

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BEYİN HACİM DEĞİŞİKLİĞİ VE
ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Fatma KİRAS

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ŞİZOFRENİ HASTALARINDA BEYİN HACİM DEĞİŞİKLİĞİ VE
ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatma KİRAS

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Etik Kurul Onay Tarihi : 13/10/2015

Karar No : 9/17

Proje No : KOÜ KAEK 2015/303

KOCAELİ

2017

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ÇİZİM DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni	3
2.2. Şizofreni Hastalarında Nöroanatomik Değişiklikler ile İlgili Yapılan Çalışmalar	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	9
3.1. Örneklem	9
3.1.1. Kabul Ölçütleri	9
3.1.2. Dışlama Ölçütleri	9
3.2. Uygulama	9
3.2.1. Psikiyatrik Görüşme	9
3.2.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler	10
3.2.2.1. Sosyo-Demografik Anket Formu	10
3.2.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme	10
3.2.2.3. Pozitif Ve Negatif Belirti Ölçeği	10
3.2.2.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği	10
3.2.2.5. Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet	10
3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
3.2.3.1. MRG Çekim Protokolü	11
3.2.3.2. Görüntülerin İşlenmesi	11
3.3. Araştırmanın Etik Boyutu	13
3.4. İstatistiksel Çözümleme	13
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	24
5.1. Beyin Hacim Değişiklikleri Ve APİ Kullanımı İle İlişkisi	24
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	27
7. KISITLILIKLAR.....	27
8. ÖZET.....	28
9. ABSTRACT.....	29
10. KAYNAKLAR DİZİNİ	30
11. EKLER.....	34

TEŞEKKÜR

Her an yanımda olan canım ailem;

Uzmanlık eğitimin süresince desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Yıldız'a,

Psikiyatri eğitimimde destekleri, katkıları ve emeklerinden dolayı değerli hocalarım; Prof. Dr. Ümit TURAL, Prof. Dr. Bülent Coşkun, Prof. Dr. A. Tamer AKER, Prof. Dr. İrem YALUĞ ULUBİL, Doç. Dr. Aslıhan POLAT ve Doç. Dr. Cem CERİT'e

Tez sürecinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi SoCat Beyin Araştırma Laboratuvarında çalışmamıza olanak tanıyan ve görüntülerin işlenmesinde değerli katkıları olan Prof. Dr. Ali Safet Gönül ve ekibine,

Tez sürecinde beyin görüntüleme alanında yardımlarını eksik etmeyen Prof. Dr. Yonca Anık'a,

Tezimin her aşamasında destek olan Aysel İncedere'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm mesai arkadaşlarıma,

Çok şey öğrendiğim hastalarım,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

KISALTMALAR DİZİNİ

APİ : Antipsikotik ilaç

AAPI : Atipik Antipsikotik ilaç

BM: Beyaz madde

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DTG: Diffüzyon tensor görüntüleme

DARTEL: Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra
(Farklı şekilli anatomik kayıtların üslü cebirsel hesabı)

DİCOM: The Digital Imaging and Communications in Medicine (Tıpta dijital görüntüleme ve iletişim)

DSM-IV: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı 4. sürümü

DYKG-I: DSM 4 Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

İGDÖ: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği

GM: Gri madde

GLM: Genel lineer model

KGIÖ-Ş: Klinik Global İzlem Ölçeği-Şiddet

mg: Milligram

MNI: Montreal Neurological Institute (Montreal Nöroloji Enstitüsü)

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRI: Manyetik resonance imaging

NIFTI: Neuroimaging Informatics Technology Initiative (Beyin görüntüleme bilişim teknolojisi girişimi)

PBDÖ: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

ROI: Region of interest

SCID-I: Structurel Clinical Interview for DSM-IV

SPM: Statistical Parametric Mapping (İstatistiksel Parametrik Haritalama)

TAPI: TİPİK Antipsikotik ilaç

VBM: Voxel based morphometry

VTM: Voksel tabanlı görüntüleme

ÇİZELGE DİZİNİ

Çizelge 1: Şizofreni tanı ölçütleri (DSM IV'e göre)

Çizelge 2: 3 Boyutlu Fast Field Echo sagittal T1 ağırlıklı inceleme

Çizelge 3: Hastaların (n=52) nüfus özellikleri

Çizelge 4: Hasta klinik özellikleri (n=52)

Çizelge 5: Hastaların klinik şiddetini gösteren 1. ve 2. MR çekimleri sırasında yapılan ölçek ortalamaları

Çizelge 6: Nüfus özellikleri ve klinik durumu ile ilk MR bulguları arasında korelasyon

Çizelge 7: İlk MR çekimi ile 2. MR çekiminde hacim değişikliği

Çizelge 8: Nüfus özellikleri ve klinik durumu ile ortalama beyin hacim değişikliği

ÇİZİM DİZİNİ

Çizim 1. Görüntülerin ön komissür başlangıç alınarak x, y ve z koordinatlarına göre ayarlanması

Çizim 2. Segmentasyon aşamasında oluşan gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı görüntüleri

Çizim 3: İki çekim arasındaki gri madde değişikliği

Çizim 4: API tipi ile beyin hacim değişikliği arasındaki ilişki

Çizim 5: API dozuna göre GM ve BM de ortalama hacim değişikliği

Çizim 6: İlaç tipi ile beyin hacim değişikliği arasındaki ilişki



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, toplumun yaklaşık % 0.4'ünü etkileyen, erken yaşlarda (genellikle 15-25 arasında) başlayan, bütün toplumsal katmanlarda görülen, yinelemelerle seyreden, yaşam boyu devam eden, kişiler arası ve mesleki işlevselliği bozarak yetiyitimine yol açan ağır bir ruhsal bozukluktur. Yetiyitimi ve üretkenlik kaybı, beklenen yaşam süresinde kısalma, önemli oranda hastane yatağının işgal edilmesi, yüksek maliyet ve yüksek intihar oranları nedeniyle günümüzde en önemli ruh sağlığı sorunlarından birisidir.^{1,2}

Şizofreniyle ilgili ciddi davranışsal bulgular bu karmaşık hastalığın sinir biyolojisini anlamaya yönelik çabaları hızlandırmıştır. Beyin görüntüleme yöntemleri, beyin yapılarının gerçek ortamda girişimsel olmayan yöntemlerle incelenmesine olanak vermektedir ve teknolojiye ilerlemelerin etkisiyle de hızlı bir biçimde gelişmektedir. Şizofreniyi anlama ve yeni yaklaşımlar geliştirme konusunda beyin görüntülemenin katkısı, bir yandan bütün beyindeki anormallikleri gösterirken diğer yandan bölgesel, morfolojik ve fizyolojik bozuklukları, klinik ve sinir-davranışsal araştırmalarla birleştirmesidir.³

Şizofrenide ilk kuşak görüntüleme çalışmaları şizofreninin bir beyin hastalığı olduğunun gösterilmesine yöneliktir. Beyin Tomografisi (BT) ile yapılan bu çalışmalarda beyinde yaygın fakat özgül olmayan anormalliklerin bulunduğunu gösteren veriler toplanmıştır. Daha sonra Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan incelemelere dayanarak özgül belirtilerin beyindeki özgül bölgelerdeki bozukluklarla ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar ağırlık kazandı. Yapısal MRG ile beyinin değişik bölgelerinin hacmi, beyin dışındaki ve karnıçıklardaki beyin-omurilik sıvısı (BOS), beynin gri ve beyaz bölgeleri niceliksel olarak ölçülebilmektedir.⁴ Yapısal MRG çalışmalarının çoğunda şizofreni hastaları kesitsel olarak değerlendirildiğinde total gri madde hacminde azalma ve yan ventrikül hacminde artma bildirilmiştir.⁵ Uzunlamasına yapılan çalışmalarda ise kontrol grubuna göre şizofreni hastalarında frontal, temporal, paryetal yumrulara zamanla hacimdeki azalmanın ve ventriküldeki genişlemenin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁶⁻¹⁰. Beyindeki yaygın değişikliklerin yanında daha küçük alanların değerlendirilmesine olanak sağlayan Voksel Tabanlı Görüntüleme (VTG) ile yapılan çalışmalarda sol üst temporal kıvrım, sol orta temporal yumru, hipokampus/ amigdala, talamus, insulada zamanla değişiklik olduğu ve bu değişikliğin hem gri hem de beyaz maddede olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³

Şizofrenide ilerleyici yapısal beyin değişikliğinin doğası tam olarak anlaşılammakla birlikte, anormal sinaptik plastisite, anormal beyin maturasyonu ve birtakım çevresel faktörlerin kombinasyonuyla oluştuğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler arasında da antipsikotik ilaçların rolünü belirlemek ilerleyici beyin hacim değişikliğinin ne dereceye kadar tek başına şizofreninin sonucu olduğunu anlayabilmek açısından önemlidir.⁵

Şizofrenide antipsikotikler tedavinin en önemli bileşenidir. Hastalığın uzun süreli sonuçlarında genel bir düzelme sağlar, pozitif ve negatif psikotik belirtilerin şiddetini ve sıklığını azaltır, özkıyım riski ve davranış bozuklukları ile prognoz üzerinde olumlu etkisi vardır.¹¹

Şizofrenide tedavinin önemli bileşeni olan antipsikotik ilaçların (APİ) beyin yapısı üzerindeki etkisini anlamada antipsikotik ilaç alımı olmayan ilk atak şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalar önemlidir. Antipsikotik kullanımı olmayan ilk atak şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı, tüm beynin incelendiği bir çalışmada superior temporal kıvrımda değişiklik olduğu belirtilirken¹⁴, Region of Interest (region of interest=ilgilenilen bölge) yöntemi ile hacim ölçümlerinin yapıldığı birkaç çalışmada talamus, beyincik, superior temporal kabuk hacminde azalma olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Antipsikotik ilaç kullanımı olmayan şizofreni hastaları ile antipsikotik ilaç kullanımı olan şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada atipik antipsikotik kullanımının talamus hacminde artışa yol açtığı, başka bir çalışmada antipsikotiklerin talamusta hacim artışına ek olarak caudat nükleus, kortikal alanlar ve beyincikte hacim artışına neden olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek birikimli antipsikotik kullanımının ilerleyici beyin hacmi değişikliği ile ilişkisinin olmadığı¹⁸ belirtilmekle birlikte tam tersine bazı çalışmalar artan antipsikotik ilaç maruziyetinin beyindeki hacim azalması ile ilişkili olduğu¹⁹ bazı çalışmalarda da atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre beyin hacim değişikliğine karşın koruyucu olduğu belirtilmiştir.²⁰

Bu çalışmanın amacı şizofreni hastalarının volumetrik beyin MRG görüntülerini çekmek, en az 1 yıl düzenli takip sonrasında volumetrik beyin MRG çekimini tekrarlamak ve görüntülerin karşılaştırılması ile zamanla beyin hacmi-beyin yapıları hacminde değişiklik olup olmadığını ve bunun kullanılan antipsikotik ilaç tipi-miktarı ile ilişkisini araştırmaktır. Bu çalışmayla, şizofrenide hastalık süreci ve antipsikotik ilaç kullanımının beyindeki yapısal değişikliklere etkisi konusundaki tartışmaya katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

3. Şizofreni

Şizofreni, sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığlaşma, sosyal içe

çekilme, konuşma miktarında azalma ve düşünce içeriğinde fakirleşme gibi negatif belirtiler; dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden; duygu, düşünce, algılama ve davranışı etkileyen; farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen çok etkenli bir hastalıktır.²¹

Klinik uygulamada günümüzde yaygın biçimde kullanılan DSM sınıflama sistemlerinde şizofreni için önerilen tanı ölçütleri Çizelge 1’de gösterilmiştir.

Çizelge 1. Şizofreni tanı ölçütleri (DSM IV'e göre)

DSM-IV
<p>A- Ayırtedici 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:</p> <ol style="list-style-type: none">1) sanrılar2) varsanılar3) dağınık konuşma (örneğin çağrışımlarda dağınıklık ya da tutarsızlık)4) ileri derecede dağınık ya da donakalım davranışı5) yoksunluk belirtileri, yani duygulanımda küntleşme, düşünce fakirleşmesi, istenç bozulması <p>Not: Sanrılar tuhaf ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.</p>
<p>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).</p>
<p>C- Süre: Bu bozukluğun süregiden 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; öncü ya da kalıntı belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, öncü ya da kalıntı dönemlerde, sadece yoksunluk belirtileriyle ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.</p>
<p>D- Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda Major Depresif, Manik ya da Karma Dönemler ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve kalıntı dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.</p>
<p>E- Madde kullanımının ve 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.</p>
<p>F- Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.</p>

Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı ABD’ de %1 iken, Ulusal Ruh Sağlığı Kurumunun (NIHM) desteklediği Epidemiyolojik Alan Tarama (ECA) çalışmasında, yaşam boyu

yaygınlığının %0,6-1,9 olduğu bildirilmiştir.²² Şizofreni hastalığının eskiden her iki cinsiyette eşit yaygınlıkta olduğu düşünülürken son yıllarda erkeklerde daha sık görüldüğü, erkek/kadın oranının farklı çalışmalarda 0,9 ile 2,4 (ortanca 1,4) olduğu bildirilmektedir.²³

Hastalığın başlama yaşı ve gidişi her iki cinsiyette farklılık göstermektedir. Hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde 10-25 yaş iken kadınlarda 25-35 yaşır ve kadın hastalarda hastalığın gidişatı genel olarak erkeklerden daha iyidir.²² Şizofreni her toplumda ve her türlü sosyo-ekonomik ortamda görülmekle birlikte sosyo-ekonomik düzeyin düşük olduğu toplumlarda daha sık görüldüğünü destekleyen bulgular vardır. Şizofreni, gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere nazaran daha kötü gidiş özellikleri göstermektedir ve gelişmiş ülkelerde kent merkezlerinde kırsal kesime göre şizofreni riski 2-4 kat daha fazladır.²³

Şizofreni, beynin bir gelişim bozukluğu olarak kabul edilmekle birlikte, bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanması diğer etkenlerin de varlığıyla olmaktadır.²³ Hastalığın nörobiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik, nörogörüntüleme, nöropatoloji, nörokimya çalışmalarından elde edilen bulgular hastalığın oluş nedenleri ve patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır.²⁴

2.1.Şizofreni Hastalarında Nöroanatomik Değişiklikler ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Şizofrenide yapısal beyin değişikliği ile ilgili yapılan birçok çalışma var ve bu çalışmalarda genel olarak; beyinde şizofreni ile ilişkili yapısal anormallikler nelerdir, bu yapısal anormallikler hastalığın hangi döneminde saptanabilmektedir, bu yapısal anormallikler ilerleyici midir, ilerleyici ise ne kadar sürmektedir ve yapısal beyin anormallikleri hastalığın kendisi ile mi ilişkilidir, yoksa tedavi yöntemleri gibi hastalık dışı nedenlerden mi kaynaklanmaktadır sorularına yanıt aranmaktadır.²⁵ Bu alanda yapılan ilk görüntüleme çalışmaları şizofreninin bir beyin hastalığı olduğunun gösterilmesine yönelikti. BT ile yapılan bu çalışmalarda sulkuslarda ve karıncıklarda genişleme gibi beyinde yaygın fakat özgül olmayan anormalliklerin bulunduğunu gösteren veriler toplanmıştı. Daha sonra MRG ile yapılan incelemelere dayanarak özgül belirtilerin beyindeki özgül bozukluklarla ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar ağırlık kazandı.²³ Bu çalışmalarda hacim ölçümünde çoğunlukla VTG ya da ROI kullanılmıştır. VTG yöntemi, beynin anatomik yapısındaki farklılıkları ortaya çıkararak grup karşılaştırmalarını istatistiksel olarak yapmaya izin veren ve bu farklılıkları stereotaksik bir harita üzerinde gösteren bir yöntemdir. Bu teknik, görüntülerdeki yoğunluk farklarını dikkate alarak görüntüleri farklı doku tiplerine ayırmaya dayanır. Her ne kadar elle çizim yöntemi olan ROI yöntemi altın standart olarak kabul görse de VTG yönteminin tam otomatik, nesnel, hızlı olması ve ön hipotez gerektirmemesi nedeniyle ROI'ye göre avantajları vardır. ROI ve VTG ölçümlerinde tutarlılık izlenmektedir.²⁶

Şizofreni hastalarının sağlıklı grupla kıyaslandığı beyin MRG çalışmalarının çoğunda hasta grubunda belirgin anormalliklerin olduğu, bu anormalliklerin bir kısmının hastalığın başlangıç döneminde de olduğu gösterilmiştir²⁷⁻²⁹ ancak bu anormalliklerin süreğen olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.³⁰⁻³² Beyindeki yapısal anormalliklerin zamanla değişimi hakkındaki bilgi şizofreninin nörodejeneratif ya da nörogelişimsel hastalık olduğunu belirlemede oldukça önemlidir.³³

Nörogelişimsel varsayım, hastalığın beyin gelişimindeki bozukluktan kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu varsayıma göre genetik ve erken gelişimsel etkenlerin biraraya gelmesiyle nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Bu etkilenme, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu aşamalarında olabilir²¹. Özellikle gelişmekte olan beyinde bağlantıların tamamlanmasından önce özgül olarak ventral hipokampüste bir eksitotoksitenin oluşması durumunda, prefrontal kabuğun gelişimi etkilenerek nöronlar arası bağlantılar hatalı gelişmektedir. Nörondaki bu değişiklikler ilerleyen dönemlerde şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açıyor olabilir.³⁴ Beyin gelişiminin erken dönemlerinde oluşan aquadukt darlığı, araknoid ve septal kistler, korpus kallosum agenезisi gibi yapısal bozukluklar şizofrenide sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmesi ve şizofrenili hastalarda minör fiziksel anormalliklerin bildirilmiş olması sinirgelişimsel süreçte bozukluk olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ölüm ardı çalışmalarda, kortikal hücre dizilimi ve dağılımıyla bildirilmiş olan anormallikler sadece beyin gelişiminin erken döneminde oluşmaktadır.²¹ Bununla birlikte şizofrenili hastaların beyininde gliosis reaksiyonunun oluşmuyor olması da sinirgelişimsel varsayımı destekleyen bulgulardandır.³⁵ Birkaç çalışmada psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce beyin hacminde farklılıklar olduğu gösterilmiştir.^{33,36}

Sinirsel yozlaşma varsayımına göre, hastalığın oluşumunda, süreğen ve ilerleyici yıkım rol oynamaktadır. Anormal apoptoz, kritik nöronların sonradan kaybı, prenatal dönemde anoksi, toksin, enfeksiyon, kötü beslenme gibi etkenlere maruz kalma, eksitotoksit gibi nöron kaybına yol açan durumların sinirsel yozlaşma varsayımında olası etkenler olduğu düşünülmüştür.

Hastalık başlangıcı sonrasında klinik kötüleşmenin olması, negatif belirtilerin süreğen hastalarda daha belirgin olması tedavi almamış hastalarda bilişsel kaybın fazla olması, beyin hacmindeki azalmanın ve ventriküllerdeki genişlemenin ilerleyici olduğunun gösterilmesi psikotik ataklar sonrası iyileşme sürelerinin her defasında daha uzun olması, tekrarlayan ataklar sonrası antipsikotik tedavi etkinliğinin azalması sinir yozlaşması varsayımını destekleyen bulgulardır.^{31,34,37}

Karma varsayım; yaşamın erken evresinde tamamlanan, hastalık başlayana dek be-
lirti göstermeyen, hastanın giderek kötüleşmesine yol açan, bununla birlikte beyinde gliozis
reaksiyonu oluşturmayan bir klinik tablonun, yalnız sinirgelişimsel ya da sinirsel yozlaşma
varsayımıyla açıklanması zor görünmektedir. Bu nedenle şizofreninin sinirgelişimsel bir bo-
zukluğun üzerine eklenen sinirsel yozlaşma bozukluğu olabileceği belirtilmektedir.²¹
Süreğen şizofreni hastalarının sağlıklı grupla karşılaştırıldığı kesitsel beyin hacim çalışma-
larının önemli bir kısmında özellikle çift taraflı hipokampus ve parahipokampus hacminde
azalmayla birlikte toplam beyin hacminde azalma olduğu, tüm ventriküllerin hacminde artış
olduğu belirtilmiştir.^{5,38,39} Süreğen şizofreni hastalarında beyin hacim ölçümünün VTG ile
yapıldığı çalışmaların değerlendirildiği bir başka bir çalışmada ise; kontrol grubu ile karşı-
laştırıldığında şizofreni hastalarında temporal yumru, sol frontal yumru, sol-sağ insula, tala-
mus, sol posterior cingulat kıvrım ve anterior singulatta gri madde hacminin daha az olduğu
gösterilmiştir.³² Süreğen şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmaların en önemli kısıtlılığı bu
hastaların uzun süredir farklı tipte ve farklı dozda antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilmiş ol-
malarındır. Hangi beyin değişikliklerinin hastalığın kendisine ve kullanılan tedavideki antip-
sikotik tipine-dozuna özgül olduğunu söylemek zordur.⁴⁰ Bu nedenle ilk atak ya da hastalı-
ğın başlangıç döneminde olan şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalar, izlem sonrası hasta-
lık özelliklerinin ve antipsikotik ilaç kullanımı gibi hastalık dışı etmenlerin beyindeki yapısal
değişiklik ile ilişkisini araştıran çalışmalar önemlidir.

İlk atak şizofreni hastalarının sağlıklı grupla karşılaştırıldığı kesitsel beyin hacim ça-
lışmalarının çoğunda özellikle prefrontal ve temporal yumruda olmak üzere tüm beyin ve
gri madde hacminde azalma, yan ventriküllerde genişleme olduğu belirtilmiştir.^{5,38,41} Hasta-
lık süresinin ve antipsikotik ilaç maruziyetinin etkisini en aza indirmek amacıyla hasta grubu
hastalık süresi beş yıldan az olan hastalardan oluşan kesitsel bir çalışmada ise, hastalar(n:45)
ile yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri bakımından eşleştirilmiş sağlıklı grup (n:45) karşılaştırıl-
dığında hasta grubu ile sağlıklı grup arasında tüm beyin hacmi ve bölgesel beyin hacimleri
arasında anlamlı fark bulunmamıştır.⁴² İlk atak şizofreni hastalarında beyin hacim ölçümü-
nün VTG ile yapıldığı çalışmaların değerlendirildiği geniş bir metaanalizde; kontrol grubu
ile karşılaştırıldığında anterior cingulate sağ insulada gri madde hacminde belirgin azalma
olmakla birlikte gri madde bozukluklarının daha çok sol lateral prefrontal yumru, bilateral
postsantral girus, sol temporal yumru, sol insula, sağ beyincik ve sağ kaudat çekirdek ile
ilişkili olduğu gösterilmiştir.³²

İlk atak ve süreğen şizofreni hastalarının beyin hacimlerinin karşılaştırıldığı kesitsel
çalışmaların kullanıldığı kapsamlı bir çalışmada; talamus, sol uncus/ amigdala bölgesi, çift

tarafli insula ve anterior singulatin her iki grupta da benzer biçimde etkilendiği, ancak ilk atak hasta grubunda görülen çift tarafli kaudatin baş kısmındaki hacim azalmasinin süreğen grupta olmadığı, süreğen hasta grubunda ise yaygın kortikal gri madde hacminde azalmanın daha fazla olduğu belirtilmiştir.²⁹ Bir başka çalışmada ise her iki grupta fronto-temporal bölgedeki gri maddede hacim azalmasinin benzer olduğu, ancak süreğen hasta grubunda ilk atak grubuna göre sol dorsolateral prefrontal kabukta ve talamusta gri madde hacminin daha düşük olduğu belirtilmiştir.³²

Süreğen şizofreni hastalarında izlem sonrası beyin hacmindeki değişikliğin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda zamanla toplam beyin ve gri madde hacmi, frontal yumru gri madde hacmi ile frontal, temporal ve paryetal yumru beyaz madde hacminde anlamlı azalma olduğu, yan ventrikül hacminde anlamlı artış olduğu, ancak medial temporal yumru alt bölgeleri olan amigdala, çift tarafli hipokampus ve amigdala-hipokampus kompleksinde ilerleyici hacim değişikliği olmadığı bulunmuştur.³⁰ Ortalama 2 yıllık izlem sonrası ilk epizot şizofreni hastaları (n:30) ile süreğen şizofreni hastalarının (n:12) beyin hacim değişikliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada tüm beyindeki hacim azalma oranının her iki grupta benzer olduğu belirtilmiştir.⁴³

Antipsikotik ilaç kullanımının şizofreni hastalarında beyin hacmi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir izlem çalışmasında; ilerleyici beyin hacim değişiklikleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan hastalık süresi, hastalığın ciddiyeti ve madde kullanımı dışlandığında, APİ kullanımının tüm beyin, yumrudaki gri madde ve putamen hacmi üzerinde anlamlı etkisinin olduğu, kullanılan antipsikotik ilaç dozu miktarı arttıkça gri madde ve beyaz madde hacminde daha fazla azalma, putamen ve BOS hacminde ise daha fazla artma olduğu, ilaç tipinin etkisine bakıldığında tipik, klozapin dışı atipik, klozapin olarak 3 gruba ayrılan antipsikotik ilaçlardan üç tipinde gri madde hacminde azalma ile ilişkili olduğu ancak tipik ve klozapin dışı atipiklerin parietal yumru beyaz madde ile putamen hacmi üzerinde etkisinin farklı olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Bir başka izlem çalışmasında yüksek doz olanzapin kullanımıyla zamanla gri madde hacmindeki azalmanın daha az olduğu belirtilirken¹⁸, 33 (K:14, E:19) şizofreni hastanın 9 yıl takip edilmesiyle yapılan başka bir izlem çalışmasında, hasta grubunda özellikle temporal yumru ve periventriküler alanda olmak üzere toplam beyin hacminde anlamlı bir azalma olduğu, birikimli antipsikotik ilaç maruziyetinin (p:0.003), atipik antipsikotik ilaç (AAPI) kullanımının (p:0.001), tipik antipsikotik ilaç (TAPI) kullanımının (p:0.092) bu azalmada öngörücü olduğu, 100mg klorpromazin (gün/doz) in altında antipsikotik ilaç kullanan hastalardaki(n:5) beyin hacim değişikliğinde kontrol grubuna göre

farklılık saptanmadığı bildirilmiştir.⁴⁵

Sonuç olarak; şizofreni hastalarında beyin yapısı anormallikleri ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma olmasına karşın özellikle beyin gri madde alt bölgelerinde değişiklikler ile ilgili sonuçlardaki tutarsızlıklar devam etmektedir. Çalışmaların birçoğunda varılabilecek ortak nokta, şizofreni hastalarında hastalığın başlangıcından itibaren anormalliklerin olduğu ve hastalık ilerledikçe beyin hacmindeki anormalliklerin devam ettiği'dir. Hastalık sonrası beyin yapısındaki değişiklikler ile ilgili etkenleri araştıran birçok çalışma olmasına karşın soru işaretleri devam etmektedir. Bu çalışmayla antipsikotik ilaçların, en az 12 ay süreyle izlenen ve tedavilerini düzenli sürdüren şizofreni hastalarının beyin hacmi üzerindeki etkisi araştırılarak soru işaretlerinin giderilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde şizofreni tanısıyla takip edilen hasta grubu ile yapıldı. Ön görüşmeleri yapılan ve çalışma hakkında bilgi verilen hastalar içerisinde bilgilendirilmiş onam formunu imzalayanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 52 hasta alındı ve hastalar 12-24 ay (ort:14,7) takip edildi, takibin başlangıcı ve bitiminde çekilen beyin MR görüntüleri karşılaştırıldı.

3.1.1. Kabul Ölçütleri

- 1) DSM-4 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almak,
- 2) Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- 3) 18-70 yaş arasında olmak.

3.1.2. Dışlama ölçütleri

- 1) DSM-4 'e göre son 6 aydır Alkol ve Madde bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılamak (kafein ve nikotin bağımlılığı hariç),
- 2) MRG çalışması yapılmasına engel oluşturacak tıbbi bir engel (pace-maker, eklem protezi vb.) ya da ruhsal bir bozukluğu (klostrofobi) olmak,
- 3) Beş dakikadan uzun süren bilinç kaybına neden olan kafa travması geçirmek veya nörolojik herhangi bir hastalığı olmak,
- 4) Gebe olmak, gebe kalabilecek yaşta kadın olmak ve doğum kontrol yöntemi kullanmamak,
- 5) Zeka geriliği olması.

3.2. Uygulama

3.2.1. Psikiyatrik Görüşme

Hastalara ilk görüşmede sosyo-demografik özelliklerini değerlendiren anket formu ile DSM IV'e göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-1), Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PNBÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGDÖ), Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGİ) uygulandı. İlk görüşme sonrasında beyin MR' ı çekilen hastalarla ikinci MR çekimine kadar aynı doktor tarafından düzenli (aylık, iki aylık ya da gereksinim duyulduğunda) kontrol görüşmeleri yapıldı. Kontrol görüşmelerinde klinik görüşme formu PNBÖ, İGDÖ, KGİ ölçekleri uygulandı. Hastaların takip süresince kullandığı antipsikotik ilaçları ailelerinin de yardımı ile düzenli olarak almaları sağlanarak ilaç kaydı düzenli olarak kaydedildi. Kullanılan API'lerin klorpromazin eşdeğer dozları miligram (mg) cinsinden hesaplanarak doz-yıl birimine dönüştürüldü⁴⁵.

3.2.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.2.1. Sosyo-Demografik Anket Formu

Hastaların hastalıkları ile ilgili bilgilerini ve sosyo-demografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla hazırlanan bu form; yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, hastalık tipi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk tedaviye kadar geçen süre, hastanede yatış sayısı ve süresi, psikotik atak sayısı, ailede psikotik bozukluk öyküsü, özkıyım girişimi, EKT uygulaması bilgilerinden oluşmaktadır. Veriler hastane kayıtları, hasta ve hasta yakınlarının

verdiği bilgilere başvurularak tamamlandı.

3.2.2.2. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (DYKG-I):

First ve arkadaşları tarafından tanısız değerlendirilmenin standardize edilmesi, tanının güvenilirliğinin ve geçerliğinin artırılması, belirtilerin sistematik bir şekilde araştırılması için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bu form yarı yapılandırılmış tanısız görüşme çizelgesi olup DSM-IV tanımlarını içerir.⁴⁶

3.2.2.3. Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PNBÖ):

Kay ve ark.⁴⁷ tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. PNBÖ 7'si pozitif belirti alt ölçeğine, 7'si negatif belirti alt ölçeğine ve 16'sı genel psikopatoloji altölçeğine ait olmak üzere toplam 30 psikiyatrik belirtiden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark.⁴⁸ tarafından yapılmıştır.

3.2.2.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ):

Hastanın ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan, hastanın klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. Hastayla görüşmeyi yapan klinisyen hastanın genel uyum düzeyini 0-100 arasında değişen bir ölçek puanı üzerinden değerlendirir. Puan arttıkça işlevselliğin daha iyi olduğunu ve puan düştükçe işlevselliğin kötüleştiğini gösterir.⁴⁹

3.2.2.5. Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGIÖ-Ş):

Klinik genel izlenim ölçeği ruhsal hastalıkların genel değerlendirmesi için kullanılan bir ölçek olup hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 bölümden oluşur.⁵⁰ Görüşmecisi hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak her bir alanı 1 (saptanmadı) ve 7 (en ağır hastalar) arasında puanlamaktadır. Yüksek puan klinik belirtilerin şiddetli olduğunu gösterir. Bu çalışmada ölçeğin yalnızca şiddet bölümü kullanıldı.

3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

3.2.3.1. MRG Çekim Protokolü

Çekimler 3T Philips MRG ünitesinde, hasta supin pozisyonda yatarken 8 kanallı kafa sargısı ile gerçekleştirildi. (Philips Achievea Intera Release Eindhoven, Netherlands, Philips Medical Systems Achievea 1 2008-07-18 Release, Software 22)

Konvansiyonel MRG: Hastalara ilk görüşme ve en az bir yıllık izlem sonrasında olmak üzere iki kez kranial MRG tetkiki yapıldı ve aksiyal T1AG, sagittal T2AG, dual PD sekansları alındı.

Volümetrik Görüntüleme: Sagittal planda elde edilen 3 Boyutlu Fast Field Echo T1 Ağırlıklı Görüntü (3D FFE T1AG) sekansı alındı. Kullanılan MRG parametreleri Çizelge 2’de gösterildi.

Çizelge 2. 3 Boyutlu Fast Field Echo sagittal T1 ağırlıklı inceleme

Tarama modu	3D
Teknik	FFE
Görüntü kontrastı	T1
Hızlı görüntüleme modu	TFE
TFE faktörü	232
TE	2.3 ms
TR	5.1ms
Flip angle	8°
Yağ baskılama	Yok
ACQ voksel MPS (mm)	0.99 / 1.01 / 1.00
REC voksel MPS (mm)	0.85 / 0.85 / 1.00
TFE shots	46
TFE duration shot / acq (ms)	1227.0 / 1192.1
PNS/Level	%49 / Normal
FOV (FH/AP/RL) (mm)	220 / 227 / 160
Voksel size (FH/AP/RL) (mm)	1 / 1 / 1
Matrix	432x166
SENSE (P reduction – AP/ P os factor/ Sreduction – RL)	(+) / 1 / 1 / 2
Kesit	65
Kesit Kalınlığı	1 mm
Kesit oryantasyonu	Sagittal

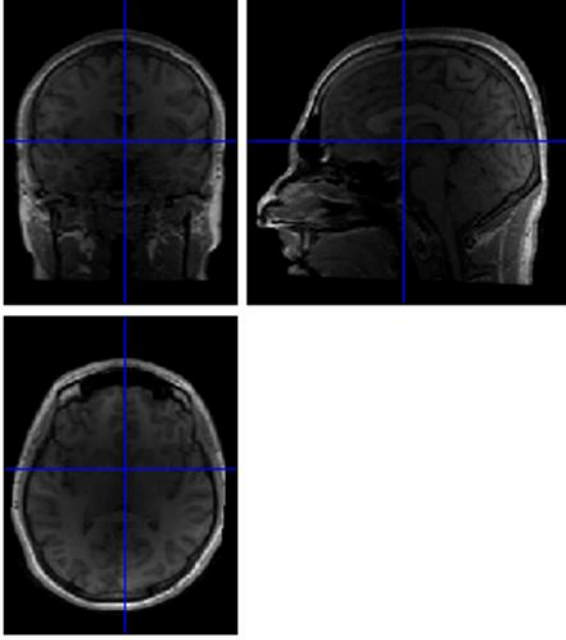
3.2.3.2. Görüntülerin İşlenmesi

Voksel tabanlı analiz yapabilmek için bilgisayara MATLAB ve SPM (İstatistiksel Parametrik Haritalama) programları yüklendi. İlk çekimler T₀ grubu, en az bir yıllık izlem sonrası alınan ikinci çekimler T₁ grubu olarak adlandırıldı. 3D FFE T1 ağırlıklı görüntüler olguların isimlerinden bağımsız olarak kodlandıktan sonra SPM versiyon 12 ile DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) formatından NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına çevrildi.⁵¹

Her olgunun NiftI formatı ile oluşturulan sagittal plandaki görüntüleri üzerinde ön komissür (orta hat boyunca iki yarımküreyi bağlayan sinir lifi demeti) başlangıç alınarak koordinat merkezi kabul edildi. Tüm olguların x, y, z eksenlerindeki sağ-sol ve ön-arka doğrultuları ön komissür üzerinde sıfırlanmış koordinat sistemine göre düzeltildi. Doğrultu ve

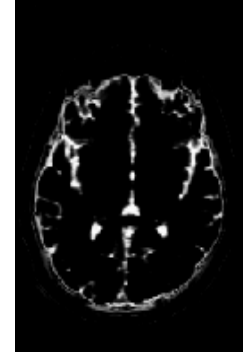
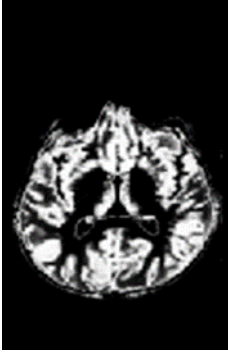
simetri ayarları yapılan veriler x, y ve z eksenleri üzerinde bu koordinat değerlerinde sıfırlandı (Çizim 1).

Çizim 1. Görüntülerin ön komissür başlangıç alınarak x, y ve z koordinatlarına göre ayarlanması



Oryantasyon ve koordinat ayarları yapılmış veriler segmentasyon sekmesi kullanılarak SPM programına aktarıldı. Bu verilerden, beyin görüntüleri üzerinde, gri madde (GM), beyaz madde (BM) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) hacimleri saptandı (Çizim 2).

Çizim 2. Segmentasyon aşamasında oluşan gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı görüntüleri



GM: Gri madde,

BM: Beyaz madde

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Görüntüler SPM 12, bölütleme (segmentation) işlevi ile ayrıştırıldıktan sonra, SPM 12 DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra) kullanılarak yeni taslaklar üretildi. DARTEL formatında oluşturulup, şekilsel düzeltmeleri yapılmış ve modüle edilmiş görüntüler MNI (Montreal Neurological Institute) alanına uyarlandı.

Bu taslaklar ile eldeki görüntüler yeniden karşılaştırıldı ve bu işlem sonrasında elde edilen görüntüler düzleştirildi (smoothing). Düzleştirme, görüntülerin izotropik bir Gauss kernel değeri ile filtrelenmesi işlemidir. Normalleştirilmiş görüntüler, üzerinde istatistiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla Full Width at Half Maximum (yarı yükseklikteki maksimum genişlik) 8 mm kernel değeriyle düzleştirildi.

3.3. Araştırmanın etik boyutu

Araştırmanın etik izni Kocaeli Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesinin, Araştırma etik kurulundan alınmıştır. (KOÜ KAEK 2014/207) Ayrıca araştırmanın amacı katılımcılara açıklanarak, Helsinki Bildirgesine göre hazırlanmış onam formları dağıtılmış, yazılı ve sözlü onamı alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (25.th-75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan sayısal değişkenler için Bağımlı Örneklem t Testi (Paired Sample Test) ile normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler için Wilcoxon t Testi (Wilcoxon Signed Rank Test) ile belirlendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

VTG’de görüntülerin analizinde SPM12’ de genel lineer model (GLM) kullanıldı; gri madde karşılaştırmalarında farklılıklar her bir alan için voksel sayısı olarak verildi. Yanlış negatif sonuçları önlemek için VTG’de p değerinin 0,005’in altında ve küme oluşturan alanların 50 voksel üstünde olması koşulu arandı.

Hastaların iki çekim arasında kullandığı ilaç tipi dikkate alınmadan iki çekimin karşılaştırıldığı analizde SPM programında paired tekrarlı ölçüm t testi uygulandı. Kullanılan API tipi kovaryant seçilerek çekimler arası değişim tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile analiz edildi.



5. BULGULAR

Çalışmaya DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanılı 52 hasta katıldı. Çalışmamıza katılan hastalardan 19'u kadın, 33'ü erkek idi. Hastaların nüfus özelliklerine ait veriler Çizelge 3'de gösterildi.

Çizelge 3: Hastaların (n=52) nüfus özellikleri

		Ort±ss	Aralık
Yaş (yıl)		36,5±11,02	18-67
Başarıyla tamamladığı yıl		11,0±3,68	0-16
		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	19	36,5
	Erkek	33	63,5
Yaşam biçimi	Ailesiyle	50	96,2
	Arkadaş/akraba yanında	1	1,9
	Yalnız	1	1,9
Medeni hali	Bekar	34	65,4
	Evli	15	28,8
	Boşanmış, dul, ayrı yaşıyor	3	5,8
Meslek	İşsiz	28	53,8
	İşçi	12	23,1
	Memur	3	5,8
	Ev hanımı	9	17,3

Hastalara ait klinik özellikler Çizelge 4’de gösterildi.

Çizelge 4: Hasta klinik özellikleri (n=52)

	Ortalama±SS	Aralık	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	24 ± 9,132	15-56	
Hastalık süresi (yıl)	11 ± 8,31	2-41	
İlk tedaviye kadar geçen süre (ay)	12 ± 70,71	1-396	
Hastaneye yatış sayısı	2 ± 2,363	0 – 13	
Hastane yatış gün sayısı	60 ± 60,66	0-296	
İki çekim arasındaki kullanılan toplam API dozu mg /gün (n:52)*	300 ±452,7	40-3166	
İki çekim arasında sadece tipik kullananların toplam antipsikotik doz mg /gün (n:6)*	230,7±410,5	128,5- 1187,5	
İki çekim arasında sadece atipik kullananların toplam antipsikotik doz mg /gün(n:26)*	260,7±203,2	40 -800	
İki çekim arasında karma kullananların antipsikotik doz mg /gün(n:20)*	417,5±643,3	76,9-3166,6	
MR çekimleri arası geçen süre (ay)	14.7±3,1	12-24	
	Sayı	Yüzde	
Ailede psikotik bozukluk öyküsü**	Yok	47	90,4
EKT tedavisi	Yok	47	90,4
Kullanılan ilaç tipi	Tipik	6	11,5
	Atipik	26	50,0
	Karma	20	38,5

*1 doz-yıl;1 yılda alınan günlük 100 mg klorpromazin dozuna eşittir.

** 1. Dereceden akrabalarında psikotik bozukluk (şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk).

Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 24 ve hastalık süresi ortalaması 11 yıl, ilk tedaviye kadar geçen süre ortalama 12 ay olarak saptandı. Ortalama hastanede yatış sayısı 2 iken hastanede toplam yatış süresi 60 gün bulundu. İlk MR çekimi ve ikinci MR çekimi arasındaki süre ortalama 14 ay idi. Hastaların çekimler arası süre boyunca psikoz giderici etkin dozda kullandığı toplam antipsikotik dozu klorpromazin eşdeğer dozları hesaplanarak (1 doz-yıl;1 yılda alınan günlük 100 mg klorpromazin dozuna eşittir) birimine çevrildi⁵². İki çekim arası toplam API kullanımı (doz-gün) ortalaması 300 mg hesaplandı. İki çekim arası sadece tipik antipsikotik ilaç(TAPI) kullanan hasta sayısı 6 (doz-gün ortalaması 230 mg); sadece atipik antipsikotik ilaç (AAPİ) kullanan hasta sayısı 26 (doz-gün ortalaması 260 mg), her iki tip antipsikotik ilaç kullanan hasta sayısı 20 (doz-gün ortalaması 417 mg) olarak hesaplandı.

Hastaların ilk ve son çekim esnasında klinik durumu belirleyen PNBÖ, KGİ, İGDÖ ölçek puanlarının ortalamaları ve ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki ortalamaların anlamlılığını Çizelge 5’de gösterildi.

Çizelge 5: Hastaların klinik şiddetini gösteren 1. ve 2. MR çekimleri sırasında yapılan ölçek ortalamaları

	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	t (df=51) ^a	p
PNBÖ Genel Toplam*	88,5 (20,02)	70,0 (20,11)	6,11	0,000
KGİ**	5 (0,75)	4 (0,81)	6,56	0,000
İGDÖ***	47,5 (11,13)	62,5 (10,86)	8,52	0,000

^aBağımlı örneklem T testi (paired sample test)

*PNBÖ: pozitif ve negatif belirtiler ölçeği

**KGİ: klinik genel izlem ölçeği

*** İGDÖ: işlevselliğin genel değerlendirme ölçeği

İlk ve ikinci MR çekimindeki PNBÖ genel toplam, KGİ, İGDÖ değerlendirmelerindeki ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0,001).

Hastaların ilk MR bulguları ile nüfus özellikleri (yaş, eğitim) ve klinik durumları (hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk tedaviye kadar geçen süre, yatış sayısı ve günü, PNBÖ 1 genel toplam) arasındaki korelasyon Çizelge 6’da gösterildi.

Çizelge 6: Nüfus özellikleri ve klinik durumu ile ilk MR bulguları arasında korelasyon

	GMV1		WMV1	
	Korelasyon ^a	P	Korelasyon	P
Yaş	- 0,473	0,000	-0,160	0,258
Eğitim	0,290	0,037	0,321	0,020
Hastalığın başlangıç yaşı	0,281	0,044	-0,087	0,539
Hastalık süresi	-0,316	0,023	-0,115	0,417
İlk tedaviye kadar geçen süre	-0,172	0,221	-0,216	0,125
Yatış sayısı	-0,159	0,261	0,031	0,829
Yatış toplam gün	0,087	0,538	-0,020	0,890
PNBÖ 1	0,018	0,898	-0,051	0,720

^aPearson korelasyon testi

İlk MR çekim bulguları analizinde; hastaların yaşı, hastalığın süresi ile gri madde hacmi arasında negatif bir korelasyon varken, hastalığın başlangıç yaşı ve eğitim süresi ile pozitif korelasyon olduğu saptandı. İlk tedaviye kadar geçen süre, yatış sayısı, toplam yatış

günü ile gri madde hacmi arasında korelasyon saptanmadı. Beyaz madde hacminde ise sadece eğitim süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Hastalığın klinik şiddeti değerlendirilmede kullanılan PNBÖ ile gri madde ve beyaz madde hacmi arasında korelasyon saptanmadı.

İlk MR çekimi ile ikinci MR çekiminin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını Çizelge 7’de verilmiştir.

Çizelge 7: İlk MR çekimi ile 2. MR çekiminde hacim değişikliği

	Ortalama ss	Aralık	t (df)	p
Gri Madde Hacmi 1	656,4 ± 98,3	471,0-991,7		
Gri Madde Hacmi 2	645,2 ± 105,6	444,8-950,5	1,457 (51)	0,151
Beyaz Madde Hacmi 1	462,7±60,4	296,2-587,4		
Beyaz Madde Hacmi 2	463,7 ± 63,33	275,2- 654,5	0,250 (51)	0,803

Bağımlı örneklem T testi (paired sample test)

Ortalama 14 aylık bir sürede beyin hacim değişikliği analizinde %95 güvenle, 1. MR bulguları ile 2. MR bulguları ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı.

Nüfus özellikleri ve klinik durum ile ortalama beyin hacim değişikliği arasındaki ilişkinin incelendiği analizde sadece tipik antipsikotik ilaç kullanımı ile ortalama beyaz madde hacim değişikliği arasında pozitif bir ilişki saptandı. Nüfus özellikleri ve klinik durum ile ortalama gri madde hacim değişikliği arasında ilişkisi saptanmadı.

Nüfus özellikleri ve klinik durum ile ilk çekim ve 2. Çekim MR bulgularındaki beyin hacim değişikliği ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığına Çizelge 8’de gösterildi.

Çizelge 8: Nüfus özellikleri ve klinik durumu ile ortalama beyin hacim değişikliği

Ort±SS	p	Ort± SS	p
---------------	----------	----------------	----------

	GMV1	GMV2		WMV 1	WMV2	
CİNSİYET						
Erkek (n=33)	701,8±98,1	691,3±106,9	0,216 ^a	484,3±62,9	487,6±66,1	0,388 ^a
Kadın (n=19)	612,7±70,4	605,2±79,5	0,577 ^a	441,1±45,4	432,5±39,2	0,412
HASTANIN YAŞI						
18-25 (n=5)	843,7±93,8	852,8±81,6	0,567 ^a	484,7±40,5	490,7±38,6	0,196 ^a
26-40 (n=27)	665,8±85,2	662,6±85,2	0,709 ^a	475,3±64,6	470,6±64,3	0,325 ^a
41 (n=20)	630,3±75,0	607,8±77,0	0,120 ^a	455,4±58,5	457,4±67,2	0,839 ^a
EĞİTİM						
0-5 (n=15)	616,3±69,2	597,5±50,8	0,171 ^a	436,4±46,8	436,5±45,2	0,994 ^a
5-11 (n=25)	689,2±113,0	684,5±125,7	0,681 ^a	474,7±66,1	474,5±70,9	0,967 ^a
12 ve ↑ (n=12)	693,7±74,1	686,3±80,5	0,529 ^a	495,8±47,8	491,5±54,2	0,484 ^a
HASTALIĞIN BAŞLAMA YAŞI						
24 ve ↓ (n=27)	688,0±106,0	688,0±111,2	0,829 ^b	427,2±62,0	461,2±60,1	0,118 ^b
25 ve ↑ (n=25)	649,0±87,0	629,0±91,8	0,231 ^b	464,6±59,7	474,2±67,1	0,115 ^b
HASTALIK SÜRESİ						
5 ve ↓ (n=11)	750,7±139,3	751,7±135,8	0,790 ^b	474,8±47,1	466,9±63,9	0,534 ^b
6 ve ↑ (n=41)	647,4±71,8	635,1±81,5	0,328 ^b	474,6±56,4	465,5±65,5	0,923 ^b
KULLANILAN İLAÇ TİPİ						
Tipik (n=6)	606,9±63,0	588,1±49,2	0,329 ^a	451,6±47,2	435,6±45,4	0,014^a
Atipik (n=26)	685,7±113,5	678,9±118,0	0,536 ^a	472,3±59,7	474,3±61,2	0,788 ^a
Karma (n=20)	666,5±79,7	656,5±94,0	0,376 ^a	468,8 ±66,4	468,1±69,9	0,907 ^a

^aBağımlı örneklem T testi (paired sample test)

^bWilcoxon Signed Ranks Test

GMV1 (ilk MRG gri madde hacmi) GMV2 (ikinci MRG gri madde hacmi)

WMV 1 (ilk MRG beyaz madde hacmi) WMV 2 (ikinci MRG beyaz madde hacmi)

Hastaların 1. ve 2. MR çekimlerindeki gri madde istatistiksel parametrik haritalama analizi

Hastaların iki çekim arasında kullandığı ilaç tipi dikkate alınmadan iki çekim karşılaştırılarak gri madde hacminde değişiklik olup olmadığına SPM programında paired tekrarlı ölçüm t testi ile bakıldı ve zamanla gri maddedeki bazı bölgelerde azalma olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Sonuçlar Çizim 3’ te gösterildi.

Çizim 3: İki çekim arasındaki gri madde değişikliği

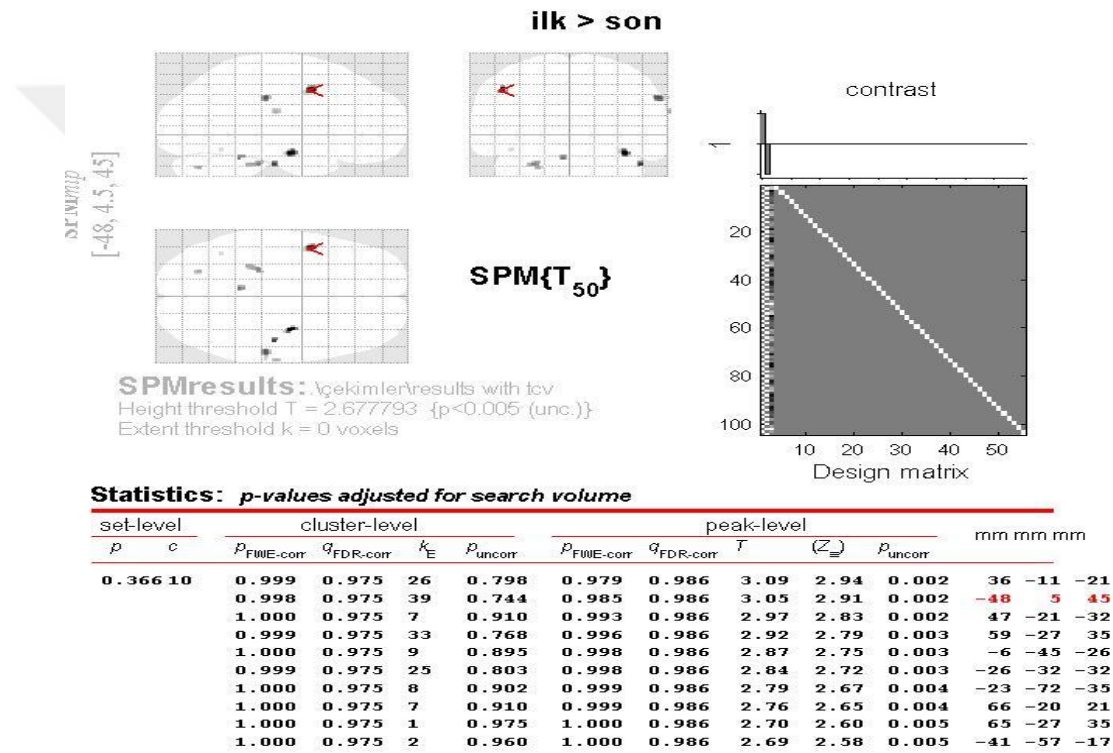


table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.68, p = 0.005 (1.000)
Extent threshold: k = 0 voxels
Expected voxels per cluster, <k> = 322.527
Expected number of clusters, <c> = 8.64
FWEp: 4.779, FDRp: Inf, FWEc: Inf, FDRc: Inf

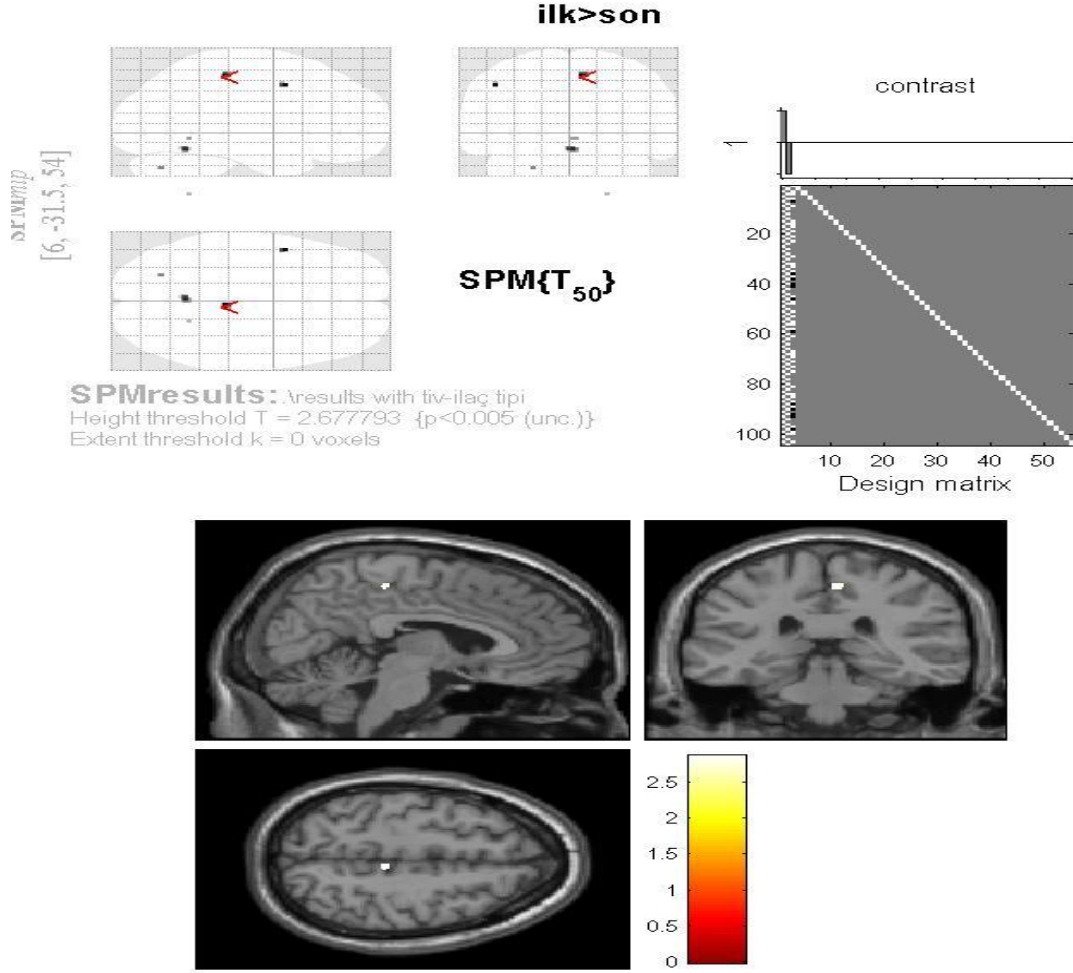
Degrees of freedom = [1.0, 50.0]
FWHM = 18.1 18.3 17.3 mm mm mm; 12.1 12.2 11.6 (voxels)
Volume: 706472 = 209325 voxels = 97.4 resels
Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1704.96 voxels)

T=SPM’de (istatistiksel parametrik haritalama) yapılan t test analizi, **x,y,z:** Talairach Atlası göre ilgili alanın koordinatlarıSunulan sonuçların anlamlı olabilmesi için p değeri 0,005’den küçük ve voksel değeri 50 ve üstündeki hacim farkları anlamlı kabul edildi.

Hastaların iki çekim arasında kullandığı ilaç tipi ile gri maddedeki hacim değişikliği

arasındaki ilişkiye, SPM programında ilaç tipi kovaryant seçilerek ANOVA ile bakıldı ve ilaç tipinin gri maddedeki değişiklik üzerine etkisinin olmadığı bulundu. Sonuçlar Çizim 4'te gösterildi.

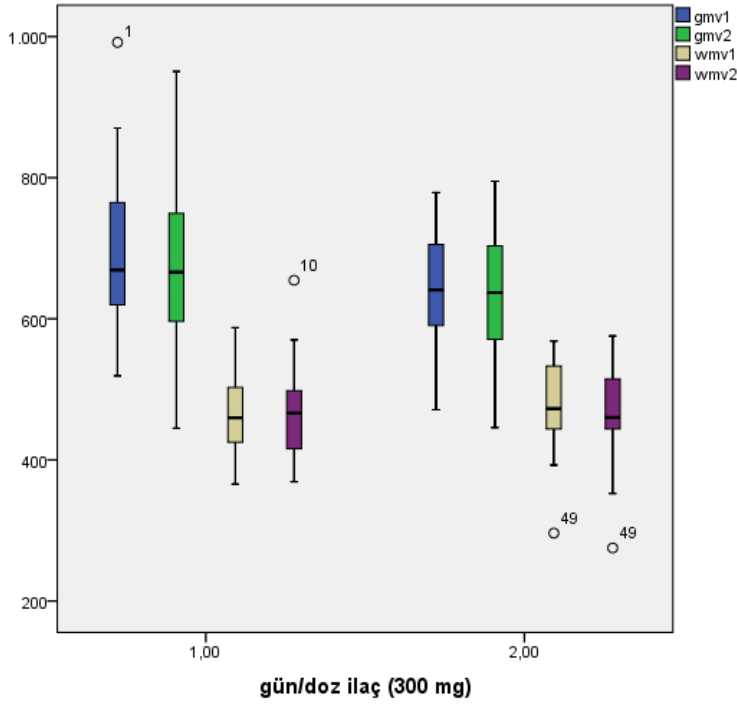
Çizim 4: APİ tipi ile beyin hacim değişikliği arasındaki ilişki



Hastaların kullandığı APİ tipi ve APİ dozu ile gri madde hacmi ortalaması değişimi Çizim 5

ve Çizim 6' da gösterildi.

Çizim 5: API dozuna göre GM ve BM de ortalama hacim değişikliği

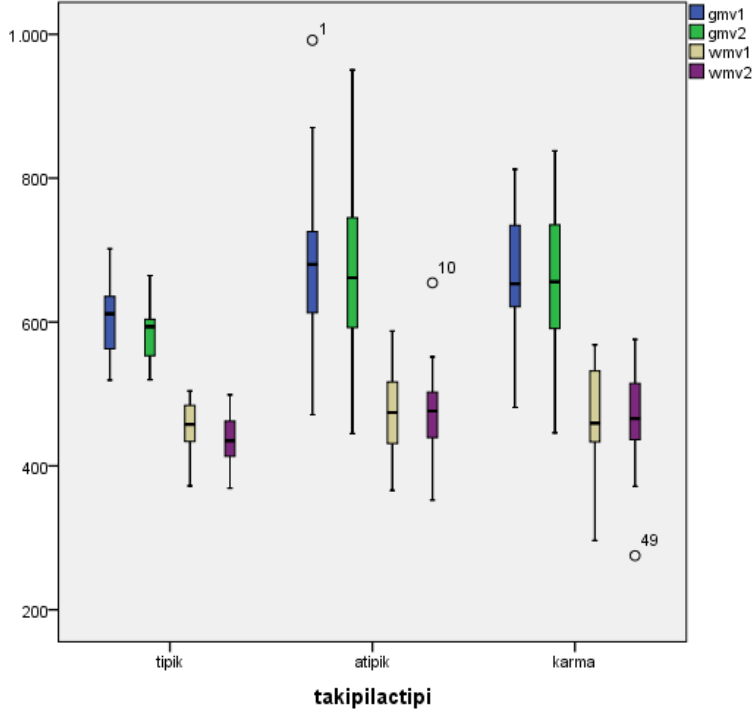


gmv1: İlk çekim gri madde hacmi, gmv2: ikinci çekim gri madde hacmi
wmv1: İlk çekim beyaz madde hacmi, wmv2: ikinci çekim beyaz madde hacmi

Tipik, atipik ve karma kullanan hastalarda GM ve BM değişikliğinin dozla ilişkisi

(1: 3 yıl/doz altı, 2: 3 yıl/doz üstü). Bir yıl boyunca Günlük 300mg klorpromazin 3 yıl/doza eşittir.

Çizim 6: İlaç tipi ile beyin hacim değişikliği arasındaki ilişki



gmv1: İlk çekim gri madde hacmi, gmv2: ikinci çekimde gri madde hacmi
 wmv1: İlk çekim beyaz madde hacmi, wmv2: ikinci çekim beyaz madde hacmi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; 52 şizofreni hasta, ortalama 15 ay düzenli takip edildi. Takibin başlangıcında ve sonunda çekilen beyin MR bulguları karşılaştırılarak beyindeki hacim değişiklikleri ve takip süresi boyunca kullanılan antipsikotik ilaç tipi ve dozunun bu değişikliklerle olan ilişkisi incelendi.

Hastaların 1/3'ü kadın, 2/3'ü erkek, büyük çoğunluğu (%65) bekar, yarısı işsiz ve eğitim düzeyi ortalaması 11 yıl idi. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 24, hastalık süresi ortalama 11 yıl idi. Hastaların %20 sinde hastalık süresi 5 yıl ve altında idi. Erkek sayısının fazlalığı genel yaygınlığı yansıtmıyor olmakla birlikte, hastalığın başlangıç yaşı, hastaların çoğunun işsiz olması ve evli olmaması şizofreni ile ilgili genel bilgilerle uyumludur. Hastalık süresinin ortalaması 11 yıl olan örneklemimiz çoğunluğu kronik hastalardan oluşmakta idi. Hastaların takip periyodunda kullandığı APİ tipi; %'50'sinde AAPİ (230mg/g), %12' sinde TAPİ(230mg/g), %38' inde KAPİ(417mg/g) idi. İlk MRG bulgularında; yaş, hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı ile gri madde arasında korelasyon bulundu. Bu bulgular birçok çalışmayla uyumludur^{53,54}Sağlıklı bireylerde eğitim süresinin hipokampüste büyümeye yol açtığı gösterilse de⁵⁵ şizofreni hastalarında eğitim süresinin beyinde ne gibi değişimlere yol açtığı henüz net değildir. Çalışmamızda eğitim süresi ile gri ve beyaz madde hacmi arasında pozitif korelasyon bulundu.

5.1. Beyin hacim değişiklikleri ve APİ kullanımı ile ilişkisi

Çalışmamızda takip başlangıcı ve sonunda elde edilen T1 ağırlıklı MRG görüntüleri VTG yöntemi ile karşılaştırıldı. Buna göre gri ve beyaz madde yoğunluğunda azalma saptandı ancak değişiklik istatistiksel anlamlılıkta değildi. İki çekim arasında kullanılan APİ dozu ve APİ tipinin gri madde ve beyaz madde yoğunluğundaki değişime etkisi incelendiğinde; APİ dozu, AAPİ kullanımı, KAPİ kullanımı ile değişim arasında ilişki saptanmaz iken sadece TAPİ kullanımı ile beyaz madde yoğunluğundaki değişim arasında negatif ilişki bulundu.

Şizofreni hastalarında beyindeki yapısal anormallikleri inceleyen izlem çalışmalarının çoğunda ilerleyici beyin değişikliklerinin olduğu^{7,9,29,32,56,57} bu değişimin yaygın olmadığı özellikle temporal yumru, paryetal yumru ve frontal yumru hacminde azalma olduğu çalışmalarda tutarlılıkla tekrar eden bölgelerdir.^{27,30,58} Ancak bu çalışmaların büyük kısmı ilk epizot ya da hastalık süresi bakımından homojen olmayan hasta gruplarıyla yapılmıştır. Kronik şizofreni hastalarında yapılan izlem çalışmalarında ilerleyici toplam beyin hacim değişikliği olup olmadığı ile ilgili sonuçlar farklılık göstermektedir. Kronik hastalarda kontrol grubuna

göre anlamlı tüm beyin hacim azalması olduğunu bildiren çalışmalar^{7,43} yanısıra kontrol grubundan farklı olmadığını belirten çalışmalarda vardır.¹⁷ Şizofreni hastalarındaki hacimdeki ilerleyici azalmanın özellikle hastalığın ilk 20 yılında olduğu ancak bu azalmanın hastalığın tüm aşamalarında aynı hızda olmadığı, özellikle hastalığın başlangıcında çok daha belirgin olduğu, hastalığın ilerleyen dönemlerinde beyindeki azalma hızının aynı yaştaki kontrol grubuyla benzer olduğu belirtilmiştir.¹⁸ İlk ataktaki 542 şizofreni ile yapılan prospektif çalışmada; başlangıçta, 2,5, 9, 12, 15 ve 18. yıllarda hastaların MRG bulguları değerlendirilerek beyin yapısındaki progresyon araştırılmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda zamanla gri-beyaz madde hacminde azalma, BOS'ta artış olduğu ve bu durum üzerinde yaşın ana etken olduğu, yaş etkeni ortadan kaldırıldığında hasta grubundaki değişikliğin daha fazla olduğu bulunmuştur. İlk ve ikinci çekimler arasında (2 yıl) beyin hacim değişikliği hasta grubunda daha fazla iken sonraki çekimlerde hasta ve kontrol grubundaki hacim değişikliği arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada hastalarda bir yılda ortalama beyin hacim değişikliğine bakılmış ve grup analizinde bireylerde frontal gri madde hacminde azalmanın %5-%47 arasında değiştiği bulunarak ilk yıllardaki azalma hızının da bireyler arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir.⁸ 43 yıllık başka bir izlem çalışmasında, şizofreni hastalarında beyin hacim değişikliğinin erken orta yaş grubunda daha belirgin olduğu, hastalardaki ortalama beyin hacim değişikliğinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu ancak bununla birlikte grup analizinde hasta grubunun %21 inde ortalama beyin hacim değişikliğinin kontrol grubundan daha az olduğu vurgulanmıştır.⁴⁵ Bu çalışmalar ışığında patolojik progresif beyin değişikliğinin hastalığın her aşamasında olmadığı, özellikle bir grup hastada beyin hacminde azalmanın daha fazla olduğu dolayısıyla bu grubun nöral düzeyde fenotipik olarak şizofreninin alt grubu⁸ olarak değerlendirilebileceği yorumu yapılabilir. Örneklem grubumuzun çoğunluğu kronik hastalardan oluşmaktaydı. İzlem sonrası anlamlı değişiklik görülmemesi kronik hastalarda zamanla beyin hacim değişikliği hızında azalma olduğu varsayımıyla doğrulanabilir. Ancak hastalığın başlangıcı olarak değerlendirilebilecek olan hasta grubunun verilerine (n:11) bakıldığında bu grupta anlamlı hacim değişikliği görülmedi. Hastalığın erken döneminde ilerleyici hızlı değişimin tüm hastalarda aynı hızda olmadığı, sadece bir altgrupta gözlemlendiği bilgisiyle hastalığın erken döneminde olan hastalarımızın bu gruptan olmadığı için anlamlı değişiklik olmadığı yorumu yapılabilir.

API'lerin beyin hacim değişikliğine etkisi ile ilgili çalışmalarda; API'lerin yapısal beyin değişikliği üzerinde etkisinin olmadığı⁵⁹, hacimde küçülmeye neden olduğu⁵⁶ ve hacimde artışa neden olduğu⁶⁰ gibi farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu durumlara API'lerin şizofreni

hastalığının etki mekanizmasıyla etkileşime geçerek beyin kabuğu hacim kaybını geciktirdiği, önlediği ya da tersine çevirdiği belirtilmiştir.⁶¹⁻⁶⁵ Bir yıllık izlem sonrasında ilk epizot şizofreni hastalarında kullanılan APİ dozu ile beyin gri madde hacminde azalma arasında ilişki bulunurken⁵⁶ hasta grubunun yarısından fazlası kronik hastalardan oluşan bir izlem çalışmasında APİ dozuyla beyin hacim değişikliği arasında ilişki bulunamamıştır.⁷ Bu durum önceki çalışmalarda yüksek birikimli APİ dozu ile hacim değişikliği arasındaki ilişkinin ilk epizot hastalarda varken¹⁷ kronik hastalarda olmadığını söyleyen çalışmalarla^{17,66} uyumludur. Şizofreni hastalarında zamanla beyin hacim değişikliklerini inceleyen 12 metaanalizle yapılan çalışmada sadece 3 metaanalizde kullanılan APİ dozu ve tipi arasında ilişki bulunmuştur.⁶⁷ 212 hastayla başlanan, ilk, 2, 5, 9 ve 12. aylarda MRGleri tekrarlanan izlem çalışmasında APİ dozu arttıkça beyaz madde, kaudat çekirdek, beyincik hacminde azalma; BOS ve putamen hacminde artma olduğu belirtilmiştir.

Şizofreni hastalarında beyin hacim değişikliğini araştıran geçmişte yapılan çalışmalarda putamende genişleme olduğu bulunmuştur ve sonraki çalışmalarda bunun APİ kullanımını ile ilişkili olabileceği, APİlerin tipik olarak bazal ganglionda büyümeye neden olduğu, bazal gangliondaki hacim artışı ile APİ kullanımı arasında nedensellik olabileceği belirtilmiştir. TAPİ ve AAPİ lerin farklı farmakolojik etkilerinden dolayı beyin yapısı üzerine de farklı etki edebilecekleri düşünülmüştür.⁶⁸ Kullanılan APİ tipi ile beyin hacim değişikliği arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar olmakla birlikte⁶⁷, TAPİ ile bazal gangliondaki hacim artışının daha fazla olduğunu ancak AAPİlerin de bazal ganglionda hacim artışına neden olduğunu belirten çalışmalar vardır.⁶⁷ Çalışmamızda AAPİ kullanımının beyin hacmi değişikliğine etkisi bulunmazken, TAPİ kullanımı ile beyaz madde hacminde azalma arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Şizofreni hastalarında beyin hacim değişikliği ve APİ ilişkisini araştırmaların çoğunda gri madde hacmi üzerinde yoğunlaşmıştır. TAPİ lerin beyaz madde hacminde azalmaya yol açtığı bulgusu literatüre katkı yapacak niteliktedir. Bununla birlikte çalışmada hastaların bilişsel performansını değerlendirecek ölçek kullanılmadı. TAPİ kullanan hasta grubunun bilişsel işlevleri daha bozuk olduğu için de beyaz madde hacminde azalma olmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofrenide beyin bölgelerinde değişiklik olduğunun belirlenmesi ve hastalık, hastalık süreci ve ilaç tedavileriyle nedensellik ilişkisi kurulması şizofreniyi anlamak ve yeni yaklaşımlar geliştirmek açısından oldukça önemlidir. Ancak hem hastalığa neden olan etmenler, hem klinik görünümler hem de tedavi yanıtı açısından oldukça heterojen bir hastalık olan şizofrenide beyindeki yapısal değişiklikleri kuramsal ve yöntemsel güçlüklerle beraber değerlendirmek gerekmektedir

Sonuç olarak kronik şizofreni hastalarında; zamanla beyin hacminde anlamlı değişiklik olmadığı ve birikimli APİ kullanımının hacim değişikliği üzerine etkisinin olmadığı, TAPİ-lerin AAPİlardan farklı olarak beyaz hacim üzerinde etkili olduğu söylenebilir. Hastalık süresince kullandığı toplam APİ doz ve tipinin dikkate alındığı daha homojen ve büyük örneklem sayısına sahip ilk atak şizofreni hastalarıyla kronik şizofreni hastalarının daha uzun süreli çalışma deseniyle karşılaştırıldığı yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması, ilaç tipi dağılımının gruplar arasında homojen dağılımda olmaması, izlem süresinin kısa olması, hastalık süresi aralığının hastalarda geniş olması, izlem öncesi kullanılan toplam antipsikotik ilaç dozunun hesaplanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

8. ÖZET

Amaç: Şizofreni hastalarında yapılan çok sayıda nörogörüntüleme çalışmaları vardır ancak APİ (antipsikotik ilaç) kullanımının ve kullanılan APİ tipinin yapısal beyin değişikliklerine olan etkisi ile ilgili sorular devam etmektedir. Çalışmamızın amacı zamanla beyin hacmi-beyin yapıları hacminde değişiklik olup olmadığını ve bunun kullanılan antipsikotik ilaç tipi-miktarı ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza DSM IV'e göre şizofrenili tanılı 52 hasta katıldı. Hastalar ortalama 14 ay takip edildi. Hastaların takip süresince kullandığı APİ doz ve tipi belirlendi ve klorpromazin eşdeğer dozları üzerinden doz-yıl birimine çevrildi. Olguların manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ortalama 14 ay süre ara ile iki kez çekildi. Voksel Tabanlı Morfometri (VTM)'de genel lineer model (GLM) kullanılarak toplam beyin hacmi karıştırıcı etken olarak analiz matriksinde yer aldı. GLM'de görüntülerin karşılaştırmasında paired t-testi, ilaç tipi ile gri madde hacim değişikliğini araştırmada ANOVA testi kullanıldı. SPSS22 kullanılarak hastaların nüfus ve klinik özellikleri ile beyin hacim bulguları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: VTM yöntemiyle yaptığımız çalışmada APİ dozu, AAPİ kullanımı, KAPİ kullanımı ile değişim arasında ilişki saptanmadı. TAPİ kullanımı ile beyaz madde yoğunluğundaki değişim arasında negatif ilişki bulundu. İlk MRG bulgularında yaş, hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı ile gri madde arasında negatif korelasyon, eğitim süresi ile gri ve beyaz madde arasında pozitif bağlantı bulundu.

Sonuç: Kronik şizofreni hastalarında, zamanla beyin hacminde anlamlı değişiklik olmadığı ve kümülatif APİ kullanımının hacim değişikliği üzerine etkisinin olmadığı, TAPİ'lerin AAPİ'lerden farklı olarak beyaz hacim üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), voksel tabanlı morfometri (VTM), gri madde (GM), APİ (Antipsikotik İlaç)

9. ABSTRACT

Aim: There are a number of neuroimaging studies conducted on patients with schizophrenia. However, questions related with APD (antipsychotic drug) use and the effects of the type of APD on structural brain change are still continuing. The purpose of this study is to investigate the change in the volume of brain structures/ brain volume and its relationship with amount/type of APD used.

Method: 52 patients diagnosed with schizophrenia based on DSM IV participated in our study. Patients were monitored for 14 months on average. APD doses/types that the patients used during our follow-up were identified and they transformed into dose-year unit via their chlorpromazine equivalent doses. Magnetic resonance images (MRI) of the cases were taken twice with an average interval of 14 months. Total brain volume was included in the analysis matrix as the confounding factor by using general linear model (GLM) on VBM. While paired sample t-test was used in the comparison of images on GLM, ANOVA was used for detecting the changes on drug type and gray matter volume. The relationship between the population and clinical characteristics of the patients and their brain volume findings was examined via SPSS 22.0.

Results: In the study we conducted via VBM method, no relationship detected between APD doses, atypical APD, typical APD and their change. Negative correlation was found between typical APD use and the change in white matter density. In the primary results of the MRI, negative correlation was found between age, duration of illness, the onset of illness and gray matter; and positive correlation was found between duration of education and gray and white matter.

Conclusion: It was concluded that on patients with chronic schizophrenia, no significant change was detected in their brain volume over time and cumulative APD use did not have any effect on volume change. Moreover, unlike atypical APD, typical APDs are found to be effective on white volume.

Key words: Schizophrenia, magnetic resonance imaging (MRI), voxel based morphometry (VBM), gray matter (GM), APD (antipsychotic drug)

10. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *Plosmedicine*. 2005;2(5):141.
2. McKenna PJ, ed. *The Cardinal Symptoms Of Schizophrenia. Schizophrenia and Related Syndrome*. London:Routledge. 2007:1-32.
3. Gur RE, Gur RC. Şizofrenide Beyin Görüntüleme: Nöropsikiyatrik Bulguların Nörobiyoloji ile İlişkisi. Sadock BJ, Sadock VA, ed. (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 20017:1396-416
4. Öztürk, O, Uluşahin A. Şizofreni, ed. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 11. basım. Ankara:Nobel Tıp Kitabevi. 2008:337-427.
5. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):16-25.
6. Saijo T, Abe T, Someya Y ve ark. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55(1):41-47.
7. Van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG ve ark. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*.;63(1):106-113.
8. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V ve ark. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):672-679.
9. Nakamura M, Salisbury DF, Hirayasu Y ve ark. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(7):773-783.
10. Ho BC, Alicata D, Ward J ve ark. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;142-8.
11. Torres US, Portela-Oliveira E, Borgwardt S, Busatto GF. Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):342.
12. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1342-1356.
13. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay C.E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2233-2245.
14. Narayanaswamy JC, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Clinical correlates of superior temporal gyrus volume abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:128-133.
15. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE ve ark. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*. 1998;32(3-4):161-167.
16. Ichimiya T, Okubo Y, Suhara T, Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49(1):20-27.
17. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI Volumes in Neuroleptic-Naive and Treated Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1711-1717.

18. Van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG ve ark. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008;63(1):106-113.
19. Tol V, McGuire PK, Modinos G, Costafreda SG, Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia : A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 2013;49(4):1-10.
20. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman J. Treatments for schizophrenia : a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry Journal*. 2005;10(1)79-104.
21. Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi. Soygür H, Köksal Alptekin, Atbaşoğlu C, Herken ,ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, 1. Basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007:28-53.
22. Özcan Uzun,ed. Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P,ed (Bozkurt A, çev. ed.). *Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*, 11. Basım. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri. 2016:300-346
23. Öztürk MO, Uluşahin A, ed. Şizofreni. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 13. basım. Ankara:Nobel Tıp Kitabevi. 2015:189-259
24. Ertuğrul A, Şizofreninin Nörobijolojisi. Yüksel N. *Temel Psikofarmakoloji* . Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2010: 354-366.
25. Brandt GN, Bonelli RM. Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: a review. *Wiener Medizinische Wochenschriftö*. 2017;158(3-4):84-90.
26. Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF ve ark. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage*. 2002;7(4):1711-1719.
27. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*. 2012;(2):116.
28. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Crescini A ve ark. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1175-1185.
29. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1015-1023.
30. Olabi B, Ellison-Wright I, Mcintosh AM ve ark. Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *BPS*. 2011;70(1):88–96.
31. Delisi LE. The Concept of Progressive Brain . Change in Schizophrenia : Implications for Understanding Schizophrenia. 2008;34(2):312-321
32. Chan RCK, Di X, Mcalonan GM. Brain Anatomical Abnormalities in High-Risk Individuals, First-Episode and Chronic Schizophrenia:An Activation Likelihood Estimation Meta-analysis of Illness Progression. 2011;37(1):177-188.
33. Jua S. Longitudinal Perspectives on the Pathophysiology of Schizophrenia Examining the Neurodevelopmental versus Neurodegenerative Hypotheses. *Schkophrmiu Res*. 1991 ;5:183–210.
34. Stahl S.M. Psikoz ve Şizofreni. Stahlın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2012;247-327.
35. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni Kavramı. Sadock BJ, Sadock VA, ed (çev. ed. Aydın H, Bozkurt A, çev. ed.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. basım. Ankara:Güneş Kitabevi. 2007:1329-1344
36. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DGC, Lawrie SM. Predicting

- schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry*. 2005;186(1):18-25.
37. Lieberman JA. Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disorder? A Clinical and Neurobiological Perspective. *Biol Psychiatry*. 1999;46(6):729-39.
 38. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley, RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1-2):1-52.
 39. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998;172:110–20.
 40. Dazzan P, Murray RM. Schizophrenia is (not simply) a neurodevelopmental disorder. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 1999;8:235-241.
 41. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2233-2245.
 42. John JP, Lukose A , Bagepally BS ve ark. A systematic examination of brain volumetric abnormalities in recent-onset schizophrenia using voxel-based , surface-based and region-of-interest-based morphometric analyses. *J Negat Results Biomed*. 2015;14:11.
 43. Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ ve ark. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52(1-2):37-46
 44. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(2):128-137.
 45. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS ve ark. Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication. *PLOS One*. 2014;9(7):e101689.
 46. Özkürkçügil A, Aydemir, Ö, Yıldız M. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-236
 47. Saka MC, Atbaşoğlu C. Şizofreni Epidemiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, ed. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar,1 basım. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2007:13-28.
 48. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlanmasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikol Dergisi*. 1999;14:23-32.
 49. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Tam Metin (DSM-IV), 4.basım. Koroğlu E, çev. ed. Ankara:Hekimler Yayın Birliği. 1996.
 50. Guy W. The Clinical Global Impression Scale. *Assessment Manual For Psychopharmacology*. Rockville: ECDEU National Institute of Mental Health. 1976;218-222.
 51. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>.
 52. Andreasen N, Pressler M, Nopoulos P. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol*. 2010;67(3):255-262.
 53. Haijma S V, Haren N Van, Cahn W, Koolschijn PCMP, Pol HEH, Kahn RS. Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. 2013;39(5):1129–38.
 54. Kahn S, Pol HEH. What Happens After the First Episode ? A Review of Progressive Brain Changes in Chronically Ill Patients With Schizophrenia. 2008;34(2):354–66.

55. Isıklı S, Ugurlu O, Durmusoglu E, Kizilates G, Kitis O, Ozan E, et al. Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2017 Jul 26];47(1):50–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069650>
56. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EBTE ve ark. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(11):1002-1010.
57. Molina V, Reig S, Sanz J ve ark. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;80(1):61-71.
58. Guo JY, Huhtaniska S, Miettunen J ve ark. Longitudinal regional brain volume loss in schizophrenia : Relationship to antipsychotic medication and change in social function. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):297-304.
59. McClure RK, Carew K, Greeter S, Maushauer E, Steen G, Weinberger DR. Absence of regional brain volume change in schizophrenia associated with short-term atypical antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):29-39.
60. Frazier JA, Giedd JN, Kaysen D, Albus ve ark. Childhood-onset schizophrenia: Brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):564-566.
61. Loebel A, Lieberman J. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Sep*. 1992;149(9):1183-1188.
62. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C ve ark. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):361-370.
63. Adams CE, Jayaram M, Adams C, ed. Do findings from new trials for schizophrenia fit with existing evidence: not duped ... just beguiled? *Epidemiology and Psychiatry Sciences*. 2007;16(3):199-202
64. Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(2):145-150.
65. Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P. Morphology of the Anterior Cingulate Gyrus in Patients With Schizophrenia: Relationship to Typical Neuroleptic Exposure. 2005;162(10):1872-1878.
66. Madsen A, Keiding N, Karle A, Esbjerg S, Hemmingsen R, Madsen A. Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness. *Lancet*. 1998;352:784-785.
67. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N ve ark. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia-a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32:e2574
68. Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Apr;30(4):765–74.

EKLER

Ek 1: Nüfus İnceleme Formu

Ek 2: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği

Ek 3: Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti

Ek 4: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği



EK 1. Nüfus İnceleme Formu

İsim:..... Tarih:/...../.....

İletişim Tlf No:

Yaş:..... Cins:..... Eğitim (BTY):

Medeni durum: Yaşam biçimi:

İşi (meslek ve şimdiki iş yaşamı):.....

Bedensel hastalık:.....

Ek ruhsal hastalık:..... (IQ:.....)

Sigara: Madde kull:

Hastalığın başlangıç yaşı: Hastalığın süresi (yıl):

Toplam hastane yatış sayısı: Toplam hastanede kalış günü:

Özkıym girişimi:

İnsana fiziksel şiddet:

Son 6 aydır kullandığı ilaçlar (doz):

.....

Daha önce yarar gördüğü tedavi şekli:

.....

.....

Geliş şekli: () Kendiliğinden () Yakınları tarafından ikna ile () Zorla (polis vs)

Ailede psikoz öyküsü:

Ailede diyabet, şişmanlık, KVH ölüm:

.....

.....

Aile ve çevresel destek:

TANI:

EK 2. Pozitif Ve Negatif Belirtili Ölçeği (PNBÖ)

(Şiddet: 1: Yok, 2: Çok hafif, 3: Hafif, 4: Orta, 5: Orta/ağır, 6: Ağır, 7: Çok ağır)

P1	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P2	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P3	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P4	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P5	Büyüklik duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P6	Şüphencilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P7	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N1	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N2	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N3	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdaki çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N5	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N7	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G1	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G2	Anksiyete	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G3	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G4	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G6	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G7	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G8	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G10	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G11	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)

G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G13	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	TOPLAM PUAN							

EK 3. Klinik Genel İzlenim Ölçeği-Şiddet (KGIÖ-Ş):

- 1 (1) Normal, rahatsız değ.
- 2 (2) Sınırdaki bir ruhsal rahatsızlık.
- 3 (3) Hafif derecede rahatsız,
- 4 (4) Orta derecede rahatsız
- 5 (5) Belirgin derecede rahatsız
- 6 (6) Ciddi derecede rahatsız
- 7 (7) En şiddetli derecede rahatsız

Ek 4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn.
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törenselle davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde
0	Bilgi yetersiz

PUAN