3.4.6. Biyokimyasal Ara tırmalar	13
3.5. KL N K GÖRÜNÜM	16
3.5.1. Belirti ve Bulgular	16
3.6. SINIFLANDIRMA ve TANI ÖLÇÜTLER	21
3.7. KL N K SEY R ve PROGNOZ	24
3.8. E L K EDEN BOZUKLUKLAR	25
3.9. AYIRICI TANI	26

4. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4.1. Hasta ve Kontrol Grubu	27
4.2. Çalışma Kullanan Araçlar	27
4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	27
4.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I).....	28
4.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	28
4.2.4. Uygulama	28
4.2.5. MRI Ölçümü ve Volümetrik Ölçüm	29
4.2.6. İstatistiksel Değerlendirme	34
5. BULGULAR	35
5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	35
5.2. İzfreni ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü	37
5.3. İzfreni ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü	37
5.4. İzfreni ve Kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü	38
5.5. İzfreni ve Kontrol Grubunun Parahipokampal Girus Volümü	39
5.6. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	39
6. TARTI MA	40
7. KAYNAKLAR	45
8. ÖZGEÇM	50

TABLO L STES

Sayfa No

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	36
Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü	37
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü	38
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü	38
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Parahipokampal Girus Volümü	39

EK L L STES

Sayfa No

ekil 1: Sa PHG MRI Görüntüsü I	30
ekil 2: Sol PHG MRI Görüntüsü I	31
ekil 3: Sa PHG MRI Görüntüsü II	32
ekil 4: Sol PHG MRI Görüntüsü II	33

KISALTMALAR

- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
- BBT** : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
- SPECT** : Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografisi
- PET** : Pozitron Emisyon Tomografi
- MRS** : Manyetik Rezonans Spektroskopisi
- MRI** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- fMRI** : Flevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- 3D** : Üç boyutlu
- GABA** : Gama amino butirik asit
- 5HT** : 5 Hidroksi triptofan
- D** : Dopamin
- HVA** : Homovalinik Asit
- 5HIAA** : 5-hidroksi indol Asetik Asit
- NMDA** : N-Metil-D-Aspartat
- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- SCH** : İzofreni
- SCID-I** : DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders)
- PANSS** : Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
- PHG** : Parahipokampal Girus
- BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı

1. ÖZET

izofreni, gerçek algısının bozulduğu, halüsinasyon ve hezeyanlarla karakterize kronik bir hastalıktır.

Son yıllarda izofreni hastalarında yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirtileri ve bulguları ile ilişkili olabilecek anormallikler saptanmıştır.

izofreni patofizyolojisinde parahipokampal girus (PHG) son yıllarda araştırılan beyin bölgelerinden birisidir. Çalışmamızda, izofrenili bireylerde parahipokampal girusdaki morfometrik değişiklikler Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile değerlendirildi.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre izofreni tanısı almış ve çalışmaya ölçütlerine uyan 22 hasta ile 28 yaşlı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, pozitif ve negatif sendrom ölçeği ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda MRI kullanılarak total beyin, gri madde, beyaz madde ve parahipokampal girus bölümlerinin volümetrik ölçümleri gerçekleştirildi.

izofrenili hastalarda parahipokampal girus volümü hem sağ, hem sol, hemde totalde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

PHG'un, hem hastalığın patofizyolojisi hem de klinik seyrinde önemli ilişkisinin olabileceğini söyleyebiliriz. Bu bölgenin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmalar daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: izofreni, parahipokampal girus, manyetik rezonans görüntüleme, gri madde, beyaz madde

2. ABSTRACT

MORPHOLOGICAL ALTERATION OF PARAH IPOCAMPAL GYRUS ON PATIENT WITH SCH ZOPHREN A

Schizophrenia is a chronic disease that is characterized with impairment of reality perception, hallucination and delirium.

Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown.

Parahippocampal gyrus (PHG) is one of the brain structures that is investigated recently. In our this thesis investigation, morphological variation of PHG were investigated by magnetic resonance imaging (MRI).

The study comprised 22 schizophrenia patients who had applied to Firat University Hospital Department of Psychiatry as out - or in- patients and had been diagnosed with schizophrenia according to the criteria of DSM -IV and 28 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, positive and negative syndrome scale and SCID. The volumetric measurement of total brain, gray matter, white matter, parahippocampal gyrus was performed on patients and control group by using MRI.

Parahippocampal gyrus volumes were statistically significantly reduced compared to those of healthy controls.

This can be considered PHG has an important relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. We suggest that the investigations which use together the visualisation technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Key words: Schizophrenia , parahippocampal gyrus (PHG), magnetic resonance imaging (MRI), gray matter, white matter.

3. G R

3.1. TANIM

izofreni, genellikle erken ya larda ba layan; dü ünçe, duygulanım ve davranı larda belirgin bozulmalarla giden ruhsal bir bozukluktur. Ba langıcı, klinik görünümü, tedaviye yanıtı ve seyri ile heterojen bir tablodur. nsanı gençlik yıllarından ba layarak üretim dı ma itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatı malar ya amasına yol açan bu bozuklu un, topluma maliyeti oldukça yüksektir (1).

izofreni, beynin yapısında, fizyoloji ve kimyasında önemli de i ikliklerle birçok davranı ve dü ünçe bozuklu una neden olan çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir. Erken ya larda ba layarak hayat boyu sürebilen bir hastalıktır. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemelere kar ın izofreni kendine özgü ya antuları ve davranı sal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Algılama, dü ünme, konu ma, dil, sosyal etkile meler, motor davranı , dikkat, istem, dü rtü kontrolü, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler vardır. Tanı koydurucu (patognomonik) bir belirtisi bulunmamaktadır. E lik eden özgül biyokimyasal, nöroradyolojik, fizyolojik ve psikolojik test olmadı ndan bu tanı hala bir dı lama tanısı olarak kalmaktadır. levselli i önemli ölçüde bozar ve olgular toplumdan dı lanır. Dı lanmalarında hastalık hakkında bilgi eksikli i önem ta ır. izofreniyi bir klinik antite olmaktan çok etyolojisi bilinmeyen, benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık olarak ele alma e ilimi vardır (2).

izofreni psikiyatrik bozukluklar içinde yaygın bir bozukluk grubu olmamasına kar ın, çe itli özelliklerinden dolayı üzerinde en çok durulan ve en çok çalı ılan psikiyatrik bozukluktur. Toplum için bu kadar önemli olan bir bozuklu un etyolojik etkenlerinin bilinmesi, erken tanısı ve uygun tedavisi kadar, hatta bunlardan daha çok, onun önlenmesi ve risk altındaki insanların korunması önemlidir (3).

3.2.TAR HÇE

izofrenik belirtiler yakla ık 3500 yıldır bilinmesine ra men ancak 18. yüzyılda bilimsel olarak tanımlanmaya ba lamı tır. Haslam 1798'de ‘‘ genç insanlarda görülen ve kısa zamanda dinç bir zekayı esir bir idiota çeviren bir çe it delilik’’ tanımını yapmı tır. ‘Dementia Praecox’ kavramını ilk kullanan, Belçikalı psikiyatrist Morel'dir. 1871 yılında Hecker; hebefreniyi, 1874'de Kahlbaum; katatoniyi tanımlamı lar, daha sonra 1896'da Emil Kraepelin bu iki klinik tabloya paranoid ve basit tipleri de eklemi , bunların büyük olasılıkla metabolik kökenli bir hastalı ın farklı gör ünümleri oldu unu ileri sürerek hepsini dementia praecox ba lı ı altında toplamı tır. Kraepelin'in bir ba ka önemli katkısı, günümüzün izofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif -negatif belirti ayırımının kavramsal çerçevesini hazırlamı olmasındı r.

Eugen Bleuler klinik görünümlerin ötesine geçerek, söz konusu bozuklu a e lik eden zihinsel süreçleri tanımlayan ilk ara tırmacıdır. Bleuler, 1911'de yayımladı ı ‘Dementia Praecox ve izofreniler Grubu’ adlı kitabında, bu bozuklu un mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmedi ine dikkat çekerek, dementia praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen ‘schizo-phrenia’ teriminin kullanılmasını önermi ve izofreninin dört temel belirtisi oldu unu ileri sürmü tür (1). Bleuler bunlara ‘4 A Belirtisi’ adını vermi tir. Bunlar: 1-Assosiasyon Bozuklu u (Dü ünçe akı ı bozuklukları), 2-Affekt Bozuklu u (Duygulanım bozuklukları), 3 -Autizm (Otizm), 4- Ambivalansdır (4).

Bleuler, izofreni kavramı içinde, assosiyasyon bozuklu una özel bir yer vermi , bunun patognomonik bir belirti oldu unu, tüm hastalarda ve hastalı ın her döneminde bulundu unu ileri sürmü tür. Bu yakla ım, uzun süre izofreni konusundaki ara tırma prati ine ve klinik uygulamaya yön vermi ve günümüze kadar uzanan bir tartı manın çıkı noktası olmu tur.

Tartı manın di er kutbunda, Kurt Schneider'in ‘birinci sıra belirtileri’ yer almaktadır. Schneider, i itme varsanıları, kendi dü üncelerinin yüksek sesle söylendi ini i itme, dı güçler tarafından beden etkilenmesi, dü ünçe çalınması ve dü ünçe sokulması gibi sanrı ve varsanılarından olu an bir grup belirtiyi, ‘birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırmı ve izofreni tanısında bunlara öncelik vermi tir.

1960'ların sonlarında, Schneider'in 'birinci sıra belirtileri' Avrupa'da yaygın bir kullanım bulurken, Amerikalılar Bleuler'in izofreni tanımına göre tanı koyuyorlardı. Ancak, bir taraftan Bleuler'in çarısı m çözöklü ü konusundaki savlarının yapılan çalı malarla do rulanmaması, öte yandan Amerikan psikiyatrisinde betimleyici düzeyle sınırlı bir tanı sınıflamasının benimsenmeye ba laması, Schneider'in sanrı ve varsanılardan olu an ölçütlerinin Amerikalılar tarafından da ön plana çıkarılmasına yol açtı.

1980'li yıllarla birlikte iki önemli geli me oldu. Bunlardan ilki Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III)'ün yayınlanması ve Amerikan Psikiyatri Birli i'nin izofreni tanısı konusunda, Andreasen'in makalelerinde anlatım bulan yeni yaklaımı benimsemesiydi. Amerikan psikiyatrisinde rakipsiz bir egemenli e sahip olan Bleulerci yaklaımı yerini Kraepelinci yaklaıma bıraktı. kinci önemli geli me, ngiliz psikiyatrist Timothy Crow'un pozitif ve negatif belirtilerden olu an iki farklı izofreni alt tipi oldu unu ileri süren makalesinin yayımlanmasıydı. Gerçi pozitif -negatif belirti ayrımı Kraepelin'den beri biliniyordu; bir nörolog olan Jackson bu kavramı geçen yüzyılın sonunda ortaya atmı ve 1974 yılında Strauss izofrenideki negatif ve pozitif belirti ayrımına yeniden dikkat çekmi ti. Ancak Crow'un makalesi öncüllerinin görmedi i büyük bir ilgiyle kar ıldı. Bu ilginin bir nedeni, altmı lı ve yetmi li yıllarda psikiyatriye egemen olan büyük hastaneleri kapatma yaklaımının bir ürünü olarak, izofren hastaların önemli bir bölümünün toplum içinde tedavi edilmeye ba lanmı olmasıydı. Nöroleptik kullanımıyla sanrı, varsanı gibi pozitif belirtileri yatı an hastaların toplum içinde belirli bir rolü üstlenmeleri ve bazı insan ili kilerine girmeleri gerekiyordu. Dolayısıyla, ya amlarının büyük bölümünü akıl hastanelerinde kapatılmı olarak geçiren hastalar için önemli bir sorun olu turmayan negatif belirtiler, bu dönemde ba lıca sorunlardan birisi haline gelmi ti. Ayrıca, geli en beyin görüntüleme teknolojisiyle söz konusu belirtilere e lik eden yapısal ve i levsel beyin anormalliklerinin kolayca ara tırılır hale gelmesi de bu ilgide rol oynuyordu.

Sonuç olarak, DSM-III ile tanı ölçütleri dıına itilen Bleuler'ci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla ara tırma ölçeklerine dönü erek klinik de erlendirme sürecine geri döndüler. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönü ü resmile tirdi

Günümüzde izofreni tek bir hastalık olarak görülmeyip, de i ik etiyolojiler, klinik türler, gidi ve sonlanı gösteren; de i ik sa altım yolları olabilen bir bozukluk kümesi olarak kabul edilmektedir (1).

3.3. EP DEM YOLOJ

3.3.1. Sıklık ve Yaygınlık

Dünya üzerinde yaklaşık 24 milyon insanı etkiledi i dü ünülen izofreni, önemli oranda yıkıma neden olan bir hastalıktır (5). Dünyanın birçok yerinde en sık görülen ruhsal hastalıklardandır.

izofreni insidansı (sıklık) ile ilgili yapılan çalı malarda sonuçlar binde 0.4 -0.7 arasında de i mektedir. 1995 yılında yayımlanan bir derlemede standart metotlarla tanı koyulan izofreni çalı malarının ço unda toplum örneklerinde ki ya la düzeltilmi yıllık insidansı yüz bin ki ide 10 ve 40 yeni olgudur (6). Dünya Sa lık Örgütü verilerine göre de Avrupa ve Asya'da binde 0.085'tir (7).

Ya am boyu prevalans (yaygınlık) oranları ise toplumdan topluma de i mektedir. ABD'de ya am boyu prevalans oranının %1-1.5 arasında oldu u bildirilmi tir (8). izofreni için morbid risk oranları %1 -1.5 arasında de i mektedir ve uygun ortalama olarak %1 oranı kullanılmaktadır (6).

3.3.2. Cinsiyet

izofreninin kadın ve erkeklerde görülme oranı aynıdır. Ancak her iki cins arasında ba langıç ya ları farklıdır. Erkekler için ba langıç ya ı 15 -25, kadınlar için 25-35 ya larıdır. 10 ya ından önce ve 50 ya ından sonra görülme sıklı ı çok azalmaktadır (8). Bu konuda en çok ilgi gören iki varsayım olup ilki östro jenin dopamin reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi oldu u, di eri ise kadınların daha erken merkezi sinir sistem gelişimini tamamlamı oldu udur (9).

3.3.3. Genetik

izofreni için en önemli risk faktörlerden birisi genetik yatkınlıktır. Genetik geçi in türü belirlenememi olmakla birlikte çok genli-çok etkenli geçi oldu u varsayılmaktadır. Monozigot ikiz çalı malarında %28 -78, dizigotik ikiz çalı malarında %8-28 hastalanma oranı bildirilmektedir. Yine birinci derece akrabalarda izofreni olma

ihtimali %6-13, ikinci derece akrabalarda ise %2-6 oldu u bildirilmi tir. Evlat edinme çalı maları da genetik yatkınlık varsayımını desteklemektedir (7 -9).

3.3.4. Do urganlık

Di er bir önemli risk faktörü gebelik ve do um komplikasyonları olup geli imsel patolojileri kolayla tırdıkları dü ünülmektedir. Preeklampsi, perinatal beyin hasarı, Rh uyu mazlı ı, ilk trimesterde ciddi maternal beslenme bozuklu u, ikinci trimesterde influenza enfeksiyonu geçirmi olmak en sık görülen do um komplikasyonları olarak bildirilmi tir (7-10). Do um mevsiminin de bir risk faktörü olabilece i çalı malarda görülmü tür. Kı aylarında ve erken bahar aylarında do mu olmak izofreni riskini arttırmaktadır. Kı aylarında do mak enfeksiyonlara maruz kalma ve beslenme bozuklukları ihtimalini arttırarak hastalanma riskini arttırabilece i varsayılmaktadır (10).

3.3.5. Irk

izofreni her ırkta görülebilir. Bu alanda yapılan ilk çalı malar (7, 8) izofreniye yakalanma riskinin siyah ırkta daha yüksek oldu u yönünde sonuçlar bulmu sa da, bunlar sonraki çalı malarla desteklenmemi tir (7-9). Günümüzde ırk bir risk etkeni olarak kabul edilmemektedir.

3.4. ET YOLOJ

3.4.1. Psikanalitik Görü

Psikanalitik kurama göre, izofrenide ruhsal ya da organik nedenlerle libido geli mesi narsisistik bir düzeyde saplanır kalır. Ya amın sonraki dönemlerinde, de i ik stresler ile ego bu ilkel düzeye geriler (regression) ve libido, nesnelere geri çekilerek benli in kendisine yatırılır (ikincil narsisizm). Cinsel enerjinin dinamik belirtisi libido normal geli mede ilk çocukluk dönemlerinde çocu un kendisinde, kendi benli inde ve bedeninde tutulmaktadır. Buna birincil narsisizm denir. Çocuk büyüdükçe ve çevreyle ili kileri arttıkça libido giderek çevredeki nesnelere yatırılır ve böylece gerçek nesne ili kileri geli ir. Çevredeki nesnelere yatırılan ilgi, ba lılık ve sevgiye nesne libidosu adı verilir. Fakat her zaman için bir miktar birincil narsisizm durumu da kalır. Yani ki i kendisini de sever. Ancak bu, nesne ili kilerinin geli mesine engel de ildir. izofrenide ise nesne libidosu geri bedene, benli e çekilir

ve böylece kiinin dünyayla ilişkileri azalır. Hasta ileri derecede narsisistik duruma girer. Sanki gene küçük bir çocuk gibi olur. Nesne-libidosunun, bir başka deyişle, dünyadaki nesnelere yatırılmış ilgilerin ve yatırımın geri bedene çevrilmesi (ikincil narsisizm) durumu izofrenik hastaların kendi bedenleri ile arasındaki ilişkilerinde (hipokondriazis) ve otizm gibi belirtilerde görünür. Bu gerileme durumu çocukluktan başlayarak temel güven duygusunun sağlanamaması, sürekli düş kırıklıkları ve kişilerarası ilişkilerin bozukluğu yüzünden olabilir. Genellikle psikanalistler de izofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik durumu kolayca gerileyebilme eğiliminin olduğunu kabul ederler. Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük incinmeler, bu gerileme eğilimini karılaşırlar. Buna göre içe kapanım ve başka belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir (11).

3.4.2. Bilişsel Görüş

Arieti, izofrenideki gerilemenin bilişsel izdüşümünü araştırması ve izofreniyeye giren kişinin, zihinsel gelişimin erken amaçlarına özgü bir düşünce biçimi olan paleolojik düşünceye gerilediğini ileri sürmüştür. Düşünce çocukların ve ilkel toplulukların zihinsel gelişiminde ön planda olan bu düşünce biçimi, izofrenide yeniden etkinleşmekte ve egemen duruma gelmektedir. Paleolojik düşüncenin temel özellikleri, amaçsızlık, amaçlı nedensellik, zaman ve uzam kavramlarının deşifresi ve kavramlaştırma gücünün azalmasıdır (1).

3.4.3. Psikososyal Faktörler

Ego psikologları obje ilişkilerine önem vermişlerdir. Melanie Klein erken ego düzeylerinde yapısal bir defekt olduğunu görülmüştür. Bu da çocuğu anne çocuk ilişkisinde duyarlı hale getirir. Kişilik gelişimi de bu şekilde yakından etkilenir ve dezorganizasyona duyarlılık oluşur.

Bazı teoriler ise; daha çok aile içi ilişkilere yönelmiştir. izofreninin aile içindeki patolojiyi yansıttığını düşünmüştür. Burada anne babadan biri karışık cinsten çocukla yakın ilişkiye girer. Evinde bulamadığı doyumu çocukta bulmaya çalışır. izofreniklerin çocukluk dönemlerinde birçok duygusal ve davranışsal sorunlar gösterdikleri ileri sürülmektedir. izofreniklerin çocukluk dönemlerindeki davranışsal sorunlar anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları olgularına göre belirgin olarak yüksek bulunmaktadır. Ayrıca konuşma, dil, okuma alanlarında sorunlar, okul

reddi ve arkadaşları ileri kilerinde bozukluklar sık gözlemlenen sorunlardır (2).

3.4.4. Genetik Faktörler

izofreninin genetik yönleriyle ilgili olarak farklı alanlarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar aile, ikiz, evlatlık çalışmaları ve genetik belirleyicilerle ilgilidir. Bu çalışmaların sonuçları izofreniye yakalanma riskinin izofrenik hastaların aile üyelerinde toplumdakinden, tek yumurta ikizlerinde ise hastalanma oranının çift yumurta ikizlerinden, biyolojik annesi ve/veya babası izofrenik olan evlatlıklarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (12, 14). Genetik çalışmaların sonuçları monogenik, poligenik ve genetik heterojeniteyle açıklanmaya çalışılmıştır (13, 15). Bunlardan genetik heterojenite kuramı daha çok kabul görmektedir. Kısa ve basit bir anlatımla, özellikle birinci derece yakınları izofrenik olan kişilerde izofreniye yakalanma riski daha yüksektir.

3.4.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

İki temel teknik beyin yapısını görüntülemek için kullanılmaktadır: Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG). Diğer teknikler, Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT), Pozitron Yayılım Tomografisi (PET), Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ve fonksiyonel MRG (fMRG) ise beynin fizyolojik, biyokimyasal ve metabolik işlevlerinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Önceleri nöroloji ve beyin cerrahisi alanında kullanılan bu teknikler, mental bozuklukların araştırılmasında önemleri psikiyatristlerce anlaşıldıktan sonra, psikiyatrik çalışmaların bir parçası olmuştur. Beyin görüntüleme teknikleri, klinik ve bilimsel alanı genişletmiş, psikiyatrinin beyin bilimi boyutuna yaklaşmasına olanak sağlamış, normal beyin işlevinin doğasını tanımlamak, haritalandırmak ve mental bozukluklarda bunun ne şekilde bozulduğunu saptamak konusunda yeni yaklaşımlar getirmiştir, bu sayede beyin yapısının ve işlevinin doğrudan incelenmesine imkan vermiştir.

Beyin Görüntülemenin Temel Prensipleri

BT görüntüleri, kafanın içinden bir X-ışını demeti geçirdikten sonra, soğutulma derecesinin ölçülmesi yoluyla oluşturulmaktadır. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS), kemik ve beyin dokusunun X-ışını inceltme yetenekleri farklıdır. En fazla soğutulma kemik dokusunda, en az soğutulma ise BOS'da olmaktadır. Soğutulma derecesi kafanın diğer

tarafındaki dedektörler tarafından algılanıp toplanmakta ve kesitler halinde haritalandırılmaktadır. So rulanın derecesi "doku yo unlu u birimi" ekinde sayısal olarak ölçülmektedir. Yo unluk sayılan, gri-ölçekli de erlere dönü türülmekte ve BOS gibi dü ük sayısal de erler siyah olarak, kemik gibi yüksek sayısal de erler ise beyaz olarak kodlandırılmaktadır. BT için geçerli olan temel p rensipler, di er bütün beyin görüntüleme tekniklerine uyarlanabilir. BT, MRG, SPECT ve PET arasındaki temel farklılık "içeriye neyin girdi i", bir ba ka deyi le, de i ik girdi faktörlerinin elde edilen bilgiyi ne ekinde etkiledi i ile ilgilidir: BT'de X ı ın demeti so rulmaktadır. MRG'de beyindeki hidrojen protonları bir manyetik alana yerle tirilerek hareketlendirilmekte ve bunların özgün konumlarına dönme hızı (relaksasyon zamanı) ölçülmektedir. SPECT ve PET tekniklerinde ise, radyoaktif izotoplar enjeksi yon yoluyla verilmekte, fizyolojik ya da biyokimyasal aktivitelerine göre beyin özel bölgelerine yerle mekte ve yerle im bölgelerindeki sayıları ya da tutulumları ölçülmektedir (16).

Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

izofrenide BT çalı malarında en sık e lde edilen bulgu yan ventriküllerde geni lemedir. Yan ventrikül kaudat, putamen, globus pallidum, talamus, hipotalamus, hipokampus, forniks ve korpus kollosum gibi yapılarla çevrelenmi tir (17).

izofrenide ilk BT çalı ması 1976 yılında Jonstone ve ark. ta rafından yapılmı ve çı ır açılmı tir. Önceki 40 yıl boyunca, 30'dan fazla pnömoensefalografi çalı masında, bazı hastalarda belirgin ventriküler geni leme ve kortikal atrofi gösterilmi tir. Bununla birlikte pnömoensefalografi çok zor ve tehlikeli bir yöntemdir. Jonstone ve ark. 13 kronik izofreni hastası ile 8 kontrol kar ıla tırılmı ve izofreni hastalarının lateral ventriküllerinde anlamlı geni leme oldu u bildirilmi lerdir (17).

Weinberger ve ark. 73 izofreni hastası yaptıkları çalı mada genç kronik izofreni hastalarında anlamlı derecede geni ventriküller oldu unu, hastanede yatı süresi ile ventrikül geni li i arasında bir ili ki olmadı ını; McDonald ve ark. ise en sık lateral ventrikül geni lemesi oldu u ve bu bulgunun ya , cinsiyet ve

negatif semptomlarla ya da entelektüel fonksiyonlarla önemli bir ili kisinin olmadığı bildirilmiştir (18).

Pearlson ve ark. 50 izofreni hastası ile yaptıkları çalışmada, ventrikül genişlemesinin negatif belirtilerle ili kisi yokken, pozitif belirtilerin olmaması ile ili ki saptamaları; anormal doğum hikayesi ve solaklığın artmış ventrikül/beyin oranının önemli göstergeleri olduğunu ileri sürmüştür (19).

Andreasen ve ark. 108 izofreni hastası ile yaptıkları çalışmada ventrikül/beyin oranının izofreni hastalarında artmış olduğunu ya ve erkek cinsiyeti ile ili kili olduğunu; Jones ve ark. 216 izofreni hastası ile yaptıkları çalışmada ise ventrikül/beyin oranının izofreni hastalarında artmış olduğunu ama cinsiyet ile ili kili olmadığını bildirilmiştir (20).

izofreni çalışmalarında elde edilen diğer bir bulgu ise üçüncü ventriküllerde genişlemedir. Bu ventrikül hipotalamus, talamus ve habenula gibi yapılarla çevrilidir. Yirmiüç çalışmanın gözden geçirildiği bir meta-analizde çalışmaların çoğunda üçüncü ventrikülde genişleme saptandığı bildirilmektedir (17).

Hastaların çoğunda kortikal yüzeyde atrofi saptanmış, kortikal yüzey bulguları ile bilişsel bozukluğun derecesi arasında ili ki bulunmuş, artmış kortikal sulkusların frontal ve temporal bölgelerde lokalize olduğunu bildirilmiştir (21).

Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları

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

İlk izofreni ve MRG çalışmasını 1984 yılında Smith ve ark. yapmışlar ve izofren hastalarda lateral ventrikül genişlemesinin varlığını bildirmişlerdir (22).

Shenton ve ark. 2001 yılında 1988-2000 yılları arasında yayınlanmış izofreni hastalarında yapılan 193 tane MRG çalışmasıyla ilgili bir gözden geçirme yazısı yayımladılar. Sonuç olarak; çalışmaların %80'inde ventriküller genişleme ve %73'ünde üçüncü ventrikül genişlemesi olduğunu saptamışlardır.

Amigdala, hipokampus, parahipokampus gibi yapıları kapsayan medial temporal lob ve superior temporal gyrusu içeren neokortikal temporal yapılarla ilgili patolojilerin çalı maların %74'ünde ve beyaz ve gri maddeyi birlikte de erlendiren çalı maların %67'sinde ise superior temporal girus anomalilerinin görüldü ünü bildirmi lerdir. Özellikle orbitofrontal ve prefrontal bölgeleri içeren frontal lob anomalilerinin çalı maların %59'unda görüldü ünü vurgulamı lardır. Ayrıca parietal lobla ilgili çalı maların %60, subkorti kal yapılardan kavum septum pellucidi ile ilgili %90, bazal ganglionlar için %68, korpus kollosum için %63, talamus için %42 yapısal anomalilerin görüldü ünü ve serebellumla ilgili çalı malann %32'sinde net olmayan sonuçlar oldu unu bildirmi lerdir (22).

Wright ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir meta-analizde; izofreni hastalarında bölgesel beyin hacimleri ile ilgili farklılıkları ve bu farkların cinsiyet ile ili kisini ara tırmı lardır. Ellisekiz yayın çalı maya alınmı , 1588 izofreni hastasında serebral hacimde küçülme ve ventriküler hacimde artma oldu unu bildirmi lerdir. Bölgesel hacim de erlendirilmesi yapıldı nda sol ve sa amigdala, sol ve sa hipokampus/ amigdala, sol ve sa parahipokampus ve sa superior temporal girus bölgelerinde serebral hacim azalmasından daha fazla hacim azalması oldu unu bildirmi ler ve cinsiyetler arası farklılık bulmamı lardır. izofreni hastalarında yapısal beyin anomalilerinin medial temporal bölgeleri kapsadı nı bildirmi lerdir (23).

Anderson ve ark. negatif semptomların belirgin oldu u 16 kronik izofren erkek hasta ve 15 sa lıklı erkekten olu an kontrol grubuyla gerçekle tirdi i MRG çalı masında bilateral superior temporal girus ve anterior amigdala/hipokampus komplekste hacim azalması oldu unu ve parahipokampal böl gelerde de i iklik olmadı nı bildirmi lerdir (24).

Yamasue ve ark. 27 izofreni hastası ve hastalarla e le tirilmı 27 sa lıklı kontrol grubunu kar ıla tırdıkları çalı mada, frontal ve temporal bölgeyi onbe er tane bölgeye ayırarak yaptıkları MRG çalı ma sında bilateral anterior singulat gyrus, superior temporal gyrus, bilateral posterior ve bilateral inferior frontal gyrus, sa posterior amigdala/hipokampus kompleks ve sa insulada hacim azalması oldu unu belirlemi lerdir. Limbik sistemin bir parçası olan ve özellikle

prefrontal korteksle sıkı bağlantıları olan ve insan davranışında bilişsel ve emosyonel açıdan önemli rolü olan anterior singulat gyrusun izofreni patofizyolojisinde önemli yeri olduğunu bildirmişlerdir (25).

Narr ve ark. 62 ilk epizod izofreni hastasında hipokampal hacim çalışmaları, bilateral hipokampal hacim azalması ve hipokampusu çevreleyen BOS miktarında artma olduğunu saptamışlardır (26).

Molina ve ark. 85 izofrenik hastada artmış BOS miktarının olası kortikal kaybı göstereceğinden yola çıkılarak MRG ile kortikal (prefrontal, temporal ve hemisferik) hacim ölçümü yapılmış ve sonuç olarak sağ prefrontal bölgede, erkek hastalarda BOS artışı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca prefrontal ve temporal rezidüel hacim değerlerinin, erkek hastalarda hastalık süresi ile önemli ilişkisi olduğu bildirilmiştir (27).

Onitsuka ve ark. yaptıkları çalışmada 23 tane erkek kronik izofreni hastası ve 28 sağlıklı bireyi MRG ile karşılaştırmışlar, hasta grubunda sol medial temporal gyrus, bilateral inferior temporal gyrus, sağ superior temporal gyrus ve bilateral fuziform gyrus hacim azalması olduğunu saptamışlar ve sağ superior temporal gyrus ve medial temporal gyrus hacim azalması ile iktisal halüsinasyonlar arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (28).

Buckley, MRG çalışmalarında bazı özelliklerden bahsetmiştir. Yapısal anomaliler erkeklerde daha fazla bildirilmiştir, anomaliler sol hemisfer için önceliklidir, temporal lob anomalileri pozitif belirtilerle koreledir, yüksek riskli aile çalışmaları, akrabalarda da hastalardakine benzer fakat daha az bildirilen anormal bulgular olduğunu göstermiş olup, izofreni için diskordans olan monozigot ikizlerde etkilenen ikizler etkilenmeyenlere göre daha fazla ventriküler genişleme ve daha fazla temporal lob anomalileri göstermektedir (29).

3.4.6. Biyokimyasal Araştırmalar

izofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler üzerinde odaklanmaktadır. Araştırılan nörotransmitter sistemleri dopamin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA)'dır.

Dopamin: Dopamin varsayımı, izofrenide dopamin yolaklarının etkinli inde bir artı oldu unu ileri sürer. Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinli ini artıran maddelerin normal ki ilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması (11, 30) ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin izofreni belirtilerini yatı tırması, dopamin varsayımını desteklemektedir (1, 11).

Dopaminerjik nöroanatomi üç nöronal sistemden olu maktadır. Bunlar: Ventral tegmentumdan limbik sisteme ve korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik-mezokortikal sistem, substantia nigradan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibuler sistem eklindedir. Nöroleptikler antipsikotik etkilerini mezolimbik -mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı prolaktin salınımındaki artı tan kaynaklanan hormo nal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (1).

izofrenideki psikotik belirtilerin ve nöroleptik kullanımı ile olu an etki ve yan etkilerin dopamin varsayımı ile açıklanması olanaklıdır. Ancak, söz konusu varsayımın açıklamakta yetersiz kaldı ı durumlara v ardır. Dopamin reseptör blokajının saatler içinde olu tu u bilinmektedir. Buna kar ın, antipsikotik etkinin ortaya çıkması günler ya da haftalar almaktadır. Bu gecikme, ‘depolarizasyon inaktivasyonu’ kavramıyla açıklanmaya çalı ılmı tır (1, 30).

Nöroleptiklerin; sanrı, varsanı ve pozitif yapısal dü ünçe bozuklu u gibi pozitif belirtileri yatı tırırken, ilgi ve istek azalması, duygulanımda küntle me ve toplumsal çekilme gibi negatif belirtileri aynı düzeyde etkilememesi, hatta kimi zaman negatif belirtilerin iddetlenmesine yol açması, dopamin varsayımının söz konusu çeli kiyi de açıklayacak ekilde yeniden kurgulanmasını zorunlu kılmaktadır. Bazı ara tırmacılar, izofrenide, prefrontal ve di er kortikal alanlarda dopamin etkinli inin azaldı ını ve bu durumun negatif belirtilerden sorumlu oldu unu, buna kar ın, subkortikal ve limbik bölgelerdeki etkinlik artı ının pozitif belirtilere yol açtı ını ileri sürmektedir (49). Prefrontal korteksin subkortikal ve limbik bölgelerdeki dopamin iletimini baskıladı ını ve prefrontal dopamin etkinli indeki bir azalmanın bu bölgelerde bir etkinlik artı ına yol açtı ını kabul eden yakla ım söz konusu çeli kiyi a mak üzere ileri sürülmü tür.

Böylece, pozitif ve negatif belirtiler aynı model içinde açıklanabilmektedir (1). Yeni bir bulgu olarak izofreniklerde D2 den ba ka D4 de de artma tespit edilmi olup farklı alttiplerde farklı reseptörlerin rolü olabilece i savunulmu tur (2).

Norepinefrin: Norepinefrin sisteminin, tek ba ina de ilse de, di er nörotransmitter sistemleriyle birlikte izofrenide rol oynadı ı dü ünülmektedir (2, 11). BOS norepinefrin düzeyi özellikle paranoid belirtilerin baskın oldu u hastalarda yüksektir (1, 11). Ancak, norepinefrin düzeyindeki anormallik izofreniye özgü olmayıp, duygudurum bozukluklarında da görülmektedir (1).

Serotonin: Son yıllarda klozapin ile sa lanan ba arı, serotoninin izofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (4, 11). Yapılan çalı malar, klozapinin serotoninergic etkinli i baskıladı nı ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke etti ini göstermektedir. Klozapinin, klasik antipsikotiklere göre, D₂ reseptörlerine ba lanma oranı daha dü ük, serotonin reseptörlerine ba lanma oranı ise daha yüksektir. Bu durum, izofrenide, serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkile imde bir bozukluk oldu u dü üncesine yol açmaktadır. BOS HVA/5HIAA (5 -hidroksi indol asetik asit) oranı dü ük bulunan hastaların klozapine daha iyi yanıt vermeleri söz konusu dü ününcüyü desteklemektedir (1). Ayrıca serotonin reseptör yo unlu u frontal kortekste izofreniklerde kontrollere göre daha dü ük bulunmu tur (2).

Glutamat: Bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartatı (NMDA) bloke ederek etki gösteren fensiklidinin izofreninin pozitif ve negatif belirtilerini birarada içeren bir klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin izofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (1, 30, 31). Ayrıca, akut fensiklidin entoksikasyonu, sa lıklı ki ilerde tıpkı izofrenidekine benzer bir hipofrontaliteye yol açmakta ve frontal kortikal metabolizmayı dü ürmektedir. Fensiklidin ile böyle farklı bir tablonun ortaya çıkması, dopaminden ba ımsız bir izofreni alt tipi olabilece ini dü ündürmektedir (1).

GABA: Benzodiazepinlerin antipsikotik ilaçlara eklenmesinin sa altım etkinli ini artırdı nı gösteren çalı malar, GABA reseptörlerinin de izofreni belirtilerinin olu umunda rolü oldu unu dü ündürmektedir. Nitekim izofrenide, prefrontal ve singulat kortekste GABA-ergic nöron yitimi saptanmı tur (2). Bir ba ka çalı madaysa, nöron yitimi saptanmamı , ancak prefrontal bölgede, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaza ait mRNA düzeyinde

azalma oldu u bildirilmi tir (1).

3.5. KL N K GÖRÜNÜM

3.5.1. Belirti ve Bulgular

Dil ve ileti im bozuklukları: Ses tonu genellikle tekdüzedir ve duygulanımını belli etmez (11). Dü ünceler amaçsızdır, konu maları bir yöne yönelmez. Hasta birbiri ile ilgili ba lantılı dü ünce akımını sürdüremez. Dü ünceler bir alandan di erine çok çabuk de i ir ve ileti im ileri derecede bozulur. Buna “ça rı ımlarda çözülme” denir. Çevresel veya te etsel konu ma olabilir. Konu ma içeri i fakirle ir. Ça rı ımları yava lamı olabilir ve süreklilik bozulmu tur. Bu süreksizlik kendini blok, perseverasyon ve te etsellik ekinde gösterir. Ekolali izlenebilir. Sözcükler müphem, ileri derecede soyut veya ileri derecede somuttur. Yineleyici ve basmakalıptır. Konu ması fakirdir. Sözcük uydurma izlenir. Birçok bilinen sözcük çok de i ik anlamlarda kullanılabilir. Kelime salatası olasıdır. Anlamsız sözcükler artarda sıralanabilir. Mutizm ve verbijerasyon izlenebilir (2). Aloj i (konu ma yoksullu u) kısa ve bo yanıtlar verilmesi ile kendisini gösterir (32).

Dü ünce bozuklukları: izofrenide izlenen dü ünce bozukluklarını üç ana ba lık altında toplayabiliriz. Bunlar içerik, olu um ve ça rı ımların hızı ile ilgili bozukluklardır. Dü üncenin denetimi de bozulmu tur. Formal dü ünce bozuklu u gösterirler. Dü ünce içeri i fakirle mi tir. Ça rı ımlarda çözülme, te etsellik ve enkoherans formal dü ünce belirtileridir (2).

Dü ünce yayılması, dü üncelerinin ba kalarınca duyulabilmesi, ka fasına dü ünceler sokulması, dü ünce çekilmesi, davranı ların dı güçlerden etkilenmesi gibi sanrılar izofrenide siktir. Bunlara etkilenme sanrıları da denilmektedir. Bazen olgular ola an dı ı güçleri oldu unu, güne in do ması, dünyanın dönmesi vb. gibi do al olayları etkileyip de i tirdiklerini ileri sürebilirler. Tamamen bizar nedenlere ba lı olarak hayatının tehlikede oldu unu ileri sürebilir, bireysel önemlerini abartabilirler.

Referans fikirleri de izofrenide siktir. Hasta kendisi ile ilgisi bulunm ayan olaylara özel anlamlar yükleyebilir. Gazeteler, radyo, TV vb. sanki özel olarak has tayı ima ediyor gibidirler. Yayın araçlarından özel mesajlar aldıklarına inana bilirler. Eriyerek ba ka objelerle birle me dü ünceleri veya beden bütün lü ünün bozulması dü ünceleri olasıdır. Cinsel yönelimlerinden ku ku duya bilirler. Sanrı konuları daha

çok perseküsyon (gözetlenme, izlenme, komplo kurulması), büyüklük (özel güçleri olma) veya somatik (bedeninin çürümesi gibi) eklindedir. Kendisine komplo kuruldu una, haklarında yanlış dedikodular yayıldı ina, zarar verilmek istendi ine, dü ünce ve eylemlerinin etkilendi ine inanabilirler. Her gitti i yerde gözetlendi ini ileri sürebilirler. Bunlar bazı özel kişiler tarafından (doktor, yakınları vb.) yönlendiriliyor olabilirler. Sanrılarına bazı dini gruplar, tarikatlar konu olabilir. Kıskançlık, büyüklük, dinsel içerikli ve somatik sanrılar diğer sık izlenen sanrılardır.

Soyut dü ünce yetisinde bozulma ve buna bağlı olarak genelleme yetisinde kayıp olmaktadır. Bu yeti kaybı olgularda atasözü ve deyimlerin açıklanması ile muayene edilebilir.

Dü ünce akımındaki bozulmayla birlikte dü ünceyi oluşturan sözcükler, semboller arasındaki mantıksal zincir kopar. Dü üncede zaman zaman durmalar (blok), bir dü ünceden ilgisi olmayan başka bir dü ünceye kaymalar olur. Hasta, dü üncede anlamdan çok sözcüklerin uyanmasına kendisini kaptırır (klang çarısı). Bazen birkaç sözcükten parçalar ya da birkaç kavram bir araya getirilerek (yoğunlaştırma) yeni sözcükler, kavramlar türetilir (neolojizm=sözcük uydurma) (11).

Kurt Schneider'in izofreninin birinci sıra belirtileri olarak tanımladığı belirtiler aşağıda verilmiştir. DSM sistemi bu görüşlerden yüksek oranda etkilenmiştir. Ancak belirtilerin diğer bozukluklarda izlenebildiğinin fark edilmesi ile önemi azalmıştır:

- Dü üncelerin ses olarak duyulması (dü üncelerin duyulabilirliği): Hasta dü üncelerinin yankılandığını duyar veya dü üncelerini yüksek sesle yineleyen sesler duyar.

- Hastanın davranışlarını yorumlayan, tartışan sesler eklentisi: Hasta kendi aralarında konuşan veya tartışan sesler duyar. Bu sesler hastanın eylemleri hakkında yorumlar yapabilir.

- Somatik varsanılar, somatik edilgenlik: Hasta bedeni üzerinde diğer güçlerin etkin olduğunu inanır.

- Dü ünce çekilmesi: Hasta dü üncelerinin çekildiğini, diğer güçler tarafından kafasının içinden çekilip alındığını düşünür.

- Dü ünce sokulması: Birtakım dü ünceler hastanın kafasına dı güçler tarafından sokulmaktadır.

- Dü ünce yayılması: Hasta tüm dü üncelerinin gaze teler, radyo, TV vb. yayın araçları ile tüm dünyaya yayıldı na inanır.

- Duygulanırılma (made feeling): Hasta duygularının kendisine ait olmadı ına, kendisine empoze edildi ine inanır.

- Hareketlerinin kontrol edildi inin veya etkilenildi inin dü ünülm esi.

- Sanrısal algı: Hasta çevresinde olan bir olay veya objeye idiyosinkratik bir de er atfeder. Bu algı ardından bir sanrıya dönü ür (2).

Algı bozuklukları: izofrenide i itsel varsanılar sıktır (11, 32). Olgular bu algı bozukluklarını kendili inden anlatabilecekleri gibi saçma oldu unun farkında iseler anlatmayabilirler. Bazen varsanıların varlı ı ancak hastanın davranı larından dolayı olarak çıkarılabilir. Görsel, dokunsal, kokusal, tatsal varsanılar da izlenebilmekle birlikte bu tür varsanılar daha çok organik ruhsal bozukluklarda olur (1, 2, 11). itsel varsanılar olmadı ı halde bu tür varsanıların olması organik nedenlerin ara tırılmasını gerektirir. itsel varsanılar daha çok hastayı konu an veya hastanın davranı ı hakkında yorum yapan sesler eklindedir. Dü üncelerini ses olarak duymak olasıdır. Sesin sahibi tanıdık biri olabilece i gibi yabancı da olabilir. Sesler bedenin içinden geliyor gibi olabilece i gibi dı ardan, radyo veya TV'den geliyor gibi de algıлана bilir. Bazen yalnızca kendi dü üncelerini yineleyen sesler eklinde olur. Duyulan sesler tehdit edici, alay edici, açık saçık, suçlayıcı ve tahkir edici ola bilirler. Sıklıkla da hastayı istemedi i bir eyler yapmaya zorlar (11). Belirli türde i itme varsanıların (birbirleriyle konu an yada tartı an iki ya da daha fazla ses ya da ki inin dü ünceleri ya da davranı ları üzerine sürekli yorum yapan sesler) özellikle izofreniye özgü oldu u dü ünülmektedir (32). Koku varsanıları seyrek olup genellikle hastadan yayılan kötü kokular eklinde olur. Dokunsal varsanılar da seyrekdir. Cinsel organları ile oynanması, bedeninde böcek veya hayvanlar bulunması eklinde olabilir.

Görsel varsanılar daha seyrek olup belli belirsiz ekiller, ölü görüntüleri, ba ka insanlarla birle ip ayrılma, cinsiyet de i tirme, dı görünümünde de i me, id det veya

i kence sahneleri olabilir. Yanılsamalar izofrenide izlenmesi olası di er algı bozuklu udur (2).

Duygulanım bozuklukları: izofrenide klasik olarak bir duygu azalmasından ve küntlü ünden söz edilir. Olaylar a duygusal tepkisi az ya da yoktur, vurdumduymaz, aldırılmaz gibi görünebilirler. Ancak tüm bu belirtiler hastaların tümünden duygusuz olduklarını, acı çekmediklerini göstermez (11). Hastanın duyguları niteliksel veya niceliksel olarak de i ebilir. Duygusal tepkilerin yerinde olu u prognoz açısından olumlu bir göstergedir. Hastalar duygularını ifade etmeseler, uygunsuz ifade etseler bile yo un ve anlamlı duyguları olabilir (2).

izofrenide duygulanım sıklıkla uygunsuz ileri derecede labil veya düzle mi tir. Bazen olgular duygularının normal yo unlu unu kaybetti ini, duygularını kayb ettiklerini söyleyebilirler. Hastalar emosyonel olarak yanıtsız, sıcaklıktan yoksun olup empati yapılması ile ilgili güçlükleri vardır. Di er bir anlatımla duygusal ifadeler ya yoktur veya ses tonu monoton, yüz hareketsizdir. Genel olarak bir anhedoni hali vardır. Zevk verici duygular ya anamaz. Duygusal tepkiler genellikle uygun olmayan ko ullarda ortaya çıkar. Düzle mi duygulanımın daha a ır biçimleri olan monoton ve künt duygulanım da sık olarak izlenir. Bu tepkilerin ilaca ba lı yan etkiler olabilece i de akılda tutulmalıdır. Bunlar dı nda kendilerini a ırı iyi hissetme, omnipotans, dünya ile birle me ekinde dini içerikli dü ünceler, ruhun bütünlü ünün bozulması bedeninin veya ki ili inin parçalanaca ı korkusu, deh et duyguları, a ırı ambivalans sık olarak izlenen di er duygulanımlardır. zolasyon da sık olarak izlenir. Bu ekinde olgular korkunç, deh et verici konuları anlatırken olayları ya amıyor izlenimini verebilirler (2).

Davranı bozuklukları: A ır durgunluk, ilgisizlikten, a ırı kamçılanma, ta kınlık durumuna dek de i ik derecelerde olabilir. Motor davranı bozuklu u çevreye kar ı hareketlerin ileri derecede azalması biçiminde olabilir. Böyle bir durumda tüm motor eylemler hemen tamamen durabilir. Buna katatonik stupor denir. Katatoniklerde bedene veya ekstremitelere bir ekel verildi inde olgu bunu uzun süre korur. Buna “balmumu katılı ı” denmektedir. Bunlar ba ımsız bir belirti olabilece i gibi i itsel varsanılara ba lı olarak da ortaya çıkabilir. Dürtü kontrolünün bozulmasına ba lı olarak bazen de ileri derecede saldırganlık olabilir. Sosyal duyarlılık azalır.

Sigara isteme, amaçsız olarak çevredeki e yalarla oynama, adam öldürme vb. olabilir. Amaca yönelik eylemlerin yapılması ile ilgili sorunlar ve giri im kaybı vardır. Amaca yönelik eylemler azalır veya bizar niteli e bürünebilir. performansı ve di er rollerde ileri derecede bozulma olur. Bu ilgi ve dürtü eksikli i, bir i i tamamlayamama ekinde kendini gösterir. Kendine bakımla ilgili ciddi bozukluklar olur. Ekopraksi olabilir. Basmakalıp davranı sıktır. Olgular sürekli volta atabilir, aynı ifadeleri uzun süre tekrarlayabilirler. Negativizm kendini ili ki kurma güçlü ü ekinde gösterir (2).

Bili sel bozukluklar: Akut dönemde yönelim genellikle bozulmamı tır. Bu tür bir bozuklu un varlı ı organik beyin bozuklu unun ara tırılmasını gerektirir. Bellek de genellikle normal bulunur. Bazen hastanın dikkatini toplama bozuklu u nedeni ile bozuk bulunabilir (1, 2). izofrenide izlenen bazı bili sel bozuklukların psikotik belirtilerden ba ımsız oldu u dü ünülmektedir (2). Zekada belirgin bir gerileme olmaz (11). Hastalı a kar ı içgörü ya az veya hiç yoktur. Yargılama ise hastalı ın durumu na göre de i kenlik gösterir. Önemli olanla olmayanı ayıramayabilirler. Yürütücü i levler bozulmu tur. Bilindi i gibi bu i levler karar verme, yargıla ma, dikkat, planlama, problem çözme, yaratıcılık, olumsuz etkilere kar ı koya bilme, tepkilerin denetimi ve zihinsel esneklik gibi alanları içerir.

izofrenide pozitif ve negatif belirtiler

Pozitif belirtiler :

- Varsanılar (i itme, dokunma, koku, görme varsanıları, yorumlayıcı sesler, aralarında konu an sesler vb.).
- Sanrılar (kötülük görme, kıskançlık, suçluluk, büyüklük, dinsel, som atik, alınma, kontrol edilme, dü ünçe okunması, dü ünçe yayımlanması, dü ünçe sokulması, dü ünçe çekilmesi, vb.).
- Pozitif yapısal dü ünçe bozuklu u (klang ça rı ım, dü üncenin raydan çıkması, te etsellik, enkoherans, mantıkdı ılılık, çevresel konu ma, ba sınıçlı konu ma, vb.).
- Tuhaf davranı .
- Uygunsuz duygulanım.

Negatif belirtiler :

-Duygulanımda düzleme ya da küntlük (de i meyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, jest dı avurumunun yoklu u, zayıf göz ili kisi, duygulanımda yanıtızlık, sesteki esnekli in yoklu u, vb.).

-Aloji (konu ma yoksullu u, blokaj, konu ma içeri inin yoksullu u, vb.).

-stemsizlik-Apati (üst ba özeni ve temizlikte yetersizlik, fizik enerjinin azalması, i ya da okulda sebatsızlık, vb.).

-Anhedoni-Asosyallik (e lenceye yönelik ilgi ve etkinliklerde azalma, cinsel etkinlikte azalma, yakınlık ve dostluk kurma yetene inde azalma, arkada ve akranlarla ili kilerde yetersizlik, vb.).

-Dikkat bozuklu u (sosyal dikkatsızlık, testlerde dikkatsızlık, vb.) (32).

3.6. SINIFLANDIRMA ve TANI ÖLÇÜTLER

DSM-IV'e göre izofreni tam ölçütleri

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (ba arıyla tedavi edilmi se daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde a a ıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

(1) sanrılar

(2) varsanılar

(3) dezorganize (karmakarışık) konu ma (örn. çarışıklarda da ınıklık [sık sık konu

dı ı sapmalar gösterme] ya da enkoherans)

(4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranı

(5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konu amamazlık) ya da avolisyon

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar ki inin davranı ya da dü ünceleri üzeri - ne sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konu masından olu uyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki i lev bozuklu u: , ki ilerarası ili kiler ya da kendine bakım gibi önemli i levsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozuklu un ba langıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozuklu un ba langıcından önce eri ilen düzeyin belirgin olarak altında kalmı tır (ba langıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyor sa, ki ilerarası ili kilerde, e itimle ilgili ya da mesleki ba arıda beklenen düzeye eri ilememi tir).

C. Süre: Bu bozuklu un süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (ba arıyla tedavi edilmi se daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü kar ılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulundu u dönemleri kapsayabilir. Bu bozuklu un belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanı lar, ola andı ı algısal ya antılar) kendi lerini gösterebilir.

D. izoaffektif bozuklu un ve duygudurum bozuklu unun dı lanması: izoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozuklu u dı lanmalıdır.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durum un dı lanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) do rudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma ba lı olarak ortaya çıkmamı tır.

F. Bir Yaygın Geli imsel Bozuklukla olan ili kisi: O tistik Bozukluk ya da di er bir yaygın geli imsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (ba arıyla tedavi edilmi se daha kısa bir süre) belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa izofreni ek tanısı konabilir.

izofreni Alt tipleri

ICD-10'da izofreni 10 alt grupta incelenmi tir. DSM-IV'den farklı olarak post- izofrenik depresyon ve basit izofreni yer almı tır. Ancak bu gruplara uymayanlar için ba ka ve belirlenmemi tanı grupları bulunmaktadır.

DSM-IV'te ise izofreni 5 alt gruba ayrılır:

1. Paranoid tip

A a ıdaki tanı ölçütlerinin kar ılandı ı izofreni tipi:

A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla i itme hallüsinasyonlarının olması.

B. unlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konu ma, dezorganize ya da katatonik davranı , donuk ya da uygunsuz affekt.

2. Dezorganize tip

A a ıdaki tanı ölçütlerinin kar ılandı ı izofreni tipi:

A. A a ıdakilerden hepsi belirgindir:

(1) Dezorganize konu ma

(2) Dezorganize davranı

(3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütleri ni kar ılamamaktadır.

3. Katatonik tip

4. Farklıla mamı tip

A. Tamı ölçütünün kar ılandı ı semptomların oldu u izofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı ölçütlerini kar ılamamaktadır.

5. Rezidüel tip

A a ıdaki tanı ölçütlerinin kar ılandı ı izofreni tipi:

A. Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konu ma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranı ın olmaması.

B. Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. Acayip inanı lar, ola an dı ı algısal ya antılar.) varlı ı ile belirlendi i üzere bu bozuklu un sürdü üne ili kin kanıtlar vardır (32).

3.7. KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ

izofreninin ilk psikotik epizodunun başlangıç yaşı genellikle erkekler için 20'li yaşların ilk yıllarıyla ortaları arası, kadınlar içinse 20'li yaşların sonlarıdır. Başlangıcı birden ya da yavaş yavaş olabilir, ancak bu bireylerin çoğu çetli belirti ve bulguların yavaş yavaş artmasıyla kendini gösteren bir tür prodromal evre gösterir (11). Aile üyeleri bu davranışları yorumlamakta güçlük çekebilirler ve kişinin "bir geçi evresinde" olduğunu düşünürler. Ancak sonunda bazı aktif evre semptomlarının ortaya çıkması izofreni gibi bir bozukluğun olduğunu gösterir. Başlangıç yaşının hem patofizyolojik, hem de prognostik bir önemi olabilir. Hastaları daha erken başlayanlar daha çok erkeklerdir ve bunların hastalık öncesi uyumları daha bozuktur, okul başarıları daha düşüktür, bunlarda yapısal beyin anormalliklerine ilişkin kanıt daha fazladır, bunların daha belirgin negatif belirti ve bulguları vardır, yine bunlarda nöropsikolojik sınamalarda değerlendirildiğinde bilişsel işlev bozukluğunun kanıtı daha fazladır ve hastalıklarının sonlanımı daha kötüdür. Bunun tersine hastaları daha geç başlayanlar daha çok kadınlardır ve daha iyi bir sonlanım gösterirler.

izofrenide gidiş ve sonlanımla ilgili olarak yapılan çalışılma hastalığın gidişinin de işken olabileceğini, bazı kişilerde alevlenmeler ve yatılmalarda gösterirken diğer bazılarının kronik hasta olarak kaldığını göstermektedir (11,32). Hastalığın tanımındaki ve değerlendirilmesindeki işkenlikler yüzünden izofreninin uzun dönemdeki sonlanımı için kesinlik kazanımı özet bir bilgi vermek olası değildir. Bu bozuklukta tam remisyon pek görülmez. Süreç içinde hastaların bir kısmının oldukça sabit bir gidiş varken diğer bazılarının ağır yetersizliklerle giderek ilerleyici bir kötüleşme gösterdiğini görülür. Hastalığın erken döneminde, önceleri prodromal özellikler olarak görünen negatif semptomlar daha belirgin olabilir. Ardından pozitif semptomlar ortaya çıkar. Pozitif semptomlar tedaviye özellikle iyi yanıt verdi işin giderek azalır, ancak pozitif semptom epizodları arasında negatif semptomlar sürer. Bazı kişilerde, hastalığın gidiş sırasında negatif semptomların giderek daha öne çıktığına ilişkin görüşler vardır. Yapılan çetli çalışılmalarda prognozun daha iyi olacağını gösteren etkenler belirlenmiştir. Bunlar hastalık öncesi uyumun iyi olması, hastalığın akut başlaması, daha ileri yaşlarda başlaması, kadın olma, tetikleyici faktörün olması, eşlik eden bir duygudurum bozukluğunun olması, aktif evre semptomlarının kısa sürmesi, epizodlar arasındaki işlevsellik düzeyinin iyi olması,

rezidüel semptomların az olması, yapısal beyin anormalliklerinin olmaması, nörolojik i levseli in normal olması, ailede duygudurum bozuklu u öyküsünün olması ve ailede izofreni öyküsünün bulunmamasıdır (32).

3.8. E L K EDEN BOZUKLUKLAR

izofren hasta uygunsuz bir duygulanım sergileyebilir (uygun bir uyaran olmadan gülümseme, gülme ya da aptalca bir yüz ifadesi takınma gibi). Bu belirti dezorganize tipin tanımlayıcı özelliklerinden biridir. Anhedoni sık görülür ve ilgi kaybı ya da zevk alamama ile kendisini gösterir. Disforik duygudurum, depresyon, anksiyete ya da öfke biçiminde görülebilir (32). izofrenili hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir dönemde depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler akut alevlenme ve psikozdan çıkış dönemlerinde (postpsikotik depresyon) daha sık görülmektedir. Söz konusu tablo, antipsikotiklerin yol açtığı disfori, akinezi ve birincil negatif belirtilerden ayırt edilmelidir (1). Uyku örüntüsünde bozukluklar olabilir. Kişinin yeme ve karın ilgisini yitirebilir ya da sanrısız inanışın bir sonucu olarak yeme i reddedebilir. Sıklıkla psikomotor aktivite bozuklukları vardır. Dü ünceleri yo unla tırmada günlük sıklıkla bulunur ve bu da, dikkatini odaklama sorunlarını ya da iç uyaranlarıyla a ır u ra maya ba lı dikkat da ımlıkl ını yansı tıyor olabilir. Temel entellektüel i levlerin izofrenide bozulmadı ı dü ünülürse de bili sel i lev bozuklu unun kimi belirtileri sıklıkla bulunur. Kişinin konfü ya da yönelim bozuklu u gösteriyor olabilir, aktif semptomların alevlenmesi döneminde ya da çok a ır negatif semptomlar oldu unda bellek bozuklu u görülebilir. Sıklıkla içgörü yoksunlu u vardır ve bu, sonlanımın kötü olaca ının öngörülmesini sa layan en iyi göstergelerden biridir. Depersonalizasyon, derealizasyon ve somatik kaygılar ortaya çıkabilir ve bazen bunlar sanrısız bir yo unlu a ula abilir. Bazen motor bozukluklar (grimas, postür alma) da bulunur. izofrenisi olan kişilerin yaşam süreleri çe itli nedenlerden ötürü toplumun di er bireylerinin ortalamasından daha kısadır. İntihar önemli bir etken dir, çünkü izofreniklerin yaklaşık %10'u intihar girişiminde bulunur. İntihar olasılı ını artıran etkenler; erkek olma, paranoid tip (1). 30 yaş ın altında olma, depresif semptomlar, kişisizlik ve yakında hastaneden çıkarılmı olma gibi etkenlerdir. İddet e ba vurma eylemlerinin toplumun di er bireylerinin ortalamasına göre daha sık olup olmadı ına ili kin bilgiler çeli kilidir. Madde kullanımı ile ili kili bozukluklara (nikotin ba ımlılı ı da dahil olmak üzere) ve komorbiditeye de sık rastlanır.

izofreninin ba langıcından önce izotipal, izoid ya da paranoid ki ilik bozuklu u bulunabilir. Bu ki ilik bozukluklarının izofreninin prodromu mu, yoksa bunların daha erken ya larda ortaya çıkan ayrı bozukluklar mı oldu u açık de ildir (11, 32).

3.9. AYIRICI TANI

Psikotik belirtilerin yaygın olarak birçok fonksiyonel ve organik beyin bozuklu unda görülmesi nedeniyle, izofreni tanısı koyarken, di er bozuklukların dı lanması önem ta ımaktadır. Bu nedenle, dikkatli bir hastalık öyküsü alınması ve fizik hastalık ya da maddenin neden oldu u psikotik bozuklu un dı lanması için fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin yapılması gereklidir. Ayrıca hastalık belirtilerinin zaman içinde de i kenlik gösterebilece i göz önünde bulundurulmalı ve ki inin e itim düzeyi, entelektüel yetileri ve ait oldu u kültürün özellikleri de erlendirilmelidir. Uygulamada tanı karma asına en çok yol açan durumlar içinde akut mani, psikotik depresyon, sanrsal bozukluklar, izotipal ki ilik bozuklu u ve madde kötüye kullanımı sayılabilir (1, 11).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalı ma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Klini i'ne ba vuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM -IV tanı ölçütlerine göre izofreni tanısı almı hastalardan, çalı ma ölçütlerine uyanlar ara tırmaya alındı. Yine çalı ma ölçütlerini kar ılayan ve hasta gruplarıyla ya ve cinsiyet açısından e le tirilmi bireylerden kontrol grubu olu turuldu.

4.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Hastalar için çalı maya alma ve dı lama ölçütleri

1. 18-55 ya lar arası olma,
2. DSM-IV 'e göre izofreni tanısı konması
3. Ba ka bir eksen I bozuklu un e lik etmemesi
4. Nörolojik bir hastalık veya sekelin bulunmaması
5. Kafa travma öyküsünün bulunmaması
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmaması

Fırat Tıp Merkezinde sa lık personeli olarak çalı an, çalı ma ölçütlerini kar ılayan 30 sa lıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu olu turuldu. Kontrol grubu için çalı maya alma ve dı lama ölçütleri

- 1- Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikayesi olmaması
- 2- Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olmaması

4.2. Çalı mada Kullanılan Araçlar

4.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalı manın amaçları gözönünde bulundu rularak tarafımızca hazırlanmı bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; ya , medeni durum, e itim durumu, meslek, cinsiyet, ya anılan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatı sayısı, hastalık ba langıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmı bir formdur.

4.2.2. DSM-IV Yapılandırılması Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I)

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanımlanan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur. SCID-I, Çorapçıo lu ve ark. tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır.

4.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark. tarafından 1987 yılında geliştirilen bu ölçek 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet derecelendirmesi içeren yarı-yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatri Derecelendirme Ölçeği (BPRS) ve 12'si ise Psikopatoloji Derecelendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. Derecelendirilen itemlerin yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostako lu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

4.2.4. Uygulama

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın ekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısal değerlendirme yapıldı. Uzman bir psikiyatr tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanıları pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

4.2.5. MRI İnceleme ve Volümetrik Ölçüm

İnceleme: Görüntüleme üç boyutlu (3 D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1,5 Tesla GE SIGNA Scanner (GE Medical System) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu görüntüleme parametreleri incelendi: 1,5 mm sagittal kesimler, Echo zamanı: 15.6 ms, repetisyon zamanı: 14.4 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı (fow): 240 mm, rotasyon açısı: 20°, bant genişliği: 20.8, kesit kalınlığı: 2.4 mm ve rezolüsyon: 0.9375 x 2.4 mm. Bu parametrelerle elde edilen görüntüler work station programında incelendi.

Volümetrik ölçümler: Kontrol grubu ve hasta grubundan herbirinin MRG ile total beyin, gri madde, beyaz madde ve parahipokampal girusun volümetrik incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerden yaptığımız kesimler ekil 1, ekil 2, ekil 3 ve ekil 4'te gösterilmiştir.



ekil 1. Sa PHG MRI Görüntüsü I



ekil 2 Sa PHG MRI Görüntüsü II



ekil 3. Sol PHG MRI Görüntüsü I



ekil 4. Sol PHG MRI Görüntüsü II

4.2.6. statistiksel De erlendirme

Gruplarda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki parametrelerin de erlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post ANOVA testler olarak da Tukey B ve Scheefe testleri kullanıldı. Gruplardaki cinsiyetler arasındaki farkların de erlendirilmesinde ise student t testi kullanıldı. Gruplardaki volümetrik de erlerinin ya ve hastalık süreleriyle olan ili kilerinin de erlendirmesinde Pearson spe arman korelasyon testi kullanıldı. statistiki de erlendirme SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Hasta Grupları ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 14'i erkek ve 8'u kadın olmak üzere toplam 22 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-55 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.41 ± 4.56 yıl idi. Kontrol grubu da 16'i erkek 12'si kadın toplam 28 sağlıklı bireyden oluştu. Kontrollerin yaş ortalaması 28.60 ± 3.56 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta alt grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, bekar, şehirli, ortaöğrenim - lise mezunu, orta ekonomik düzeyde olma ve hastalık süresi olarak da 5-10 yıllık aralıkta yer alan özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri*

	Kontrol (n=28)	Hasta (n=22)
Ya	28.60±3.56	31.41±4.56
Cins (E/K)	16/12	14/8
Hastalık süresi		
0- 5 Yıl		6
6-10 yıl		6
11 yıl ve üzeri		10
Eğitim Durumu		
Okur yazar değil	2	0
İlkokul	8	7
Ortaöğretim-Lise	11	15
Üniversite	7	0
Medeni Durum		
Evli	12	3
Bekar	16	17
Dul	-	2
Sosyoekonomik düzey		
Yüksek	18	2
Orta	9	12
Kötü	1	8
Konaklama yeri		
İl	22	14
İlçe	6	6
Köy veya Kasaba	-	2

*p>0.05, Tüm değişkenlerde hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

5.2. izofreni ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü

izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde total beyin volümü 1308.87±122.34 ml idi. Kontrol grubunun total beyin volümü ise 1483.28±152.12 ml olarak belirlendi. Gruplararası karşılaştırma yapıldığında, kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasında (p<0.001) total beyin volümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının total beyin volümü ait veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Total Beyin Volümü

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=28)	izofreni (n=22)	P
Total Beyin Volümü	1483.28±152.12	1308.87±122.34	p<0.001

5.3. izofreni ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü

izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde gri madde volümü 718.27±68.56 ml idi. Kontrol grubunun gri madde volümü ise 843.19±90.35 ml olarak belirlendi. Kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasındaki gri madde volümü farklılıkları (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol düzeylerine ait veriler Tablo 4 'da verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Gri Madde Volümü

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=28)	izofreni (n=22)	P
Gri Madde Volümü	843.19±90.35	718.27±68.56	p<0.05

5.4. izofreni ve Kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü

izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde beyaz madde volümü 590.61±54.92 ml iken; kontrol grubunun beyaz madde volümü ise 640.09±61.27 ml olarak belirlendi. Gruplararası karşılaştırımda, kontrol grubuyla hasta grubu arasında (p>0.05) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol Grubunun Beyaz Madde Volümü

	GRUPLAR		
	Kontrol (n=28)	izofreni (n=22)	P
Beyaz Madde Volümü	640.09±61.27	590.61±54.92	p>0.05

5.5. izofreni ve Kontrol Grubunun Parahipokampal Girus Volümü

izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde parahipokampal girus volümü sa da 1.958 ± 0.17 ml ve solda 1.895 ± 0.12 ml idi. Kontrol grubunun ölçümlerinde parahipokampal girus volümü sa da 2.640 ± 0.21 ml ve solda 2.475 ± 0.19 ml idi. Gruplararası karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasında hem sa ($p<0.01$) hem sol ($p<0.01$) ve hem de totalde ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Hasta ve kontrol gruplarının parahipokampal girus volümüne ait veriler Tablo 6 'de verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Parahipokampal Girus Volümü

GRUPLAR			
	Kontrol (n=28)	izofreni (n=22)	P
Parahipokampal			
Girus Volümü			
Sa	2.640 ± 0.21	1.958 ± 0.17	$p<0.01$
Sol	2.475 ± 0.19	1.895 ± 0.12	$p<0.01$

5.6. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

izofrenili hastalarda belirlenen PANSS puanları sırasıyla pozitif 18.50 ± 3.12 , negatif 21.45 ± 4.81 , genel 39.04 ± 5.23 ve toplam 79.09 ± 6.34 olarak belirlendi. Kontrol grubunun PANSS düzeyi ise pozitif 1.41 ± 1.09 , negatif 2.56 ± 1.18 , genel 3.64 ± 1.78 , ve toplam 7.51 ± 1.92 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu yapıldığında, PANSS düzeyi kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi ($p<0.001$).

6. TARTI MA

Psikiyatri prati nin önemli bir kısmını i gal eden izofreninin hala aydınlatılamamı etyopatogenezinde önemli bir yeri olan beyin morfolojik de i ikliklerine bu tez çalı mamızda bir katkıda bulundu umuzu dü ünmekteyiz. Geni bir tartı ma yapmadan önce çalı mamızdaki dikkat çekici bulgularını yinelemekte yarar var:

- Çalı maya 12'i erkek ve 10'u kadın olmak üzere toplam 22 hasta alındı. Hastaların ya ları 18-55 yıl arasında de i mekte olup; ya ortalaması 31.41 ± 4.56 yıl idi. Kontrol grubu da 16'i erkek 12'si kadın toplam 28 sa lıklı bireyden olu turuldu. Kontrollerin ya ortalaması 28.60 ± 3.56 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta alt grupları arasında ya açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Sosyodemografik özellikler ele alındı nda; erkek, bekar, ehir yerle imli, ortaö renim -lise mezunu, orta ekonomik düzeyde olma ve hastalık süresi olarak da 5-10 yıllık aralıkta yer alma önde gelen özelliklerdi.

- izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde total beyin volümü 1308.87 ± 122.34 ml idi. Kontrol grubunun total beyin volümü ise 1483.28 ± 152.12 ml olarak belirlendi. Gruplararası kar ıla tırma yapıldı nda, kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasında total beyin volümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi

- izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde gri madde volümü 718.27 ± 68.56 ml idi. Kontrol grubunun gri madde vo lümü ise 843.19 ± 90.35 ml olarak belirlendi. Kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasındaki gri madde volümü farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıydı.

- izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde beyaz madde volümü 590.61 ± 54.92 ml iken; kontrol grubunun beyaz madde volümü ise 640.09 ± 61.27 ml olarak belirlendi. Gruplararası kar ıla tırmada, kontrol grubuyla hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

- izofrenili hasta grubunun yapılan ölçümlerinde parahipokampal girus volümü sa da 1.958 ± 0.17 ml ve solda 1.895 ± 0.12 ml idi. Kontrol grubunun ölçümlerinde parahipokampal girus volümü sa da 2.640 ± 0.21 ml ve solda 2.475 ± 0.19

ml idi. Gruplararası karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla izofrenili hastalar arasında hem sağ hem sol ve hem de totalde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

Yapısal MRG, MR spektroskopisi ve postmortem çalışmalarda izofreni hastalarında beyinde morfolojik ve histokimyasal anomaliler olduğu gösterilmiştir. Spesifik temporo-lob ve prefrontal bölgelerde izofrenik hasta beyinlerinde orantısızlık olduğu ortaya konmuştur (23).

izofreni hastalarında yapısal beyinde değişikliklerinin araştırılmasında MRI önemli bir görüntüleme yöntemidir. Daha önceki meta-analizlerde yüksek ventrikül-beyin oranı, lateral ventrikül hacminde genişleme, beyinde atrofi, korpus kallosumda azalma, bilateral temporal lob hacminde azalma olduğu izlenmiştir. Hipokampusta volüm azalması ilk epizod ve kronik izofreni hastalarında 1990'larda gösterilmiştir (23). izofreni hastalar, normalle karşılaştırıldığında lateral ventriküllerin genişlediği bulgusu artık literatüre yerleşmiş bir bilgidir. Ek olarak izofreni diskordansı olan tek yumurta ikizlerinin, her ikisinin de ventrikülleri normal sınırlarda olsa bile hasta ikizinin normal ikizden daha büyük ventrikül hacmine sahip olduğu gösterilmiştir (28).

MRG ile izofrenilerde bazı araştırmacılar frontal lob hacminde azalma bildirmiş ve bu çalışmaların bazılarının sonuçları otopsi verileri ile doğrulanmıştır (28). Harvey ve ark. 48 izofrenili hasta ve 34 kontrol grubunda total beyin hacmini karşılaştırmaları ve izofrenili hasta grubunda total beyin hacminde anlamlı düzeyde azalma bulmuşlardır (34). Benzer azalma, Andreasen ve ark. 52 izofrenili hasta ve 90 kontrol grubunu (35) ve Bilder ve ark. 70 izofrenili hasta ve 51 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında da elde edilmiştir (36).

Gur ve ark. 81 izofrenili hasta, yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 81 sağlıklı kontrol grubunda total beyin hacmini karşılaştırmışlardır. izofrenili hasta grubunda total beyin hacminde anlamlı düzeyde azalma bulmuşlardır (37). Diğer taraftan bir başka çalışmada 30 kronik izofrenili hasta, 41 ilk atak psikotik bozukluklu hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubunda yaş, cinsiyet, boy ve eğitim düzeyi yönünden eşleştirilmiştir ve total beyin hacmi kronik hastalarda anlamlı düzeyde azalmış, ilk atak hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır (38).

Noga ve ark. Genetik yatkınlığın rolünü de de erlendirmek amacıyla gerçekle tirdikleri ara tırmalarında, 15 izofrenili monozigot ikiz ve 9 kontrol grubunda total beyin volümünü %3 oranında azalmı olarak saptamı lardır (39).

Baare ve ark. 29 izofrenili hasta ve 29 kontrol grubunda total beyin volümünü ara tırmı lar ve izofrenili grupta %2 oranında total beyin volümünde azalma saptamı lardır (40). Gur ve ark. 75'i erkek, 55'i kadın 130 izofreni hastası ve 130 sa lıklı kontrol grubunda gri madde volümünü kar ıla tırmı lar ve erkek izofreni hastalarında %6, Kadın izofreni hastaları nda %2 azalma saptamı lardır. Gri maddedeki bu azalmanın semptom iddetiyle ili kisiz oldu unu saptamı lardır (41).

Total gri madde ölçümlerinde hem ilk epizot hastalarda (42); hem de kronik izofrenililerde anlamlı hacim azalmaları belirlenmi tir (43). Di er taraftan, Gogtay ve ark. 15 erken ba langıçlı izofreni hastasının sa lıklı karde i ve 32 sa lıklı kontrol grubunda gri madde volümünü kar ıla tırmı lardır. Erken ba langıçlı izofreni hastalarının sa lıklı karde lerinde gri madde volümünde anlamlı düz eyde azalma saptamı lardır (44).

Beyaz madde volümü ile ilgili çalı malarda benzer sonuçlara vurgu yapmaktadır. Cannon ve arkadaş ları 63 izofrenili hasta ve 56 sa lıklı kontrol grubunda beyaz madde volümünü kar ıla tırmı lardır. izofrenili hasta grubund a beyaz madde volümünde azalma saptamı lardır (46). Marcelis ve ark. 31 izofrenili hasta ve 27 sa lıklı kontrol grubunda total beyin, gri madde ve beyaz madde volümlerini kar ıla tırmı lardır. izofrenili grupta ve beyaz madde volümünde anlamlı düzeyde azalma saptanırken, total beyin ve beyaz madde volümünde azalma saptanamamı tir (45).

Sonuç olarak çalı malar hem total, hem beyaz ve hem de gri madde volümlerinde tutarlı bir hacim azalmasından bahsetmektedir. Bu sonuçlar, tartı manın ilk bölümünde verildi i üzere, bulgularımızdaki total, gri ve beyaz madde volüm azalmalarıyla önemli ölçüde örtü mektedir. Bu durum izofrenide görülen ve ya la sa lıklı kontrollerden daha anlamlı artan volüm azalmasının dejeneratif hipotezleri destekledi ini ortaya koymaktadır .

Temporal lob hacminde azalmalar da bildirilen bulgular arasındadır. Birçok çalı mada hipokampus hacminde azalma oldu u gösterilmi tir. Frontal

hipometabolizma izofreninin negatif belirtilerini, buna karılıklı limbik hiperfonksiyon ise pozitif semptomların bir ço unu (olasılıkla frontal lobun inhibitor etkisinden kurtulma sonucu) açıklayabilir (28). izofreni hastalarında amigdala, hipokampus, entorhinal korteks, parahipokampal girus ve superior temporal girus, özellikle sol tarafta, Crespo ve arkadaşlarının yaptığı MRG çalışmasında anormal olarak bulunmuştur (9). Sözü edilen temporal lob yapıları prefrontal korteks ile yo un ara ba lantılar içermektedir. Paralimbik sistem tutulumunun izofreni patofizyolojisine katkısı bilinmektedir. Temporal bölge paralimbik yapıların önemli bile enlerindedir. Temporal lob hacmi negatif, psikotik ve dizorganize dü ünçe puanları ile ili kili bulunmuştur (9).

MRI görüntüleme çalış malarında talamus, frontal lob, korpus kallozum, superior temporal girus ve serebellumda anomaliler saptanmıştır. Postmortem çalış malarda limbik ve paralimbik yapılar olan hipokampus, parahipokampal girus, entorhinal korteks, amigdala ve singulatta anormallik gösterilmiştir. Bu konuda yapılan di er morfometrik ve nörohistolojik çalış malarda limbik ve temporal lob yapılarında disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (33). Parahipokampal girus hacmiyle ilgili sınırlı sayıda çalış ma bulunmaktadır: Dauphinais ve ark. 28 izofreni hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırmışlar, izofreni grubunda sağda parahipokampal girus hacminde anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır (47). Shenton ve ark. da 15 izofreni hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırdıkları çalış malarında izofrenili grupta bilateral parahipokampal girus volümünde anlamlı düzeyde azalma saptamışlardır (48). Bir başka çalış mada, 13 ilk epizod izofreni hastası, 27 kronik izofreni hastası ve 13 kontrol grubunda parahipokampal girus volümü karşılaştırmış ve kronik izofrenili erkek ve kadın hastalarda sol parahipokampal girus volümünde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (49). Baare ve ark. 29 izofreni hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırmışlardır. izofrenili grupta bilateral parahipokampal girus volümünde %9 oranında azalma saptamışlardır (50).

Yine parahipokampal girus hacminin karşılaştırdığı bir başka çalış mada 24 izofreni hastası ve 23 sağlıklı kontrol grubu alınmış ve parahipokampal girus volüm azalmasının izofreni grubu içinde erken başlangıçlı olanlarla ili kili olduğu belirlenmiştir (51). Job ve ark. 34 ilk epizod izofreni hastası ve 36 sağlıklı kontrol

grubunda parahipokampal girus volümünü karşılaştırmalarıdır. izofrenili grupta sol parahipokampal girus hacminde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (52). Delisi ve kontrol grubunda 25 izofreni hastası ve 25 yaşlı kontrol grubunda parahipokampal girus hacmini karşılaştırmalarıdır. izofrenili grupta sol parahipokampal girus hacminde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (53). Çalışmamızda da parahipokampal girusu hem sağ hem de solda yaşlı kontrollere göre ileri düzeyde anlamlı şekilde küçük bulduk. Parahipokampal girusun nöroanatomik olarak hipokampus, amygdala ve diğer kortikal yapılarla tek yönlü veya çok yönlü olarak sıkı bağlantıları bulunmaktadır. Parahipokampal girusun, yeni bir şeyi ortaya çıkarma, yüzeysel olmayan görsel algı, epizodik ve uzaysal hafıza, tahmin etme ve asosiyatif öğrenme gibi işlevleri bulunmaktadır. Parahipokampal girus anormalliklerinde bu fonksiyonların azalması hem pozitif hem de negatif olmak üzere bazı psikotik semptomları doğrudan nöroanatomik bağlantı olarak açıklayabilecek durumda olduğunu spekülasyonunu yapabiliriz. Ancak çalışmamızın örneklemimizin kısıtlılığıyla ilgili bir sorundur. Önceki çalışmaların hemen tamamı da bu kısıtlılığı içermektedir. Çok daha geniş örneklemle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Köro lu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birli i, 1997; 321-353.
2. Yüksel N. izofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001; 256-303.
3. Do an O, Erkoç , Oral T (ed). izofreni Epidemiyolojisi. stanbul: Okyanus Yayınları, 1998; 32-41
4. Kaplan HI, Saddock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fi fth edition, Baltimore, Williams&Wilkins 1989; 378 -396.
5. Warner R, Girolamo G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems. Schizophrenia, Geneva, WHO, 1995; 157.
6. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. izofreni güncel tanı ve tedavi kitabı, 2002; 5-135
7. Öztürk O(ed). Ruh Sa h ı ve Hastalıkları, 2004; 217 -228
8. Kaplan HI, Sadock JB (ed). Comprehensive Textbook of Psychiatry . 2004; 1539-1559.
9. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia Psychiatry. Clin North Am 1998; 27: 233-239.
10. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003; 15 9-163.
11. Öztürk MO. Ruh Sa lı ı ve Bozuklukları, 5 . Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birli i, 1994; 175-210.
12. Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II. Twin concordance for DSM -III schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 634-641.
13. Kendler KS, Gardner CO. The risk psychiatric disorder in relatives of schizophrenic and control probands: a comprasion of three independent studies. Psychol Med 1997; 27: 411-419.
14. Shields J. Wing JK (ed). Genetics Schizophrenia: Towards a New Synthesis.

Academic Press, London, 1978; 342-356.

15. Murray RM, Beveley AM, Mc Guffin P. Genetic vulnerability to Schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 634-641.
16. Çıtak S, Erkoç , Oral T (ed). İ zofrenide Bey in Görüntüleme. İ zofreni II, stanbul, Okyanus Yayınları, 1998; 95 -120.
17. Veznedaro lu B, Öza kınlı S, Kayahan B. İ zofrenide beyin görüntüleme. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1996; 4: 579 -606.
18. McDonald H. The scottish first episode schizophrenia study CT brain scans in patients and controls. Br J Psychiatry 1989; 154: 492-498.
19. Pearlson GD, Kim WS, Kubos KL. Ventricle-brain ratio, computer tomographic density and brain area in 50 schizophrenic. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 697.
20. Jones PB, Harvey I, Lewis SW, Toone BK, Van Os J, Williams M. Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychosis. Psychol Med 1994; 24: 995-1011.
21. Candansayar S, Co ar B. Psikiyatrik Bozukluklarda Görüntüleme Yöntemleri. Psikiyatri Bülteni, Hekimler Yayın Birli i, 1992; 2: 72-77.
22. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Sch research 2001; 49 :1-52.
23. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM. Meta-Analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157: 16-25.
24. Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. An MRI study of temporale. Sch research 2003; 58: 123 -134.
25. Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada H, Abe O, Kuroki N, Fukuda R. Localized volume reduction in prefrontal, temporo limbic and paralimbic regions in schizophrenia: an MR parcellation study. Psychiatry rese arch Neuroimaging 2004; 131: 195-207.

26. Narr KL, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Jang S, Woods RP, Kim S. Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 2004; 21: 1563-1575.
27. Molina V, Sanz J, Sarramea F, Misiego JM, Benito C, Palomo T. Association between frontal excessive cerebrospinal fluid and illness duration in males but not in females with schizophrenia. *European Psychiatry* 2005 ; 20: 332-338.
28. Onitsiko T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1603-1633.
29. Buckley PF. Structural brain imaging in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 77-92.
30. Kaplan HI, Saddock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. Eighty edition, Baltimore, Williams&Wilkins 1998; 456-492.
31. Black DW, Andreasen NC, Yudofelcy SC (ed). *Schizophrenia, schizophreniform disorder and delusional disorder*. *Synopsis of Psychiatry*, Washington: American Psychiatric Press, 1996; 393 -437.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition (DSM-IV). Washington DC: APA, 1994; 326-349.
33. Bhugra D, Ceff J, Mallet R, Der G, Corridan B, Rudge S. Incidence and outcome of schizophrenia in whiter, African caribbeans and Asians in London. *Psychol Med* 1997; 27: 791-798.
34. Harvey I, Ron MA, Du Boulay G. Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med* 1993; 23: 591-604.
35. Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA*. 1994; 272: 1763-1766.
36. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1437-1447.

37. Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, Grossman R. Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 343-350.
38. Whitworth AB, Honeder M, Kremser C. Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998; 31: 73-81.
39. Noga JT, Bartley AJ, Jones DW, Torrey EF, Weinberger DR. Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 22: 27-40.
40. Baaré WF, Van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, Kahn RS. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 58: 33-40.
41. Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC. Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 905-911.
42. Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE. Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. 1996; 153: 1548-1553.
43. Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lönqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1084-1091.
44. Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M. Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 569-571.
45. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res* 2003; 122: 153-156.
46. Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lönqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1084-1089.

47. Becker T, Elmer K, Mechela B, Schneider, Taubert S, Schroth G, Grodd W. .MRI findings in medial temporal lobe structures in schizophreni. *Eur Neuropsychopharmacol* 1990; 1: 83-86.
48. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604-612.
49. Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 512-519.
50. Baaré WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 33-40.
51. Aso M, Suzuki M, Kawasaki Y, Matsui M, Hagino H, Kurokawa K, Seto H. Sylvian fissure and medial temporal lobe structures in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 49-56.
52. Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 64: 1-13.
53. DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch H, Majcher M, Brown K. Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. *Psychiatry Res* 2006; 148: 61-66.

8. ÖZGEÇM

1976 yılında Hatay Kırıkhan'da doğdum. İlköğrenimimi Belen'de ve ortaöğrenimimi Kırıkhan'da tamamladım. 2001 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2003 Nisan TUS sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD'da ihtisas eğitimime başladım.