



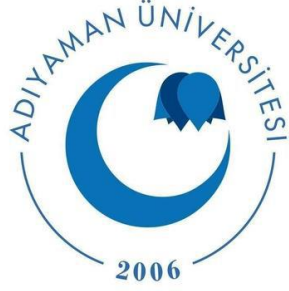
T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

**Şizofreni Hastalarında Pozitif ve Negatif Semptomlar ile Göz Arka
Segment Optik Sinir ve Retinal Vasküler Değişiklikler Arasındaki
İlişkinin İncelenmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BULUT GÜC

TEZ DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATILLA TEKİN

ADYAMAN – 2022



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

**Şizofreni Hastalarında Pozitif ve Negatif Semptomlar ile Göz Arka
Segment Optik Sinir ve Retinal Vasküler Değişiklikler Arasındaki
İlişkinin İncelenmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. BULUT GÜC

TEZ DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATILLA TEKİN

ADYAMAN – 2022

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. ATILLA TEKİN danışmanlığında Dr. BULUT GÜC tarafından yapılan “Şizofreni Hastalarında Pozitif ve Negatif Semptomlar ile Göz Arka Segment Optik Sinir ve Retinal Vasküler Değişiklikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması/...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr.

Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....imza

.....isim-soyisim

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın hazırlık sürecinin tüm aşamalarında desteğini, ilgisini, tecrübesini ve bilgisini esirgemeyen ve hem tıpta uzmanlık eğitimim üzerinde hem de geleceğe dair bakışımın şekillenmesinde çok fazla emeği olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Atilla Tekin'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu çalışmamızda yine çalışmanın her aşamasında emeğini esirgemeyen değerli hocam Uzm. Dr. Emre Aydemir'e teşekkür ediyorum.

Tıpta uzmanlık eğitimi boyunca teorik ve pratik bilgilerini bize aktararak yetişmemizde büyük katkıları olan anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Behice Han Almış'a ayrıca Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu ve Doç. Dr. Oğuzhan Bekir Eğilmez'e saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Psikiyatri anabilim dalında çalıştığım süre boyunca profesyonel ve etik çerçevenin hiçbir zaman dışına çıkmadan samimi ve keyifli çalışma ortamı kurabildiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, güvenlik ve temizlik personellerimize, sekreterlerimize şükranlarımı sunuyorum. Bu çalışmanın hazırlık sürecinde bana destek ve yardımlarından dolayı Uzman Dr. Yaşar Kapıcı ve bölüm sekreterimiz Mahmut Güven'e ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Bu zamana kadar desteğini ve yardımlarını gördüğüm bütün hocalarıma, arkadaşlarıma ve özellikle sevgili aileme minnettar olduğumu belirtmek istiyorum.

Dr. Bulut Güc

Adıyaman

İÇİNDEKİLER

<u>ONAY SAYFASI</u>	II
<u>ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANNAMESİ</u>	III
<u>TEŞEKKÜR SAYFASI</u>	III
<u>İÇİNDEKİLER</u>	V
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR</u>	VII
<u>GRAFİKLER DİZİNİ</u>	IX
<u>TABLolar DİZİNİ</u>	X
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ</u>	XI
<u>ÖZET</u>	XII
<u>İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)</u>	XV
<u>1. GİRİŞ VE AMAÇ</u>	1
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	3
<u>2.1. ŞİZOFRENİ</u>	3
<u>2.1.1. Tanım</u>	3
<u>2.1.2. Tarihçe</u>	3
<u>2.1.3. Epidemiyoloji</u>	4
<u>2.1.4. Etyoloji ve Patofizyoloji</u>	5
<u>2.1.4.1. Genetik Faktörler</u>	5
<u>2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler</u>	6
<u>2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları</u>	7
<u>2.1.4.4. Nöropatoloji Çalışmaları</u>	8
<u>2.1.5. TANı</u>	8
<u>2.1.5.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri</u>	8
<u>2.1.6. Ayırıcı Tanı</u>	10
<u>2.1.7. Tedavi</u>	10
<u>2.1.8. Klinik Seyir</u>	11
<u>2.2. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ</u>	12
<u>2.2.1. Genel Bilgiler</u>	12
<u>2.2.2. Psikiyatrik Açıdan OKT ile Takip Edilen Önemli Parametreler</u>	13
<u>2.2.3. Optik Koherans Tomografi ve Şizofreni</u>	14
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	16
<u>3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ</u>	16
<u>3.2. ÖRNEKLEM VE HASTA SEÇİMİ</u>	16
<u>3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI</u>	20
<u>3.4. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ İŞLEMİ</u>	20
<u>3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</u>	27

<u>4. BULGULAR</u>	27
<u>5. TARTIŞMA</u>	50
<u>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</u>	59
<u>7. KAYNAKÇA</u>	60



SİMGE VE KISALTMALAR

5-HT	Serotonin
AH	Alzheimer Hastalığı
AL	Aksiyel Uzunluk
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
AP	Antipsikotik
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
Bcl-2	B-hücre Lenfoma
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKA	Birinci Kuşak Antipsikotik
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CRAE	Central Retinal Arteriolar Equivalent
CRVE	Central Retinal Venular Equivalent
CRP	C-Reaktif Protein
CVI	Koroid Vaskülarite İndeksi
C-LA	Koroid luminal Alan
C-SA	Koroid Stromal Alan
CYP450	Sitokrom P450
D	Dopamin
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı
DSM-5 (İngilizce)	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5th Edition
EPS	Ekstra Piramidal Sistem
EDI	Enhanced Depth Imaging
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
fERG	Flash Elektoretinogram
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GHK	Ganglion Hücre Kompleksi
GHT	Ganglion Hücre Tabakası
H	Histamin
HT	Hipertansiyon
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10
ICD-10 (İngilizce)	International Classification of Diseases, 10th Version
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICC	Sınıfıçi Korelasyon Katsayıları
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
IM	İntra Müsküler
IOP	İntraocular Pressure

İKA
İPT
LM
MDB
MRG
mRNA
MS
MV
N
NGF
NGT
NI
NMDA
NS
OKB
OKT
PANSS
PAI-1
PET
PH
PKA
PO
RSLT
SA
SPSS

T
TCA
TNF
T3
T4
TSH
TI
TS
tPA
VCAM-1
VEI
VGEF
VTM

İkinci Kuşak Antipsikotik
İç Pleksiform Tabaka
Lümen Alanı
Majör Depresif Bozukluk
Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mesajcı Ribo Nükleik Asit
Multiple Skleroz
Maküler Volüm
Nasal
Nörotrofin Sinir Büyüme Faktörü
Negatif Semptom Skorları
Nasal-İnferior
N-Metil-D-Aspartat
Nasal-Süperior
Obsesif Kompulsif Bozukluk
Optik Koherens Tomografi
Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
Pozitron Emisyon Tomografisi
Parkinson Hastalığı
Protein Kinaz A
Per Oral
Retina Sinir Lifi Tabakası
Stromal Alanı
Statistical Package for the Social Sciences
Temporal
Toplam Koroid Alanı
Tümör Nekrozis Faktör
Triiyodotrionin
Tiroksin
Tiroid Uyarıcı Hormon
Temporal-İnferior
Temporal-Süperior
Plazminojen Aktivatörü
Vascular Cellular Adhesion Molecule
Vascular Endotelial Index
Vascular Endotelial Adhesion Molecule
Voksel Tabanlı Morfometri

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA

Grafik 1: Şizofreni Hastalarında Negatif Semptom Skorları ile Koroidal Vasküler İndeks Arasındaki İlişki	48
Grafik 2: Şizofreni Hastalarında Panns-Total Skorları ile Koroidal Vasküler İndeks Arasındaki İlişki	49



TABLÖLAR DİZİNİ

	SAYFA
Tablo-1. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo-2. Şizofreni hastalarının antipsikotik tedavi özellikleri	30
Tablo-3. Şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarının retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması	32
Tablo-4. Erkek ve kadın şizofreni hastalarında retinal vasküler yapılara ilişkin parametrelerin karşılaştırılması	34
Tablo-5. Erkek ve kadın sağlıklı kontrollerde retinal vasküler yapılara ilişkin parametrelerin karşılaştırılması	36
Tablo-6. Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik, klinik ve retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo-7. Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerin sosyodemografik ve retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması	40
Tablo-8. Şizofreni hastalarının bazı demografik özellikleri ile semptom şiddetleri arasındaki ilişki	41
Tablo-9. Şizofreni hastalarında bazı demografik ve klinik özelliklerin retinal vasküler parametrelerle ilişkisi	43
Tablo-10. Şizofreni hastalarında semptom şiddeti ile retinal vasküler parametreler arasındaki ilişki	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil-1. Çalışmanın örneklemini oluşturmada akış şeması	19
Şekil-2. EDI-OKT yöntemi ile manuel olarak, makuler koroid kalınlık ölçümü	22
Şekil-3. Şizofreni hastalarında koroidal kalınlığın SD-OKT'nin EDI modu ile ölçülmesi	22
Şekil-4. IVAN'da retinal vasküler çap ölçümü	24
Şekil-5. Koroidal vasküler indeksin hesaplanması	26

ÖZET

Şizofreni Hastalarında Pozitif ve Negatif Semptomlar ile Göz Arka Segment Optik Sinir ve Retinal Vasküler Değişiklikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Bulut GÜC, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

Şizofrenideki nörodejenerasyonu incelemek amacıyla son yıllarda optik koherans tomografi (OKT) ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda retinal ve koroidal yapılarda belirgin değişiklikler tespit edilmiştir. Koroidal vasküler indeks (CVI), son yıllarda sistemik hastalıklarda inflamasyon belirtici olarak tanımlanmış özgül bir parametre olarak dikkat çekmektedir. Son birkaç yılda yapılan araştırmalar CVI değerlerinin sistemik, otoimmün, gelişimsel veya dejenerasyonla giden hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak literatürde şizofreni hastalarında CVI'nin araştırıldığı bir araştırma bulunmamaktadır. Yine daha önce OKT ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofrenideki pozitif ve negatif semptom şiddetinin OKT'de tespit edilen değişiklikler ile ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır. Bu çalışmamızda şizofreni hastalarında pozitif ve negatif semptomlar ile göz arka segment optik sinir, retinal vasküler değişiklikler ve koroidal vasküler indeks arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

Çalışmamız kesitsel ve karşılaştırmalı klinik bir çalışma olup, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde şizofreni teşhisi alan hasta

grubu ile sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Yapılan birebir görüşme ve muayenelerden elde edilen Sosyodemografik Veri Formu ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanıldı. Bir spektral OKT cihazı vasıtasıyla göz arka segment yapılarına ait veriler incelendi. Sağlıklı kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı, muayene bulgusu ve ilaç kullanımı olmayan kişilerden oluşturuldu. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) 0.05 ya da altı olarak belirlendi.

İçleme ve dışlama kriterleri esas alınarak çalışmaya, 76 hasta (26 kadın, 50 erkek) ve 88 sağlıklı kontrol (36 kadın, 52 erkek) dâhil edildi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunun eğitim ve çalışma durumunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ($p<0.001$), medeni durum açısından ise şizofreni hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.493$)

Sağlıklı kontrol grubunun temporal-1500 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları şizofreni hasta grubuna göre anlamlı düzeyde kalın saptandı (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.019$). Şizofreni hasta grubunun retinal arter ve ven çapları sağlıklı kontrollere göre daha geniş saptandı (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.003$). Şizofreni hastalarının CVI değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Şizofreni hastalarında PANSS-negatif ve total skorları ile koroidal vasküler indeks arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.042$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile retinal arter ve ven çapları (sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.03$) ile koroidal vaküler indeks ($p=0.004$) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarında retinal koroidal alan kalınlığının sağlıklı kontrollere göre daha kalın olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarının retinal arter ve ven çapları sağlıklı kontrollere göre daha geniştir. Koroidal vasküler indeks değerleri, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca şizofreni hastalarında daha fazla sayıda psikotik atak ve hospitalizasyon sayısı yüksek koroidal vasküler indeks değerleri ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarında yüksek negatif semptom şiddeti daha yüksek koroidal vasküler indeks değerleri ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni; optic koherans tomografi; koroidal vasküler indeks

SUMMARY

Investigation of the Relationship Between Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia Patients and Posterior Eye Segment Optic Nerve and Retinal Vascular Changes

Bulut GÜC, MD; Adiyaman University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry; Adiyaman, TURKEY

Optical coherence tomography (OCT) has been applied to examine neurodegeneration in schizophrenia for clinical research in recent years, and significant changes in retinal and choroidal structures were detected. Choroidal vascular index (CVI) has recently attracted attention as a specific parameter defined as an inflammation marker in systemic diseases. According to clinical research, CVI values vary in individuals with systemic, autoimmune, developmental, or degenerative diseases compared to healthy individuals. However, there is no study in the literature investigating CVI values in schizophrenia. Furthermore, the relationship between positive and negative symptom severity in schizophrenia and the changes detected in OCT has not yet been clarified. This study aimed to examine the relationship between the severity of positive and negative symptoms and changes in retinal structures and choroidal vascular index in schizophrenia.

Our study is a cross-sectional clinical study and consisted of a patient group diagnosed with schizophrenia and a healthy control group in the psychiatry outpatient clinic of Adiyaman University Training and Research Hospital.

Sociodemographic Data Form and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) obtained from psychiatric interviews were used for data collection. A spectral OCT device examined the posterior segment structures of the eyes. The healthy control group consisted of individuals without any diagnosis, examination findings, and drug usage. SPSS 24.0 package program was used to evaluate the data, and the statistical significance level (p-value) was determined as 0.05 or below.

Seventy-six patients (26 females, 50 males) and 88 healthy controls (36 females, 52 males) were included in the study based on inclusion and exclusion criteria. There was no statistically significant difference between the control and patient groups in terms of age and gender ($p>0.05$). The education and employment status of the patient group was lower than the control group ($p<0.001$), and there was no statistically significant difference between the patient group and the control group in terms of marital status ($p=0.493$).

The choroidal layer thicknesses of the temporal-1500 μm diameters of the healthy control group were significantly thicker than those of the schizophrenia patient group ($p=0.002$ and $p=0.019$, respectively). The retinal artery and vein diameters of the schizophrenia patient group were more prominent than the healthy controls ($p=0.028$ and $p=0.003$, respectively). CVI values of patients with schizophrenia were found to be statistically significantly higher than the healthy control group ($p=0.001$). A statistically significant positive correlation was found between PANSS-negative and total scores and choroidal vascular index in patients with schizophrenia ($p=0.003$ and $p=0.042$, respectively). A positive and significant correlation was found between the number of hospitalizations, retinal artery and vein diameters ($p=0.029$ and $p=0.03$, respectively), and choroidal vascular index ($p=0.004$) in schizophrenia patients.

According to our study, retinal, choroidal area thickness is thicker in patients with schizophrenia than in healthy controls. Retinal artery and vein diameters of patients with schizophrenia are more significant than those of healthy controls. Choroidal vascular index values are higher in patients with schizophrenia than in healthy controls. In addition, more psychotic episodes and hospitalizations in patients with schizophrenia are associated with higher choroidal vascular index values. High negative symptom severity in schizophrenic patients is associated with higher choroidal vascular index values.

Keywords: Schizophrenia; optical coherans tomography; coroidal vascular index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni düşünce, duygulanım, davranış ve bilişsel alanlarda belirgin bozulmalara sebep olan ilerleyici bir bozukluk olup etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar genetik, nörogelişimsel, nörodejeneratif ve çevresel faktörlerin var olduğunu göstermiştir. Ayrıca son dekatlarda şizofreni ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları şizofreninin belirgin nöronal dejenerasyon ile seyreden bir bozukluk olabileceğini göstermiştir. Nörogörüntüleme çalışmalarına son dekatta Optik Koherans Tomografi (OKT) ile yapılan çalışmalar eklenmiştir. Şizofreninin etyolojisini araştırmak amacıyla yapılan OKT çalışmalarında retinal yapılarda sağlıklı kontrollere göre bazı değişiklikler tespit etmiştir.(1)

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan, invazif olmayan ve peripapiller retinadaki nörodejeneratif değişiklikleri gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Ektoderm kökenli, beynin anatomik bir uzantısı ve adeta dışarıya açılan bir penceresi gibi olan retinada meydana gelen değişiklikler, merkezi sinir sistemine paralel olarak ortaya çıkabilir (2). İlk çalışmalar nörodejeneratif olduğu bilinen MS, AH, PH gibi nörolojik hastalıklar üzerine yapılmış ve retina dokusunda nörodejenerasyon ile paralel olan bulgular tespit edilmiştir. Bu durum OKT'nin nörodejenerasyonu göstermede güvenilir bir nörogörüntüleme tekniği olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Literatürde şizofreni hastalarında retinal ve koroid yapılarındaki değişiklikleri inceleyen çalışmalar son dekatta yapılmıştır (3). Bu çalışmalarda en çok tekrarlayan bulgular RSLT tabakasında incelme, makuler kalınlık ve volümünde azalma olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu bulguların hastalık süresi ile korelasyon gösterdiğine dair bulgular vardır (3,4).

Koroid vaskülarite indeksi (CVI) optik koherans tomografi görüntülerinden vasküler alanın koroid alanına oranı olarak hesaplanan ve koroid vaskülaritenin kantitatif değerlendirmesini sağlayan yeni bir parametredir. CVI'in tanıtılmasından bu yana hastalıkların prognozu ve tedavi sonuçlarını izleme amacıyla birçok çalışmada etkinliği değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (5). Mevcut literatür taramasına göre şizofreni hastaları ile yapılmış OCT çalışmalarında CVI değerleri incelenmemiştir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında ilk defa CVI sonuçları değerlendirilmiştir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji alt başlıkları halinde 30 maddeden oluşan ve klinisyen tarafından uygulanıp değerlendirilen yaygın olarak kullanılan bir testtir. PANNS şizofrenideki semptomların şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. (6) Nörodejeneratif olduğu bilinen MS, AH, PH gibi nörolojik hastalıklar üzerine yapılmış çalışmalarda retina dokusunda nörodejenerasyon ile semptomların şiddeti arasında paralel olan bulgular tespit edilmiştir (7). Şizofrenideki pozitif ve negatif semptom şiddetinin OKT'de tespit edilen değişiklikler ile ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Bu çalışmamızda şizofreni hastalarında pozitif ve negatif semptomlar ile göz arka segment optik sinir ve retinal vasküler değişiklikler arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

Şizofreni çoğunlukla ilk gençlik yıllarında başlayan ve başlangıcı, prognozu ve klinik görünümü hastadan hastaya farklılık gösteren, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (8). Sebep olduğu yeti yitimi, hastanede yatış sayısı ve süresi, toplumsal sorunlar ve intihar eğilimi nedeniyle aile ve topluma yük oluşturmamasından dolayı aynı zamanda bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (9). Şizofreni klinik olarak algı ve düşüncede bozuklukların yanı sıra duygulanımda küntlük, anhedoni, motor ve bilişsel bozulmalar, sosyal geri çekilme gibi geniş yelpazede belirti ve bulgular kümesini içeren bir sendromdur. Genellikle alevlenmeler ve tam remisyonun olmadığı bir seyir izlemektedir (8,9). Dünya sağlık örgütüne göre en çok yeti yitimine sebep olan ilk on hastalıktan biridir (10).

2.1.2. Tarihçe

‘Şizofreni’ terimi nispeten yeni olmasına rağmen şizofreninin klinik görünümüne dair çok eski tarihlere ait belgeler mevcuttur. Milattan önceki tarihlere ait Hint yazılarında zehirleneceğine dair gerçek olmayan inanışları olan, peygamber olduğuna inanan, toplumda uygunsuz davranışlar sergileyen, öz bakımı olmayan insanların varlığından söz edilir. Ortaçağ boyunca bu hastalara kiliseler tarafından şeytani varlıklar veya tanrı tarafından lanetlenmiş diye ilan edilip çeşitli cezalar uygulanmıştır (9). Fransız hekim Philippe Pinel bu hastaların düşünme kabiliyetini yitirdikleri için hasta olarak kabul edilmelerini ve bu durum için ‘demans’ terimini önermiştir. 1853 yılına gelindiğinde Morel ilk olarak “Demence precoce (erken

bunama)” terimini kullanmıştır. Sonraki yıllarda Hecker ve Kahlbaum sırayla hebefreni ve katatoni tanımlaması yapmışlardır (11). 1893 yılında Alman ruh hekimi Emil Kreapelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri ekleyerek hepsini erken başlangıçlı bunama anlamına gelen ‘Dementia praecox’ olarak tanımlamıştır (12).

1908 yılında Eugen Bleuler ilk olarak schizophrenia (şizofreni) terimini önermiştir. Bleuler bu terimle beraber her hastada yıkımın olmadığını ancak zihinsel yarılmamanın olması gerektiğini savunmuştur. Hastalığın belirtilerini birincil ve ikincil belirtiler olarak sınıflandırmıştır. Çağrışımlarda (Assosiasyon) sapma, parçalanma ve yarıлма, duygulanımda (Affektivite) küntlük, duygu düşünce ve davranışta ikilemler (Ambivalans), kişinin dış alemden çekilerek kendi iç alemine dönmesi (Autism) birincil; hezeyan, halüsinasyon ve diğer belirtileri ikincil belirtiler olarak değerlendirmiştir. 4A belirtisinin her hastada olması gerektiğini, ikincil belirtilerin temel belirtilere ek olarak çıkabileceğini ancak zorunlu olmadığını belirtmiştir (13). 1930 yılında ise Kurt Schneider kendi düşüncelerini işitme, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanıllardan oluşan bir grup belirtiyi ‘birinci belirtiler’ olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (14). Günümüzde ise şizofreni tanımı üzerine tartışmalar devam etmekle beraber tanı amacıyla DSM-5 ve ICD-10 referans olarak kabul edilmektedir (8,15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu prevelansın %1-1.5 insidansının ise 16-42/10000 olduğu gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1.4/1’dir.(16) Bu oranın şizofreni tanımı daraltıldıkça erkeklerde daha fazla olacak şekilde arttığı tespit edilmiştir (17). Türkiye’de yapılan bir çalışmada prevelans

7/1000 olarak hesaplanmıştır (18). Ayrıca erkeklerde başlangıç yaşı 18-25 iken kadınlarda 25-35 yaşlarındadır. Genel olarak kadınlarda daha geç başlamasına ek olarak erkeklerde negatif belirtiler daha belirgin, sosyal işlevsellik ve klinik seyir biraz daha kötüdür. Şizofreni ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı etyolojik risk faktörlerini de açığa çıkarmıştır. Ailesel yüklülük, esrar ve metamfetamin kullanımı, perinatal komplikasyonlar ve enfeksiyonlar şizofreni riskini arttırmaktadır. Yine benzer çalışmalarda şehirde doğmak ve göçmenlik gibi faktörler 2 ile 4 kat arasında artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. İleri paternal yaşın da artmış risk ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (19).

2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Şizofreninin klinik belirti, bulgu ve prognozunun her hastada değişiklik göstermesi tek bir hastalıktan çok bir sendrom olarak yorumlanmasına sebep olmakla beraber günümüzde ‘beyin hastalığı’ olarak kabul edilmektedir. Genetik, epidemiyolojik, radyolojik ve histopatolojik çalışmalardan önemli veriler elde edilmesine rağmen hastalığın etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. (8,9)

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Genetik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre genetik yatkınlığın şizofrenide en önemli faktörlerin başında olduğunu göstermektedir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında şizofreni hastası ile genetik yakınlık arttıkça hastalığın görülme riski artmaktadır. Bu risk oranı monozigot ikizlerde yaklaşık % 40-50, dizigot ikizlerde % 10-12 civarındadır. Kardeşinde şizofreni olan bireylerde bu oran % 6-8, anne veya babasında şizofreni olanlarda % 12 ve her iki ebeveynde şizofreni olması durumunda ise bu oran yaklaşık % 27’dir. İkinci derece akrabalarda

bu risk % 2-3'tür (8,9). Şizofreni ile ilgili kesin nedensel bağlantısı olan bir gen tanımlanmamakla beraber nöroregülin-1, disbindin, prolin dehidrogenaz ve katekol-O-metiltransferaz gen bölgelerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q şizofreni ile ilgili önemli olabilecek kromozom bölgeleridir (20).

2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler

Şizofreni patofizyolojisinde başta dopamin olmak üzere serotonin, glutamat ve GABA nörotransmitterlerinin rol aldığına dair çeşitli hipotezleri destekleyen çalışmalar mevcuttur. Antipsikotiklerin keşfi ve bu ilaçların dopamin reseptörleri üzerinden etki etmesi, amfetamin ve kokain gibi maddelerin dopamin sistemini etkinleştirerek veya Parkinson hastalığında kullanılan dopaminin yan etki olarak sanrı ve varsanı yaratması ve ayrıca şizofreni hastalarında BOS, serum ve idrarda yüksek miktarda dopamin metabolitlerinin saptanması dopaminin şizofrenideki rolüne dair hipotezlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Mezolimbik yolaktaki dopamin aktivite artışı sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtilerden sorumlu tutulurken, negatif ve kognitif belirtilerin mezokortikal yollardaki azalmış dopamin aktivitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Antipsikotik kullanımında ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler nigrostriatal dopaminerjik yolaktaki etkilerden dolayı ortaya çıkmaktadır.

Liserjik asit dietilamid (LSD) ve fenfluramin gibi serotonerjik antagonizma yaptığı bilinen moleküllerin sağlıklı bireylerde halüsinasyon yaratması ve şizofreni hastalarındaki pozitif belirtileri kötüleştirilmesi, yeni kuşak antipsikotiklerin kullanımı ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) azalmış serotonin metabolitlerine dair veriler serotoninin de patofizyolojik rolü olabileceğini göstermektedir.

Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyinin düşük olması ve özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerin GABA internöronlarında 5HT_{2C} blokajı yaparak noradrenalin ve dopamin düzeyini arttırması noradrenalinin de şizofreni için önemli olabilecek bir nörotransmitter olduğunu göstermektedir. Prefrontal ve singulat kortekste GABAerjik hücre yoğunluğu ve aktivasyonundaki azalma beyinde ki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın glutamaterjik ve dopaminerjik hücreler üzerindeki düzenleyici etkisinin azalmasına sebep olarak subkortikal dopamin salınımının artmasına ve belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Glutamat merkezi sinir sistemindeki ana eksitator nörotransmitterdir. Glutamatın iyonotropik reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) üzerinde antagonist etki yapan Fensiklidin ve ketamin gibi psikomimetik ajanlar şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerine benzer etkiler yaratabilmektedir. Ayrıca postmortem çalışmalarda talamus ve hipokampüste NMDA reseptör yoğunluğunda azalma ve PET/SPECT ile yapılan çalışmalarda NMDA reseptör hipofonksyonu saptanmıştır (21,22,23).

2.1.4.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları

Son 50 yılda görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile şizofreni etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik çok sayıda yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışması yapılmıştır (8).

Lateral ve üçüncü ventriküler genişleme ile kortikal atrofi yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilmiş ilk bulgulardır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada bu bulgular yinelenmiştir. Ancak bu bulgular şizofreniye özgün olmayıp birçok nörolojik hastalıkta görülebilmektedir (8). Daha sonra yapılan çalışmalarda frontal korteks, hipokampus ve amgdala gibi limbik sistem yapıları, temporal lob, bazal

gangliyonlar, talamus ve serebellumda gri madde hacimlerinde azalma olduğu saptanmıştır (24). Bu bulguların çoğu hastalığın başlangıç döneminde de saptanmaktadır. Prodrom evresinden tam tanı kriterlerinin karşılandığı döneme kadar hastaların parahipokampal, orbitofrontal ve singulat gri madde kayıplarının artması ve yine kronik hastalarda temporal ve amgdala hacim kayıplarının ilk atak şizofreni hastalarına göre daha fazla olması hastalığın ilerleyici bir seyir izlediğine dair görüşleri güçlendirmektedir (25).

Şizofreni hastalarında beynin işlevsel yapısı hakkında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fonksiyonel MRG çalışmalarında dorsolateral prefrontal korteks, talamus ve anterior singulat korteks arasındaki bağlantılarda hipoaktivasyon saptanmıştır. Yine fonksiyonel MRG çalışmalarında üzüntü veren duygusal uyaran verildiğinde kontrol grubuna göre amygdala, hipokampus, visual korteks ve medial prefrontal kortekste azalmış aktivasyon saptanırken, korku veren uyaran verildiğinde artmış aktivasyon saptanmıştır (26,27). MRS ile yapılan çalışmalarda tedavi almayan şizofreni hastalarında MPFK ve bazal gangliyonlarda artmış glutamat ve glutamin düzeyleri saptanırken, tedavi altındaki şizofreni hastalarında bu düzey normal değerlerde çıkmıştır.

2.1.4.4. Nöropatoloji Çalışmaları

Şizofreni hakkında yapılan histopatolojik çalışmalar hastalığın belirtilerinin heterojen olması ve antipsikotik kullanımının çalışmalardaki bulguları etkilemesi olasılığından dolayı çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Şizofreni hastalarının hücre sayısında azalma olmamakla birlikte özellikle prefrontal kortekste üçüncü katmandaki piramidal hücre gövdeleri olmak üzere kortikal ve hippokampal nöron gövdelerinde küçülme

vardır. Hipokampüsteki sinaptik ve dentritik belirteçler azalmıştır. Prefrontal korteks ile limbik yapılarda hücre göçünün tamamlanmamış olması nedeniyle hücre gövdeleri daha alt katmanlarda yoğunlaşmıştır. Nörodejeneratif hastalıklarda görülen gliosis şizofrenide gözlenmemektedir (8,23).

2.1.5. Tanı

Günümüzde şizofreni tanısı sıklıkla, Amerikan Psikiyatri Birliği ve Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterler doğrultusunda belirlenmektedir (28,29).

2.1.5.1- DSM-5'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition; DSM-5) şizofreni tanı kriterleri (28):

A. Aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesi veya daha fazlası bir aylık sürenin (veya başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) önemli kısmında bulunur. Bu iki belirtiden en az biri (1), (2) veya (3) olmalıdır.

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Dezorganize konuşma

4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

5. Affektif katılımın azalması ya da irade kaybı gibi negatif belirtiler

B. Bu bozukluğun başlangıcından itibaren zamanın önemli bir kısmında, iş, kişilerarası ilişkiler ya da özbakım gibi, bir ya da daha fazla alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluktan önceki düzeye göre belirgin olarak azalmıştır. (ya da çocukluk ya da

ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi gereken düzeye erişemez.)

C. Bu bozukluğun süregelen bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı kriterini karşılayan, en az bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk prodromal ya da rezidüel evreler sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu bozukluğun A tanı kriterinde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (yadırganacak denli aykırı inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffectif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ya da bipolar bozukluk dışlanır. Çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve rezidüel dönemlerinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm spektrumu kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü var ise, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanında belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur (15).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Psikoz şizofreniye özgül olmayıp birçok farklı fonksiyonel ve organik bozukluklarda ortaya çıkan sanrı ve varsanıların ön planda olduğu bir belirtiler kümesidir. Bu

yüzden şizofreni tanısı konulurken başka tanıların dışlanması gerekmektedir. Bu nedenle ayrıntılı psikiyatrik muayene kadar aile öyküsü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve madde kullanım durumu dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca hastalık belirtilerinin zaman içinde değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalı ve kişinin eğitim düzeyi, entelektüel düzeyi ve ait olduğu sosyodemografik çevrenin-kültürün özellikleri değerlendirilmelidir. Tanımlayıcı bir özellik olarak psikozun olduğu bozukluklar şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, sanrısız bozukluk, maddeye bağlı psikotik bozukluk ve genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk sayılabilir. Psikozun eşlik edebileceği durumlar ise akut mani, psikotik özellikli depresyon, delirium ve Alzheimer gibi bilişsel bozukluklardır (8,9,30,31).

2.1.7. Tedavi

Günümüzde şizofreninin tedavisinde antipsikotik (AP) grubu ilaçlar temel yaklaşımın en önemli kısmını oluşturmaktadır. 1952 yılında klorpromazinin pozitif belirtileri azalttığı keşfedildikten sonra birinci kuşak antipsikotikler şizofreninin tedavisinde hızla tedavinin en önemli bileşeni olmuştur (32). Birinci kuşak antipsikotiklerin (BKA) ekstrapiramidal yan etkilere fazla neden olmasından dolayı son 30 yılda ikinci kuşak antipsikotik (İKA) kullanımı tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (33). Leucht ve ark. 2013'te yayınlanan 43049 katılımcı verisinin değerlendirildiği çok geniş kapsamlı bir meta-analizde, 15 AP'nin etkinlik ve tolere edilmesi ile ilgili bir karşılaştırma gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, şizofreni tedavisinde tüm ilaçların plaseboya göre önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (34).

AP'ler D2 reseptör antagonizması ile özellikle pozitif belirtiler üzerinde etki ederler. BKA'lar beyin tüm dopamin yollarında dopamin 2 (D2) reseptör antagonizması yaptığından ekstrapiramidal (EPS) yan etkilere fazla neden olurken; İKA'lar EPS yan etki profili açısından daha güvenli bulunmuştur. Ancak ikinci kuşak antipsikotik kullanımı obezite, insülin direnci, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyi gibi yan etkilere çok sık sebep olmaktadır (35). Nitekim olanzapin, klozapin, ketiapin gibi İKA'lar, BKA'ların aksine EPS yan etkilerine neden olmamakla birlikte CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasına göre ciddi kilo alımı ve metabolik yan etkilere neden olmaktadır (36). İKA grubu ilaçlar reseptör afiniteleri, yarı ömür farklılıkları, çok farklı sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemleri üzerinden atılmaları nedeniyle hepsi birbirinden farklı ilaçlardır (32). AP'lerin pozitif belirtileri başarıyla tedavi etmesi nedeniyle şizofreni hastaları toplumdan izole şekilde yaşamak zorunda olmaktan büyük oranda kurtulmuştur. Bunun yanında biyopsikososyal yaklaşım temel alındığında ilaçlı tedavinin yanında psikoterapi, rehabilitasyon ve diğer sosyal hizmetler özellikle negatif belirtilerin hafifletilmesinde önemli bir basamak olarak değerlendirilmektedir (33,36).

2.1.8. Klinik Seyir

Şizofreni hastaları arasında klinik seyir değişkenlik göstermektedir. Antipsikotik ilaç tedavisi sonrası uzun süreli (10 sene ve üzeri) izlem çalışmalarında hastaların yaklaşık % 20-35'inin remisyonda olduğu belirtilmiştir (37). İlk atak şizofreni hastalarının yaklaşık % 13.7'sinin iyileşme ölçütlerini karşıladığını belirten çalışmalar mevcuttur (38). Hastaların birçoğunda hastalık alevlenme ve düzelme dönemleriyle seyrederek ve atak sayısı arttıkça tekrar alevlenme ve hastaneye yatış

riski artmaktadır. Akut alevlenmeleri takiben özellikle negatif belirtiler, bilişsel işlevler ve işlevselliğin bozulması şizofreni açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Klinik seyir açısından bakıldığında sinsi başlangıç, erken başlangıç yaşı, negatif belirtilerin varlığı, sosyal izolasyon, ailede şizofreni öyküsü olması ve içgörü kaybının yüksek olması kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir (8,9).

2.2. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ

2.2.1. Genel Bilgiler

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik dokularda yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan ve invazif olmayan yeni bir yöntemdir. OKT yaklaşık ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın farklı doku katmanlarından gelen yansımasının şiddetini ve gecikme zamanını ölçerek yüksek çözünürlükte kesitsel görüntüler oluşturur. Farklı doku katmanlarından yansıyan ışık demetlerinin gecikme zamanı referans ışığı ile karşılaştırılır. Retinadaki doku katmanlarının optik olarak farklı yansıtıcılık özellikleri vardır. Farklı doku katmanlarından yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skalada kodlanarak görüntü oluşturulur. Retina sinir lifi tabakasında aksonal uzantıların çok olması, retina pigment epitelindeki yüksek melanin pigment seviyesi ve koryokapillaristeki hemoglobin düzeyinden dolayı bu yapıların optik yansıtıcılığı yüksektir. Hiperreflektif olan bu yapılar gri skalada beyaz renklerde gösterilir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar ise siyah renklerde gösterilir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skaladaki yapılar bilgisayar yazılımı yardımıyla renkli skalada da gösterilebilir.

Genellikle hiperreflektif olan beyaz alanlar sarı-kırmızı tonlarında gösterilirken hiporeflektif alanlar lacivert-siyah tonlarında gösterilir (39,40,41).

2.2.2. Psikiyatrik Açıdan OKT ile Takip Edilen Önemli Parametreler

Retina; Ganglion Hücre Kompleksi (GHK) olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur;

1. Ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası (RSLT),
2. Ganglion hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre tabakası (GHT),
3. Ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç plexiform tabaka (İPT).

RSLT kalınlığı, kullanıcı müdahalesine gerek olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. RSLT kalınlığı her bir gözde Temporal (T), Temporal Inferior (TI), Temporal Superior (TS) ve Nasal (N), Nasal Inferior (NI), Nasal Superior (NS) olmak üzere 6 farklı bölgeye ayrılarak incelenmektedir. Yapılan normal popülasyon değerlendirmelerinde ortalama RSLT kalınlığı 90-113 µm aralığında bildirilmiştir. RSLT superior ve inferior bölgelerde daha kalın olmakla beraber temporal ve nasal bölgelerde nispeten daha incedir. Yaş, optik disk çapı ve aksiyel uzunluk RSLT kalınlığını etkileyebilen faktörlerdir. Retinal sinir hücrelerindeki aksonal hasara bağlı olarak RSLT kalınlığında değişiklikler gözlenmekle beraber bunun göz dibi muayenesinde gösterilebilmesi için hücre hasarının %50'den fazla olması gerekmektedir. Beyin atrofileri ve OKT'de gösterilen RSLT hasarı arasında korelasyon mevcuttur. Yapılan ilk çalışmalarda Ganglion Hücre Kompleksi (RSLT+GHT+IPT) kalınlıklarına total olarak bakılıyordu. Ancak daha sonraki çalışmalarda RSLT, GHT ve İPT olmak üzere 3 ayrı segmente ayrılarak bakılmaktadır (3,40,41).

Koroid gözün arka 5/6'sını oluşturan büyük ölçüde yoğun kapiller pleksuslardan oluşmuş vasküler ve koyu renkli bir dokudur. Retinanın beslenmesi, oksijenizasyonu, artık maddelerin uzaklaştırılması ve ısı regülasyonundan sorumlu yapıdır. Vaskülarize bir doku tabakası olmasından dolayı kan akımını etkileyen sistemik faktörlerden etkilenebilmektedir (42).

Koroid kalınlığı dik olarak retina pigment epitelinin hiperreflektivitesinin dış kenarı ile koroid-sklera bileşkesinin iç kenarı arasında kalan mesafenin manuel olarak ölçülmesi ile bulunmaktadır. Ayrıca beyaz üzerine siyah OKT görüntülerinin siyah üzerine beyaz ya da renkli OKT görüntülere tercih edilmesi önerilir. Yapılan incelemeler sonucunda koroid, fovea altında en kalın ve temporale göre nazal retinada daha ince olarak bulunmuştur. Foveadan uzaklaştıkça koroid kalınlığı incelmektedir. Foveanın altında koroidin en kalın olmasının sebebi foveadaki retina hücrelerinin yüksek oksijen gereksiniminin karşılanabilmesidir. Subfoveal koroid kalınlığı oldukça değişken olup ırk ve cinsiyet arasında farklılıklar olabilmektedir (39-41). Ülkemizde yapılan çalışmada erkeklerde 291.3 ± 53.1 μm ve kadınlarda 252.7 ± 40.9 μm bulunmuştur (3).

2.2.3. Optik Koherans Tomografi ve Şizofreni

Retina ve beyin dokusu embriyolojik olarak ektodermden gelişmektedir ve bu yüzden retina merkezi sinir sisteminin dışarıya açılan bir parçasıdır. Bu nedenle beyin yapısında ya da fonksiyonlarında oluşabilecek bir değişikliğin retinaya yansiyabileceği düşünülmüştür (3,39). Beyin dokusunda oluşabilecek dejeneratif değişiklikler retinaya da yansiyabileceği düşünülmüş ve bu varsayımdan hareketle çok fazla çalışma yapılmıştır. İlk çalışmalar nörodejeneratif olduğu bilinen multiple

skleroz, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklar üzerine yapılmış ve retina dokusunda nörodejenerasyon ile paralel olan bulgular tespit edilmiştir. Bu durum OKT'nin nörodejenerasyonu göstermede güvenilir bir nörogörüntüleme tekniği olarak kabul edilmesini sağlamıştır (41).

Nörodejenerasyon lehine bulguların tespit edildiği görüntüleme çalışmalarının varlığı ve şizofreni patogenezinde rol aldığı düşünülen dopamin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin retinada nöromodulator görevi yapması nedeniyle OKT, psikiyatride ilk olarak şizofreni çalışmalarında kullanılmıştır (3,39). Literatürde şizofreni hastalarında retinal ve koroid yapılarındaki değişiklikleri inceleyen çalışmalar son dekatta yapılmıştır. Bu çalışmalarda en çok tekrarlayan bulgular RSLT tabakasında incelme, maküler kalınlık ve volümünde azalma olarak tespit edilmiştir (3). Ascaso ve ark. 2010 yılında bu alandaki ilk çalışmayı yapmıştır. Bu çalışmada RSLT tabakasında incelme ve MV'de azalma gösterilmiştir (43). Aynı araştırmacılar 2012 yılında daha geniş hasta grubunda yaptıkları başka bir çalışmada benzer bulgular elde etmiştir (39). 2013 yılında Lee ve ark. yüksek çözünürlüğü olan SD-OKT ile şizofreni hastalarında yapmış oldukları çalışmada hem RSLT hem de MV anlamlı azalmayı göstermiş olup ayrıca hastalığın şiddeti ve süresi ile RSLT ve MV anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (40). En son yapılmış olan çalışmada ise tedaviye dirençli şizofreni ile remisyonda şizofreni hastaları kontrol grubu ile kıyaslanmış ve ganglion hücre tabakası (GHT) ile iç pleksiform tabakanın (IPT) hasta grubunda belirgin olarak incelmesi tespit edilmiştir. (44) Ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakanın (IPT) nörodejenerasyonu göstermede RSLT ve MV'den daha spesifik olduğunu gösteren bir çalışmada bu durumun nörodejenerasyonun hücre gövdesinde aksonlardan önce başladığını düşündürmüştür.

Yine aynı çalışmada RSLT ve MV’de şizofreni ve kontrol grupları arasında belirgin farkların olmadığı ancak koroid tabakada incelme olduğu tespit edilmiştir (1). Sonuç olarak; şizofreni hastalarında hem retinal sinir dejenerasyonu hem de mikrovasküler patoloji gelişmiş olduğu gösterilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu araştırma, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yürütülen ileriye dönük kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmanın protokolü Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2021/05-1). Gerçekleştirilen tüm işlemler, insan denekler üzerinde yürütülen araştırmalar için Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan katılımcılardan ve varsa yasal temsilcilerinden imzalı yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi

Bu kesitsel ve karşılaştırmalı klinik çalışmanın evrenini, 1 Haziran 2021 ile 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde şizofreni teşhisi alan 368 hasta oluşturdu. Çalışmanın örneklemine çalışmaya dahil edilme kriterlerini tam karşılayan 76 şizofreni hastası oluşturdu. Çalışma örnekleminin oluşturulma akış şeması Şekil-1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 76 şizofreni hastası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine sevk edildi. Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde değerlendirilen şizofreni tanılı 76 şizofreni hastasının 76 gözü kesitsel olarak değerlendirildi ve sağlıklı 88 sağlıklı kontrolün 88 gözü ile karşılaştırıldı. Şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun sadece sağ gözleri çalışmaya alındı.

Şizofreni Hastalarının Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısı alması
- 2) 18 yaşında veya 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olması
- 3) Ek bir sistemik hastalığı olmaması (Diyabetes mellitus, Tiroid hastalığı, Hipertansiyon, Graves hastalığı vb)
- 4) Daha önceden şizofreni olası göz bulguları sebebiyle tedavi uygulanmış olmaması (cerrahi, lazer vb.)
- 5) En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $\geq 20/20$ olması
- 6) Refraktif sferik ekuvalan değeri ≤ 3 D olması
- 7) Normal biyomikroskopik ve fundus muayenesi olması olarak belirlendi.

Şizofreni Hastalarının Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olması
- 2) Aksiyal uzunluğu (AL) 21 mm'den daha az veya 26,5 mm'den daha büyük olan gözler
- 3) Optik koherens tomografi çekimi ve fundus fotoğrafı görüntülemesinde anlamlı opasitesi olması
- 4) Kırma kusuru (örn., üveit, glokom, prematüre retinopatisi) dışında herhangi bir kronik oküler hastalık öyküsü

5) Oküler cerrahi öyküsü (örn. katarakt, şaşılık, açık glob yaralanması, lazer fotokoagülasyon) olması

6) Oküler anormalliğe sahip olması (örneğin, kalıcı fetal damar yapısı, optik disk hipoplazisi, fovea plana)

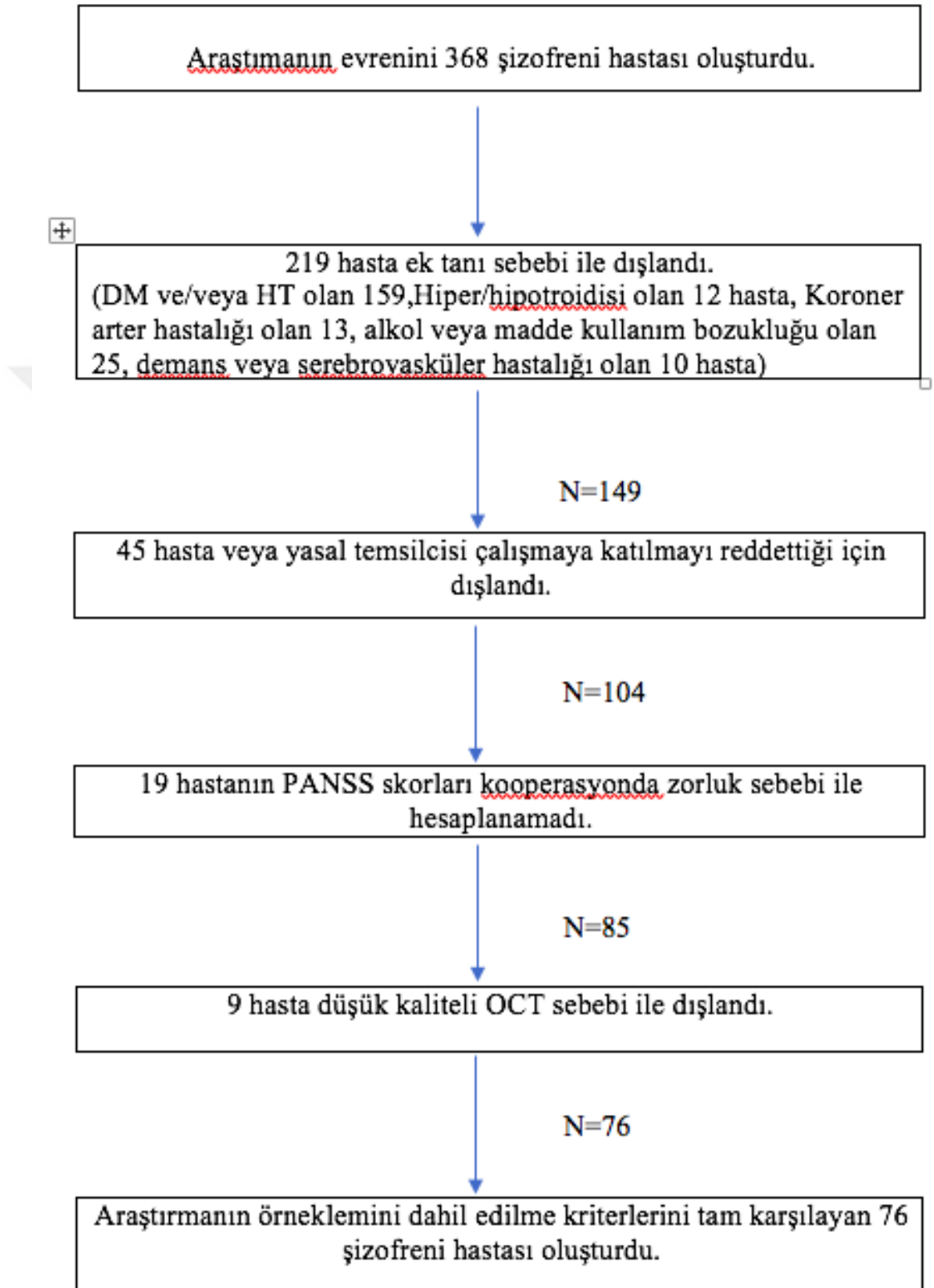
7) Oküler dokuları etkileme potansiyeline sahip sistemik hastalık öyküsü (örneğin, Diyabetes mellitus, Graves hastalığı, albinizm, Down sendromu, Fabry hastalıkları, Wilson sendromu).

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller için aynı dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlendi. Hastaların tanıları ve çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlama kriterleri deneyimli bir psikiyatri hekimi (B.G.) ile bir retina uzmanı (E.A.) tarafından değerlendirildi.

Hasta grubu ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerin detaylı oftalmolojik muayenesinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, %0,5 tropikamid ve %2,5 fenilefrin damlalar damlatılarak pupil dilatasyonu sonrasında detaylı fundus muayenesi yapılmıştır.

Her iki grupta da sistemik muayene ve kan basıncı ölçümleri yapıldı ve yaşa göre normal sınırlar içindeydi. Şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarında hemoglobin, demir, D vitamini, B12 vitamini, tiroid fonksiyonel testleri (T3, T4, TSH), C-reaktif protein ve sedimentasyon ölçen kan testleri normal sınırlar içindeydi.

Şekil-1. Çalışmanın örneklemini oluşturmada akış şeması



3.3. Veri Toplama Araçları

3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu: Şizofreni hastaları için yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, eğitim düzeyi, hastalık süresi, psikotik atak sebebiyle yatış sayısı, sigara ve alkol kullanımı özelliklerini; sağlıklı kontroller için yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı özelliklerini içerdi.

3.1.2. Olanzapine Eşdeğer Antipsikotik Dozu: Leucht ve arkadaşlarının tanımladığı formülasyonla hesaplandı (45).

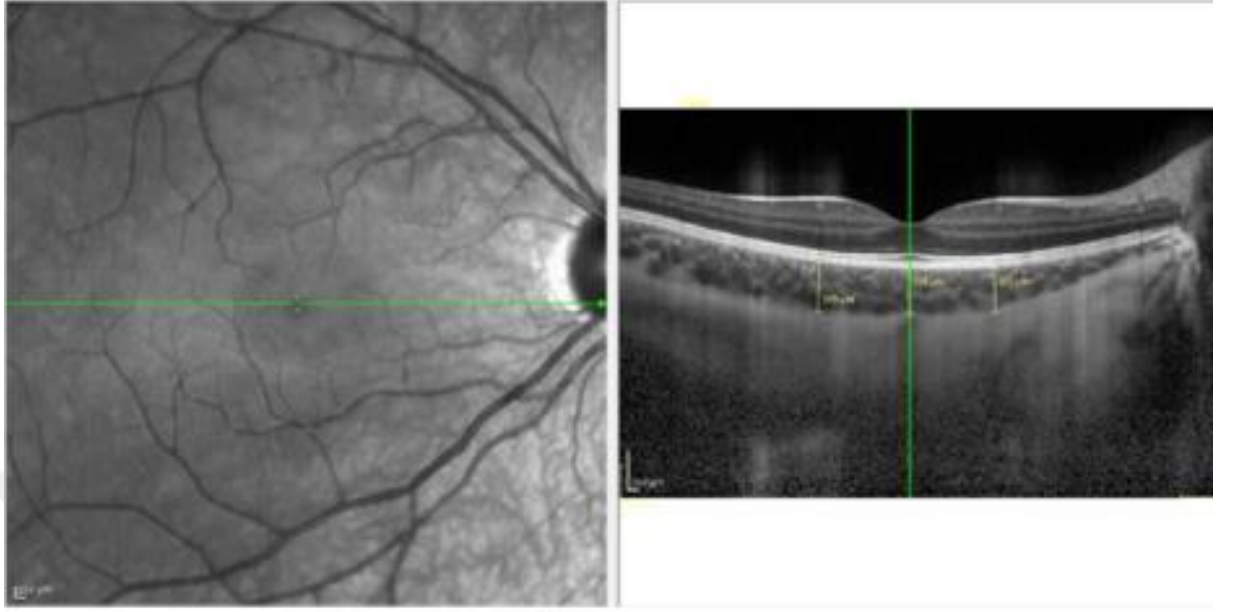
3.1.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği: Şizofreniye özgü klinik semptomların şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir yapılandırılmış görüşme formudur (6). Pozitif semptomlar (sanrılar, varsanılar, düşünce dağınıklığı, dezorganize davranış ve konuşmalar gibi), negatif semptomlar (sosyal içe kapanma, afektif küntlük, spontanitede azalma, soyut düşünme güçlüğü gibi) ve genel psikopatoloji (bedensel kaygı, anksiyete, depresyon, dikkat azalması gibi) olmak üzere 3 semptom alanını kapsar. Pozitif semptomları değerlendiren 7 madde, negative semptomları değerlendiren 7 madde ve genel psikopatolojiyi değerlendiren 16 maddeden oluşmaktadır. Pozitif ve negatif semptomlar alt alanlarından 7-49 puan, genel psikopatoloji alt alanından 16-112 puan aralığında değişebilen semptom şiddetleri hesaplanır. Her bir semptom alanında belirlenen semptom şiddeti artan puanlarla ilişkilidir. Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından Türk toplumunda geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (46).

3.4. Optik Koherans Tomografi İşlemi

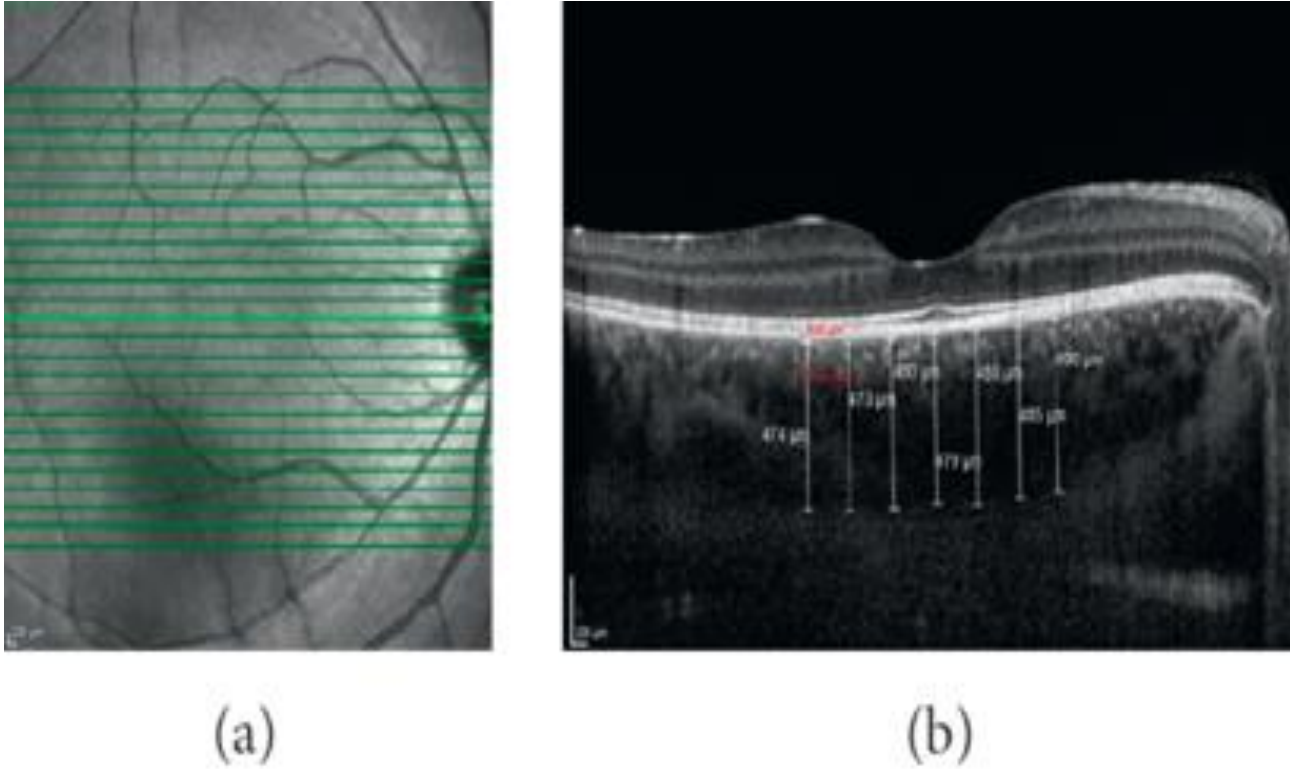
3.4.1. Koroid Kalınlık Değerlendirilmesi

BT'nin ölçümü, foveada, 1500 μm , 3000 μm nazal ve temporal konumunda olmak üzere 5 konumda bir Spectralis geliştirilmiş derinlik görüntüleme optik koherens tomografi cihazı (EDI-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Fovea için geçici μm . EDI-OKT ölçümleri tüm katılımcılara aynı zaman aralığında (09:00-11:00 saatleri arasında) yapıldı. Subfoveal BT tanımı, retina pigment epiteli üzerindeki hiper-yansıtıcı bir çizginin dış yüzeyi ile koriyoskleral bileşkenin iç dik kenarı arasında ölçülen uzunluk olarak belirlendi ve araştırmacılar tarafından manuel olarak hesaplandı (Şekil-2). Konumlandırmadaki küçük farklılıkların ölçülen kalınlığı etkileyebileceğini fark ederek, bu çalışmaya dahil edilmek için foveaya mümkün olduğunca yakın görüntüler yakalamak ve makulanın en ince noktasını görüntülemeyi seçmek gerekiyordu. Çalışmaya ve amacına kör olan iki bağımsız araştırmacı (EA-GAA), gerekli tüm ölçümleri gerçekleştirdi. Bu iki bağımsız araştırmacının ölçümlerinden belirlenen ortalama değer, analiz için kullanıldı. Değerlendirme için yalnızca iyi bir sinyal gücüne sahip olduğu belirlenen ve 20 dB veya daha yüksek bir sinyal-gürültü oranı içeren taramalar seçildi. Dokuz hasta, göz hareketi, zayıf fiksasyon veya medya opasiteleri nedeniyle düşük kaliteli OKT görüntüleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Şekil-2. EDI-OKT yöntemi ile manuel olarak, maküler koroid kalınlık ölçümü



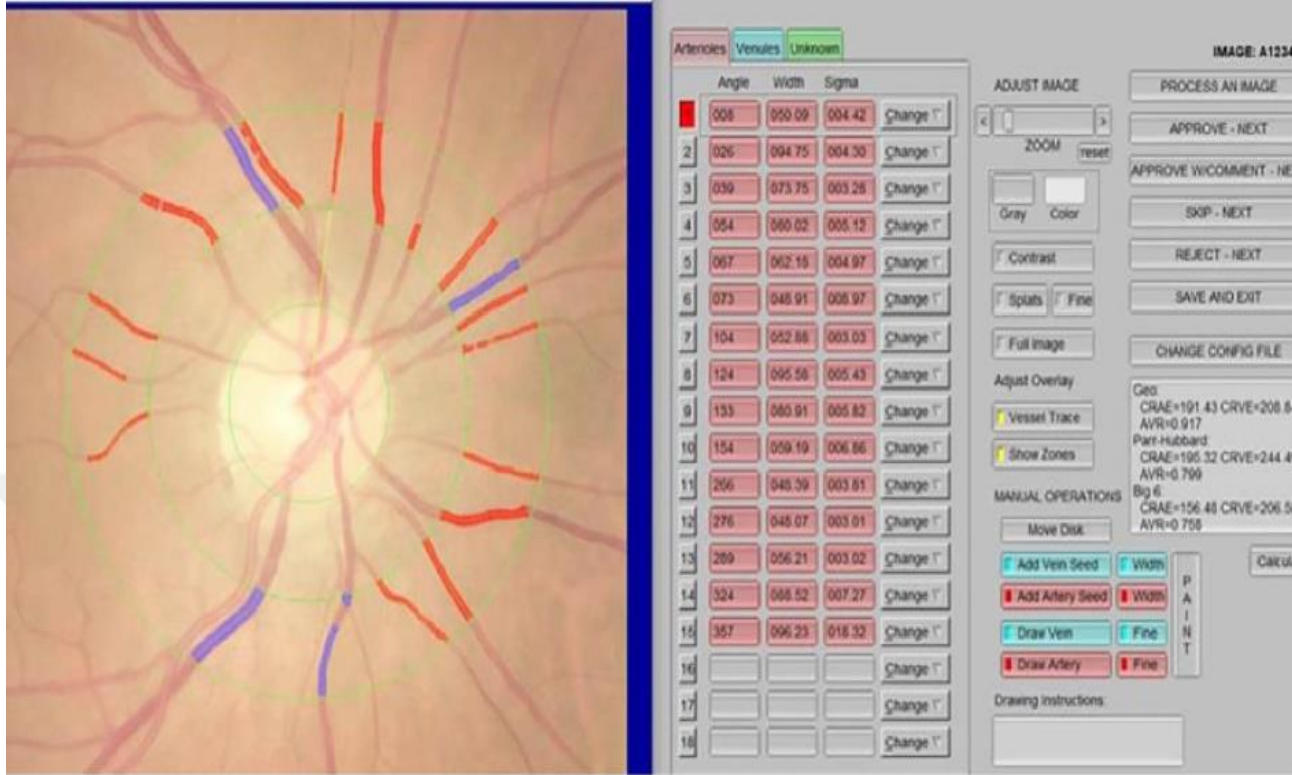
Şekil-3. Şizofreni hastalarında koroidal kalınlığın SD-OKT'nin EDI modu ile ölçülmesi



3.4.2. Retinal Arter ve Ven İçin Otomatik Damar Kalibrasyon Derecelendirmesi

Hasta ve kontrol gruplarının görüntüleme öncesi ve sonrasında tansiyonları ölçüldü; sistolik ve diastolik kan basıncıları normal aralıktaydı. Çalışmaya dahil edilen bütün gözlerin midriazisi sağlandıktan sonra renkli fundus görüntüleri Fundus kamera sistemi ile alındı. 50° renkli fundus fotoğrafları çekmek için bir Visucam500 fundus kamera sistemi (Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) kullanıldı. Santral retinal arter ve ven kalibreleri Interactive Vessel Analyzer programı ile analiz edildi (Wisconsin-Madison niversitesi'nden Dr. Nicola Ferrier'in izniyle, Madison, WI, ABD). Bu program dijital retina görüntüleri aracılığıyla retina damar genişliklerinin ölçümlerini yapmak için kullanılan yarı otomatik bir sistemdir. Fundus fotoğrafları aynı eğitimli teknisyen tarafından çekildi ve retina damar kalibresini ölçmek için maskeli deneyimli araştırmacılara (E.A. ve A.H.B.) gönderildi. Vasküler lm alanının belirlenmesi için fundus görüntülerine üç adet eř merkezli halka yerleştirildi. Disk kenarından yarım disk çapına kadar uzanan bölge ve yarım diskten 1 disk çapına kadar uzanan bölge içeren iki bölge tanımlandı. Ölçümler ilk araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş ve ikinci araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır. İki lm arasındaki fark %2'den fazla olduğunda yeniden ölçümler yapıldı. CRAE ve CRVE değerleri Hubbard ve ark. tarafından oluşturulan ve daha sonra Knudtson ve ark. alışmasında revize edilen formül kullanılarak hesaplanmıştır (47,48).

Şekil-4. IVAN’da retinal vasküler çap ölçümü

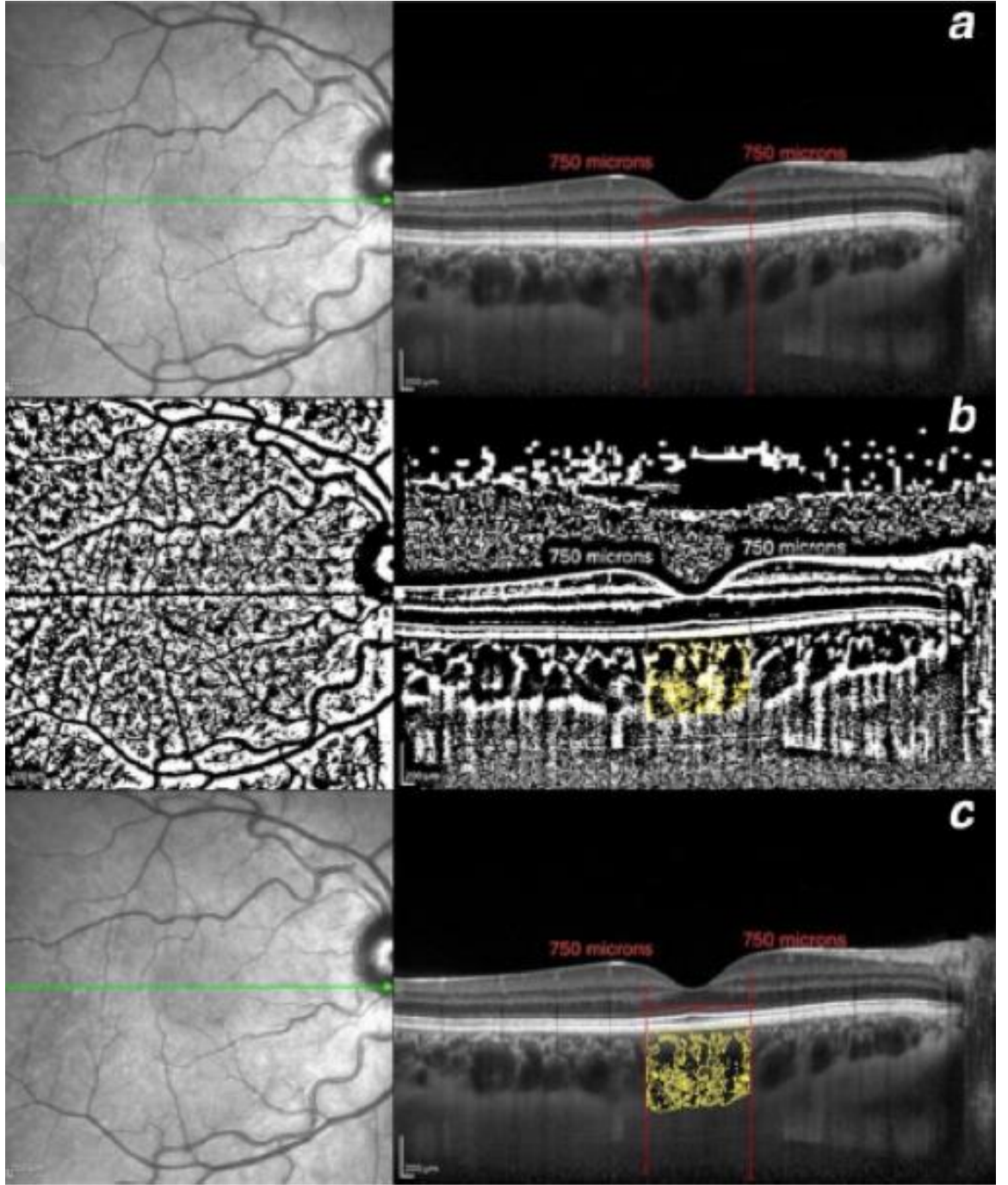


3.4.3. OKT Analizi: Koroid Vaskülerite İndeksi (CVI) Değerlendirilmesi

CVI optik koherens tomografinin spektral alanın gelişmiş bir derin görüntüleme modu aracılığıyla ölçüldü. (EDI-OCT; Spektralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya). Tüm OKT ölçümleri, günlük fizyolojik değişikliklerden uzak durmak için aynı zaman aralığında (10:00-12:00 saatleri arasında) aynı deneyimli teknisyen (EA-AB) tarafından yapıldı. Görüntüler Heidelberg Eye Explorer yazılımı (Heidelberg Eye Explorer sürüm 1.8.6.0; Heidelberg Engineering) kullanılarak görüntülendi ve ölçüldü. Yalnızca yüksek kaliteli taramalar (>25 Q) değerlendirildi. CVI'yi analiz etmek için, sağlanan OCT taramaları bir görüntü işleme programı aracılığıyla değerlendirildi. Bu değerlendirme açık kaynaklı bir yazılım

(<http://fiji.sc/>) aracılığıyla gerçekleştirildi. Görüntüler, daha önce Agrawal ve ark.12 tarafından açıklanan ve OCT taramalarının ImageJ sürüm 1.53a (Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, ABD) platformu aracılığıyla görüntülediği bir yöntemle incelendi. (49) İlk olarak, uzunluk birimi (μm olarak) ve piksel mesafesi (200 μm) ayarlanan ölçekte belirlendi. Niblack otolokal eşik aracılığıyla, görüntüler 8 bitlik tipe dönüştürülmüş ve daha sonra koroid-skleral kavşağı görüntülemek için ikili hale getirildi. Retina pigment epiteli ile koroid-skleral bileşke arasındaki toplam koroid alanını (TCA) seçmek için poligon aracı kullanıldı. Görüntüler daha sonra Kırmızı-Yeşil-Mavi renk tipine dönüştürüldü ve lümen alanını (LA) ifade eden koyu pikselleri seçmek için renk eşiği aracı kullanıldı. Açık renkli pikseller, LA'nın TCA'dan çıkarılmasıyla hesaplanan stromal alanı (SA) temsil ediyordu. CVI değeri, LA'nın TCA'ya oranı olarak belirlendi. Hem CT hem de CVI değerleri, hastaların klinik bilgilerine kör olan iki araştırmacı (EA, AB) tarafından ayrı ayrı ölçüldü. İstatistiksel analizde iki araştırmacının ölçüm araçları kullanıldı. CT ve CVI hesaplamalarının gözlemciler arası ve gözlemciler arası güvenilirliği, %95 güven aralığı (CI) ile sınıf içi korelasyon katsayıları (ICC) kullanılarak değerlendirildi. 0.75 ile 0.90 arasındaki ICC değerleri kabul edilebilir ve 0.90'dan büyük değerler mükemmel olarak kabul edildi.

Şekil-5. Koroidal vasküler indeksin hesaplanması. i.) EDI-OKT ile subfoveal koroidal alanın belirlenmesi. ii.) Binarizasyon tekniği ile subfoveal luminal ve stromal alanların tanımlanması. iii.) EDI SD-OKT görüntüsünde binarizasyon ile oluşturulan hedef koroid bölgesinin eklenmesi



3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Şizofreni ve sağlıklı kontrol grupları arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U veya bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarının kategorik değişkenleri Pearson chi-Square veya Fischer's Exact testi ile karşılaştırıldı. Şizofreni hastalarının retinal vasküler parametreleri ile PANSS skorları ve klinik özellikleri arasındaki ilişki Spearman ve Pearson korelasyon analizleri ile incelendi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu araştırmanın örneklemini Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına bağlı ayaktan takip polikliniklerine başvuran ve şizofreni tanısı ile takip edilen 76 hasta ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 88 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

Sosyodemografik Özelliklerle İlgili Bulgular (Tablo-1 ve Tablo-2)

Çalışmanın şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların %65.8'i (n=50) erkek, %34.2'si (n=26) kadındı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların %59.1'i (n=52) erkek, %40.9'u kadındı. Çalışmanın hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p=0.378$). Şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 31.4 (SS=7) iken, sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 29.8 (SS=6.5) idi. Grupların yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.125$). Çalışmanın şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıları ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$). Grupların eğitim düzeyleri arasında saptanan farklılık, post-hoc analiz bulgularına göre, sağlıklı kontrol grubundaki üniversite mezunu katılımcı oranının şizofreni hasta grubundaki üniversite mezunu katılımcı oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması ile ilişkili idi ($p<0.001$).

Şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların medeni durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.493$). Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda çalışma oranı %62.5 (n=55), şizofreni kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda ise %34.2 (n=26) idi ve gruplar

arasında çalışma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi ($p<0.001$).

Şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların sigara kullanma oranı (%60.5), sağlıklı kontrol grubuna göre (%23.9) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

Şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların alkol veya başka bir madde kullanım oranları farklılık göstermemekteydi (sırasıyla $p=0.664$ ve $p=0.146$).

Tablo-1. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken		Şizofreni Grubu (n=76)	Kontrol Grubu (n=88)	X ²	p
		Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)		
Cinsiyet	Kadın	26 (34.2)	36 (40.9)	0.778	0.378
	Erkek	50 (65.8)	52 (59.1)		
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	48 (63.2)	30 (34.1)	19.389	<0.001
	Lise	24 (31.6)	34 (38.6)		
	Üniversite	4 (5.3)	24 (27.3)		
Medeni Durum	Evli	19 (25)	29 (33)	1.482	0.493*
	Bekar	53 (69.7)	56 (51.4)		
	Boşanmış veya Dul	4 (5.3)	3 (3.4)		
Çalışma Durumu	Çalışıyor	26 (34.2)	55 (62.5)	13.056	<0.001
	Çalışmıyor	52 (65.8)	33 (37.5)		
Sigara Kullanımı	Var	46 (60.5)	21 (23.9)	22.685	<0.001
	Yok	30 (39.5)	67 (76.1)		
Madde Kullanımı	Var	3 (3.9)	2 (2.3)		0.664*
	Yok	75 (96.1)	86 (97.7)		
Alkol Kullanımı	Var	18 (23.7)	13 (14.8)	2.113	0.146
	Yok	60 (76.3)	75 (85.2)		

*Fischers's Exact test

Tablo-2. Şizofreni hastalarının antipsikotik tedavi özellikleri

Antipsikotik Tedavi		Ortalama±Standart Sapma	Sayı (Yüzde)	Aralık
	Olanzapin		22 (28.9)	
	Ketiapin		43 (56.6)	
	Risperidon		34 (44.7)	
	Risperidon uzun etkili injektabl		6 (7.8)	
	Aripiprazol		12 (15.7)	
	Klozapin		6 (7.8)	
	Amisülpirid		3 (3.9)	
	Paliperidon		4 (5.2)	
	Paliperidone palmitat injektabl		5 (6.5)	
	Sülpirid		2 (2.6)	
	Haloperidol		9 (11.8)	
	Klorpromazin		8 (10.5)	
	Trifluoperazin		4 (5.2)	
	Zuklopentiksol depot		8 (10.5)	
Olanzapine eşdeğer günlük antipsikotik dozu (mg)		25.1±8.3		14-43.1

**Şizofreni ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Retinal Vasküler Yapılara Dair
Parametrelerinin Karşılaştırılması (Tablo-3)**

Şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun görme keskinliği düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.167$). Grupların ortalama göz içi basınç değerleri arasında farklılık saptanmadı ($p=0.214$).

Şizofreni hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun subfoveal ile nazal-1500 µm ve nazal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.067$, $p=0.303$ ve $p=0.196$). Sağlıklı kontrol grubunun temporal-1500 µm ve temporal-1500 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları şizofreni hasta grubuna göre anlamlı düzeyde kalın saptandı (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.019$).

Şizofreni hasta grubunun retinal arter ve ven çapları sağlıklı kontrollere göre daha geniş saptandı (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.003$).

Grupların arasında total koroidal alan değerleri açısından istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0.097$). Grupların koroid stromal alan değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.288$), şizofreni hastalarının koroid luminal alan değerleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandı ($p=0.038$).

Şizofreni hastalarının koroidal vasküler indeksi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$).

Tablo-3. Şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarının retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişken	Şizofreni Grubu (n=76)	Kontrol Grubu (n=88)	t veya Z skoru	p
	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)		
BCVA	<0.01 (0-1)	<0.01 (0-1)	-1.381	0.167
IOP	11.63±1.8	12±2	1.248	0.214
Subfoveal	378.4±78.8	356.3±79.3	-1.845	0.067
Nazal-1500 µm	309±63	298.8±62.6	-1.033	0.303
Nazal-3000- µm	255.5±73.5	241.5±62.4	-1.300	0.196
Temporal-1500 µm	356.1±63	322.3±71.8	-3.212	0.002
Temporal-3000 µm	318.4±59.6	297.1±54.4	-2.379	0.019
CRAE	175.4±8	169±8.3	-2.372	0.028
CRVE	218.1±13.8	211.4±15	-2.999	0.003
TCA	0.86±0.1	0.83±0.1	-1.671	0.097
C-LA	0.72±0.1	0.69±0.1	-2.092	0.038
C-SA	0.14±0.03	0.14±0.04	-1.067	0.288
CVI	0.71±0.06	0.68±0.05	-3.298	0.001

Şizofreni Hastalarında Sosyodemografik, Klinik ve Retinal Vasküler Parametrelerin Cinsiyetler Arasında Karşılaştırılması (Tablo-4)

Şizofreni tanılı erkek ve kadın katılımcıların yaş, hastalık süresi ve yatış sayısı ortalamaları istatistiksel olarak farklılık göstermedi (sırasıyla p=0.470, p=0.598 ve p=0.801). Erkek ve kadın şizofreni hastalarının ortalama günlük olanzapine eşdeğer antipsikotik ilaç dozları istatistiksel olarak farklı değildi (p=0.740). Şizofreni

hastalarında PANSS-pozitif semptomlar, PANSS-negatif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji skoru ve PANSS toplam skorları cinsiyetler açısından farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0.565$, $p=0.916$, $p=0.332$ ve $p=0.406$).

Erkek ve kadın şizofreni hastalarının görme keskinliği düzeyleri istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($p=0.935$). Göz içi basınç değerleri erkek ve kadın şizofreni hastalarında farklılık göstermedi ($p=0.473$).

Erkek ve kadın şizofreni hastalarında subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm , temporal-1500 μm ve temporal-3000 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.880$, $p=0.607$, $p=0.644$, $p=0.659$ ve $p=0.587$).

Şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcılarda, retinal arter ve ven çapları cinsiyetler arasında farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0.397$ ve $p=0.433$).

Erkek ve kadın şizofreni hastalarının total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alan alan değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.904$, $p=0.951$ ve $p=0.873$).

Şizofreni hastalarında koroidal vasküler indeks ortalamaları cinsiyetler arasında farklılık göstermedi ($p=0.736$).

Tablo-4. Erkek ve kadın şizofreni hastalarında retinal vasküler yapılara ilişkin parametrelerin karşılaştırılması.

Değişken	Erkek Şizofreni Grubu (n=50)	Kadın Şizofreni Grubu (n=26)	t veya Z skoru	p
	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)		
Yaş	31±6.8	32.2±7.4	-0.726	0.470
Hastalık Süresi	6 (3.75-11.25)	7 (4.50-11)	-0.527	0.598
Yatış Sayısı	2 (1-3.25)	2 (1-3.25)	-0.252	0.801
Olanzapin Eşdeğer Dozu	30±6.4	29.5±4.8	0.332	0.740
PANSS-Pozitif	15.5±6.1	14.7±5.6	0.578	0.565
PANSS-Negatif	24.1±8.7	23.9±7.9	0.106	0.916
PANSS-Genel	40.9±11.7	38.3±10.3	0.977	0.332
PANSS-Total	80.8±22.1	76.5±19.9	0.835	0.406
BCVA	<0.01 (0-1)	<0.01 (0-1)	-0.082	0.935
IOP	12.1±1.9	11.8±2.2	0.721	0.473
Subfoveal	379.4±66.2	376.9±84.7	0.151	0.880
Nazal-1500 µm	306.1±61.4	313.1±66	-0.516	0.607
Nazal-3000- µm	252.4±71.7	259.9±76.7	-0.464	0.644
Temporal-1500 µm	353.6±56.4	359.6±71.9	-0.443	0.659
Temporal-3000 µm	315.5±52.9	322.6±68.7	-0.545	0.587
CRAE	174.8±8	176.2±7.6	-0.852	0.397
CRVE	217.2±13.6	219.5±14.1	-0.787	0.433
TCA	0.86±0.1	0.86±0.1	-0.121	0.904
LA	0.72±0.1	0.72±0.09	-0.061	0.951
SA	0.14±0.04	0.14±0.04	-0.160	0.873
CVI	0.71±0.06	0.71±0.06	0.339	0.736

Sağlıklı Kontrollerde Sosyodemografik ve Retinal Vasküler Parametrelerin Cinsiyetler Arasında Karşılaştırılması (Tablo-5)

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan erkek ve kadın katılımcıların yaş ortalamaları arasında fark saptanmadı ($p=0.853$).

Erkek ve kadın sağlıklı kontrollerin görme keskinliği düzeyleri istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($p=0.838$). Göz içi basınç değerleri erkek ve kadın sağlık kontrollerinde farklılık göstermedi ($p=0.770$).

Erkek ve kadın sağlıklı kontrollerde subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm , temporal-1500 μm ve temporal-3000 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.880$, $p=0.849$, $p=0.468$, $p=0.173$ ve $p=0.969$).

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda, retinal arter ve ven çapları cinsiyetler arasında farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0.603$ ve $p=0.179$).

Erkek ve kadın sağlıklı kontrollerin total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alan alan değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.559$, $p=0.343$ ve $p=0.263$).

Sağlıklı kontrollerde koroidal vasküler indeks ortalamaları cinsiyetler arasında farklılık göstermedi ($p=0.785$).

Tablo-5. Erkek ve kadın sağlıklı kontrollerde retinal vasküler yapılara ilişkin parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	Erkek Kontrol Grubu (n=52)	Kadın Kontrol Grubu (n=36)	t veya Z skoru	p
	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)		
Yaş	29.9±5.3	29.6±8	0.186	0.853
BCVA	<0.01 (0-1)	<0.01 (0-1)	-0.205	0.838
IOP	11.6±1.8	11.7±2	-0.293	0.770
Subfoveal	379.4±66.2	376.9±84.7	0.151	0.880
Nazal-1500 µm	357.5±78.3	353.9±82.8	0.191	0.849
Nazal-3000- µm	302.6±66.6	291.5±54.8	0.729	0.468
Temporal-1500 µm	248.6±64.2	228±57.6	1.375	0.173
Temporal-3000 µm	322±71.5	322.7±73.9	-0.040	0.969
CRAE	168.6±8	170.7±9	-0.522	0.603
CRVE	209.7±16	214.6±12.6	-1.356	0.179
TCA	0.84±0.1	0.82±0.1	0.587	0.559
LA	0.70±0.1	0.68±0.08	0.955	0.343
SA	0.14±0.04	0.15±0.03	-1.127	0.263
CVI	0.68±0.05	0.70±0.06	0.273	0.785

Sigara Kullanan ve Kullanmayan Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik, Klinik ve Retinal Vasküler Parametrelerinin Karşılaştırılması (Tablo-6)

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının yaş, hastalık süresi, yatış sayısı ve ortalama günlük olanzapine eşdeğer antipsikotik doz değeri istatistiksel olarak

anlamli farklilik göstermedi (sirasıyla $p=0.120$, $p=0.261$, $p=0.177$ ve $p=0.971$). Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının PANSS-pozitif semptomlar, PANSS-negatif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS toplam skorları arasında farklilik saptanmadı (sirasıyla $p=0.610$, $p=0.421$, $p=0.402$ ve $p=0.425$).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik yoktu ($p=0.484$). Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının göz içi basınc düzeyleri istatistiksel olarak anlamli farklilik göstermedi ($p=0.353$).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm , temporal-1500 μm ve temporal-3000 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları açısından farklilik saptanmadı (sirasıyla $p=0.935$, $p=0.990$, $p=0.673$, $p=0.448$ ve $p=0.417$).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında, retinal arter ve ven çapları farklilik göstermedi (sirasıyla $p=0.955$ ve $p=0.612$).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alan alan değerleri arasında istatistiksel olarak farklilik saptanmadı (sirasıyla $p=0.190$, $p=0.202$ ve $p=0.867$).

Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarında, koroidal vasküler indeks ortalamaları farklilik göstermedi ($p=0.557$).

Tablo-6. Sigara kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik, klinik ve retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara Kullanımı Var (n=46)	Sigara Kullanımı Yok (n=30)	t veya Z skoru	p
	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)		
Yaş	30.4±6.5	33±7.5	-1.573	0.120
Hastalık Süresi	6 (3-10.25)	6.5 (4-12)	-1.125	0.261
Yatış Sayısı	2 (1-3.25)	2 (1.75-3.25)	-1.350	0.177
Olanzapin Eşdeğer Dozu	29.8±6.3	29.9±5.2	-0.037	0.971
PANSS-Pozitif	15.5±5.8	14.8±6.1	0.513	0.610
PANSS-Negatif	24.7±8.9	23.1±7.6	0.810	0.421
PANSS-Genel	40.9±11.8	38.7±10.3	0.844	0.402
PANSS-Total	80.9±21.7	76.9±20.9	0.802	0.425
BCVA	<0.01 (0-1)	<0.01 (0-1)	-0.700	0.484
IOP	12.2±1.9	11.7±2.2	0.935	0.353
Subfoveal	377.2±75.8	378.7±73.8	-0.082	0.935
Nazal-1500 µm	308.8±74.4	309±59.7	-0.012	0.990
Nazal-3000- µm	261.4±80.1	253.6±71.8	0.424	0.673
Temporal-1500 µm	346.9±63.1	358.9±63	-0.763	0.448
Temporal-3000 µm	309.1±58	321.3±60.2	-0.816	0.417
CRAE	175.7±7.6	175.3±8	-0.056	0.955
CRVE	219.5±15.5	217.7±13.3	0.509	0.612
TCA	0.83±0.1	0.86±0.1	-1.321	0.190
LA	0.7±0.1	0.73±0.1	-1.286	0.202
SA	0.14±0.05	0.14±0.03	-0.168	0.867
CVI	0.7±0.07	0.71±0.06	-0.590	0.557

Sigara Kullanan ve Kullanmayan Sağlıklı Kontrollerin Retinal Vasküler Parametrelerinin Karşılaştırılması (Tablo-7)

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerde yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.453$).

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerin görme keskinliği düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.173$). Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerin göz içi basınç düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.511$).

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerin subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm , temporal-1500 μm ve temporal-3000 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.935$, $p=0.189$, $p=0.363$, $p=0.732$ ve $p=0.596$).

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerde, retinal arter ve ven çapları farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0.816$ ve $p=0.537$).

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerde total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alan alan değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.680$, $p=0.897$ ve $p=0.739$).

Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerde, koroidal vasküler indeks ortalamaları farklılık göstermedi ($p=0.919$).

Tablo-7. Sigara kullanan ve kullanmayan sağlıklı kontrollerin sosyodemografik ve retinal vasküler parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Sigara Kullanımı Var (n=21)	Sigara Kullanımı Yok (n=67)	t veya Z skoru	p
	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)	Ortalama±Standart Sapma veya Median (%25-75 Persentil)		
Yaş	28.9±5.9	30.1±6.7	-0.754	0.453
BCVA	<0.01 (0-1)	<0.01 (0-1)	-1.363	0.173
IOP	11.9±2.1	11.6±1.8	0.660	0.511
Subfoveal	377.2±75.8	378.7±73.8	-0.082	0.935
Nazal-1500 µm	346.6±79.4	371.1±78.2	-1.326	0.189
Nazal-3000- µm	293.5±61.8	306.9±64.1	-0.914	0.363
Temporal-1500 µm	243.5±67.2	238.5±55.1	0.343	0.732
Temporal-3000 µm	318.7±73.3	327.7±70.4	-0.532	0.596
CRAE	170.3±8	168.6±8.9	0.233	0.816
CRVE	212.3±14.9	210.1±15.3	0.620	0.537
TCA	0.83±0.1	0.84±0.1	-0.414	0.680
LA	0.7±0.09	0.7±0.1	-0.129	0.897
SA	0.14±0.03	0.15±0.04	-0.335	0.739
CVI	0.7±0.05	0.68±0.06	-0.102	0.919

Şizofreni Hastalarında Sosyodemografik Özellikler ile Semptom Şiddetleri Arasındaki İlişki (Tablo-8)

Şizofreni hastalarında yaş ile PANSS-pozitif semptomlar, PANSS-negatif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.306$, $p=0.077$, $p=0.501$ ve $p=0.422$). Şizofreni hastalarında hastalık süresi ile PANSS-negatif semptomlar skorları arasında pozitif

yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.021$), hastalık süresi ile PANSS-pozitif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS toplam skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.274$, $p=0.215$ ve $p=0.182$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile PANSS-negatif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS toplam skorları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.039$ ve $p=0.017$), yatış sayısı ile PANSS-pozitif semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.212$). Şizofreni hastalarında ortalama günlük olanzapine eşdeğer antipsikotik dozu ile PANSS-pozitif semptomlar, PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS toplam skorları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.018$ ve $p=0.013$). Şizofreni hastalarında ortalama günlük olanzapine eşdeğer antipsikotik dozu ile PANSS-negatif semptomlar skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.242$).

Tablo-8. Şizofreni hastalarının bazı demografik özellikleri ile semptom şiddetleri arasındaki ilişki

Değişken		PANSS-Pozitif	PANSS-Negatif	PANSS-Genel Psikopatoloji	PANSS-Total
Yaş	r	0.12	0.20	0.078	0.10
	p	0.306	0.077	0.501	0.422
Hastalık Süresi	r	0.13	0.27	0.14	0.16
	p	0.274	0.021	0.215	0.182
Yatış Sayısı	r	0.15	0.36	0.24	0.28
	p	0.212	0.001	0.039	0.017
Olanzapin Eşdeğer Dozu	r	0.34	0.14	0.28	0.29
	p	0.003	0.242	0.018	0.013

Şizofreni Hastalarında Sosyodemografik Özellikler ile Retinal Vasküler Parametreler Arasındaki İlişki (Tablo-9)

Şizofreni hastalarında yaş ile görme keskinliği, göz içi basıncı, subfoveal, nazal-1500 µm, nazal-3000 µm, temporal-1500 µm ve temporal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.296$, $p=0.148$, $p=0.281$, $p=0.389$, $p=0.179$, $p=0.210$ ve $p=0.091$). Şizofreni hastalarında yaş ile retinal arter ve ven çapları arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.346$ ve $p=0.395$). Şizofreni hastalarında yaş ile total koroidal alan ve koroid stromal alan arasında anlamlı ilişki bulunmazken (sırasıyla $p=0.990$ ve $p=0.342$), yaş ile koroid luminal alan arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.009$). Şizofreni hastalarında yaş ile koroidal vaküler indeks arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.042$).

Şizofreni hastalarında hastalık süresi ile görme keskinliği, göz içi basıncı, subfoveal, nazal-1500 µm, nazal-3000 µm, temporal-1500 µm ve temporal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.895$, $p=0.094$, $p=0.650$, $p=0.805$, $p=0.736$, $p=0.413$ ve $p=0.177$). Şizofreni hastalarında hastalık süresi ile retinal arter ve ven çapları arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.059$ ve $p=0.189$). Şizofreni hastalarında hastalık süresi ile total koroidal alan ve koroid stromal alan arasında anlamlı ilişki bulunmazken (sırasıyla $p=0.900$ ve $p=0.481$), hastalık süresi ile koroid luminal alan arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.016$). Şizofreni hastalarında hastalık süresi ile koroidal vaküler indeks arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.032$).

Tablo-9. Şizofreni hastalarında bazı demografik ve klinik özelliklerin retinal vasküler parametrelerle ilişkisi

Değişken		Yaş	Hastalık Süresi	Yatış Sayısı	Olanzapin Eşdeğer Dozu
BCVA	r	-0.12	-0.02	0.01	-0.15
	p	0.296	0.895	0.963	0.211
IOP	r	-0.17	-0.19	-0.17	-0.15
	p	0.148	0.094	0.152	0.200
Subfoveal	r	0.13	0.05	0.07	-0.04
	p	0.281	0.650	0.538	0.753
Nazal-1500 µm	r	0.10	0.03	0.06	0.01
	p	0.389	0.805	0.606	0.925
Nazal-3000 µm	r	0.16	0.04	0.09	0.15
	p	0.179	0.736	0.448	0.202
Temporal-1500 µm	r	0.15	0.10	0.27	-0.03
	p	0.210	0.413	0.016	0.827
Temporal-3000 µm	r	0.20	0.16	0.24	0.006
	p	0.091	0.177	0.042	0.962
CRAE	r	0.11	0.22	0.26	0.09
	p	0.346	0.059	0.029	0.428
CRVE	r	0.10	0.15	0.25	0.10
	p	0.395	0.189	0.03	0.413
TCA	r	-0.002	0.02	-0.03	0.09
	p	0.990	0.900	0.810	0.467
LA	r	0.30	0.28	0.28	0.14
	p	0.009	0.016	0.016	0.221
SA	r	0.11	0.08	0.13	0.03

	p	0.342	0.481	0.264	0.783
CVI	r	0.23	0.25	0.32	0.17
	p	0.042	0.032	0.004	0.145

Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile görme keskinliği, göz içi basıncı, subfoveal, nazal-1500 µm, nazal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.963$, $p=0.152$, $p=0.538$, $p=0.606$ ve $p=0.448$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile temporal-1500 µm ve temporal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.042$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile retinal arter ve ven çapları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.029$ ve $p=0.03$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile total koroidal alan ve koroid stromal alan arasında anlamlı ilişki bulunmazken (sırasıyla $p=0.810$ ve $p=0.264$), yatış sayısı ile koroid luminal alan arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.016$). Şizofreni hastalarında yatış sayısı ile koroidal vaküler indeks arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.004$).

Şizofreni Hastalarında Semptom Şiddeti İle Retinal Vasküler Parametreler Arasındaki İlişki (Tablo-10)

Şizofreni hastalarında PANSS-pozitif semptomlar skorları ile görme keskinliği ve göz içi basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.567$ ve $p=0.336$). Hastaların PANSS-pozitif semptomlar skorları ile subfoveal, nazal-1500 µm, nazal-3000 µm, temporal-1500 µm ve temporal-3000 µm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.158$, $p=0.120$, $p=0.069$, $p=0.280$ ve $p=0.553$). Şizofreni hastalarında PANSS-

pozitif semptomlar skorları ile retinal arter ve ven çapları arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.125$ ve $p=0.161$). Şizofreni hastalarının PANSS- pozitif semptomlar skorları ile total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.388$, $p=0.199$ ve $p=0.337$). Hastaların PANSS-pozitif semptomlar skorları ile koroidal vasküler indeks değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.279$).

Şizofreni hastalarında PANSS-negatif semptomlar skorları ile görme keskinliği ve göz içi basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.817$ ve $p=0.568$). Hastaların PANSS-negatif semptomlar skorları ile subfoveal, nazal-1500 μm ve nazal-3000 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.048$, $p=0.007$ ve $p=0.038$). Hastaların PANSS-negatif semptomlar skorları ile temporal-1500 μm ve temporal-3000 μm koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.069$ ve $p=0.238$). Şizofreni hastalarında PANSS-negatif semptomlar skorları ile retinal arter çapı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.024$), retinal ven çapı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.905$). Şizofreni hastalarında PANSS-negatif semptomlar skorları ile total koroidal alan ve koroid stromal alan değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken (sırasıyla $p=0.864$ ve $p=0.366$), koroid luminal alan değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.001$). Hastaların PANSS-negatif semptomlar skorları ile koroidal vasküler indeks değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.003$).

Şizofreni hastalarında PANSS-genel psikopatoloji skorları ile görme keskinliği ve göz içi basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

(sırasıyla $p=0.413$ ve $p=0.975$). Hastaların PANSS-genel psikopatoloji skorları ile subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm ve temporal-1500 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.001$, $p=0.038$ ve $p=0.031$). Şizofreni hastalarında PANSS-genel psikopatoloji skorları ile retinal arter ve ven çapları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.068$ ve $p=0.510$). Şizofreni hastalarının PANSS-genel psikopatoloji skorları ile total koroidal alan, koroid luminal alan ve koroid stromal alanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.847$, $p=0.362$ ve $p=0.087$). Şizofreni hastalarında PANSS-genel psikopatoloji skorları ile koroidal vasküler indeks arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.087$).

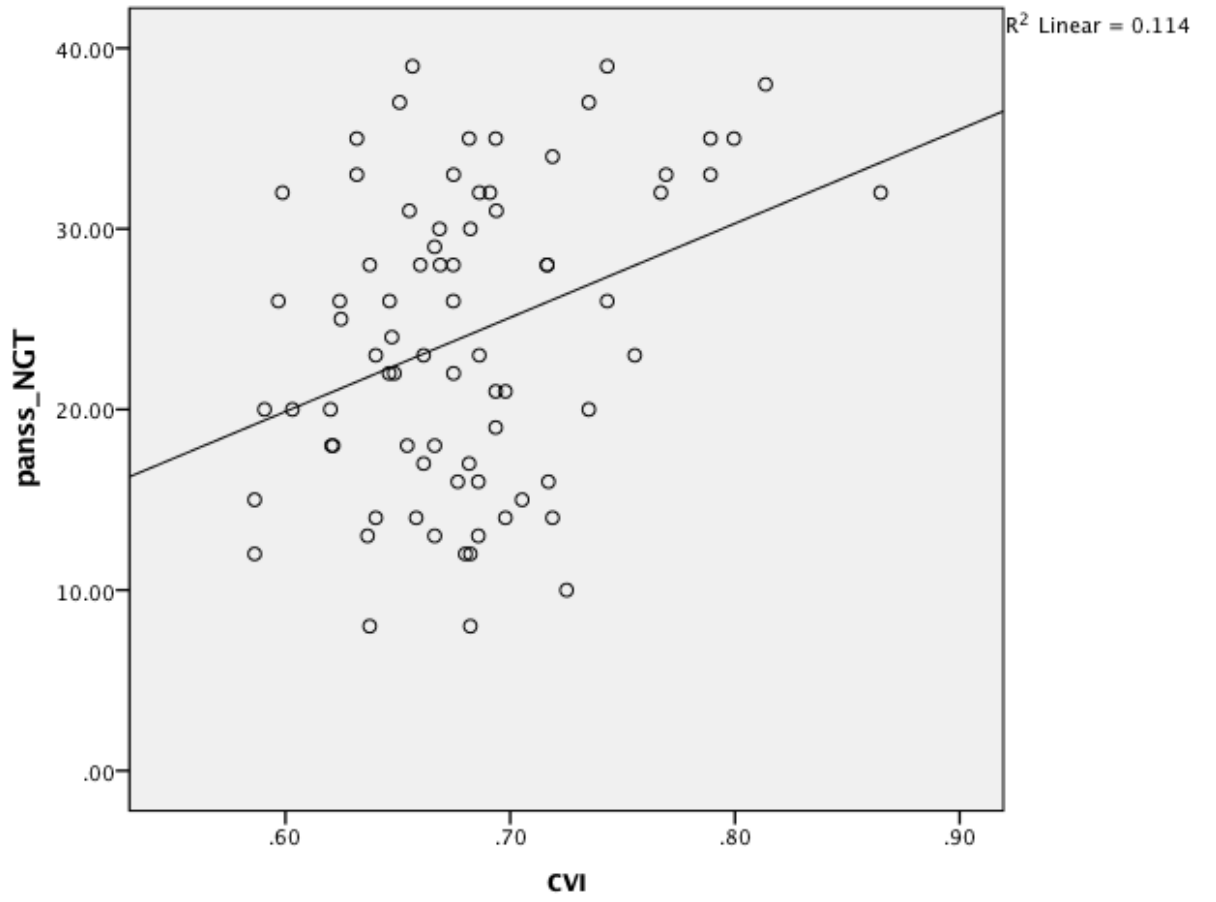
Şizofreni hastalarında PANSS-total skorları ile görme keskinliği ve göz içi basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.671$ ve $p=0.943$). Hastaların PANSS-total skorları ile subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm ve temporal-1500 μm çaplarında koroid tabaka kalınlıkları arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.015$ ve $p=0.037$). Şizofreni hastalarında PANSS-total skorları ile retinal arter çapı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.029$), PANSS-total skorları ile ven çapı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.512$). Şizofreni hastalarında PANSS- negatif ve PANSS-total skorları ile total koroidal alan ve koroid luminal alan değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken (sırasıyla $p=0.819$ ve $p=0.253$), koroid stromal alan değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.015$). Şizofreni hastalarında PANSS-negatif ve total skorları ile koroidal vasküler indeks arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.042$). (Grafik-1 ve Grafik-2).

Tablo-10. Şizofreni hastalarında semptom şiddeti ile retinal vasküler parametreler arasındaki ilişki

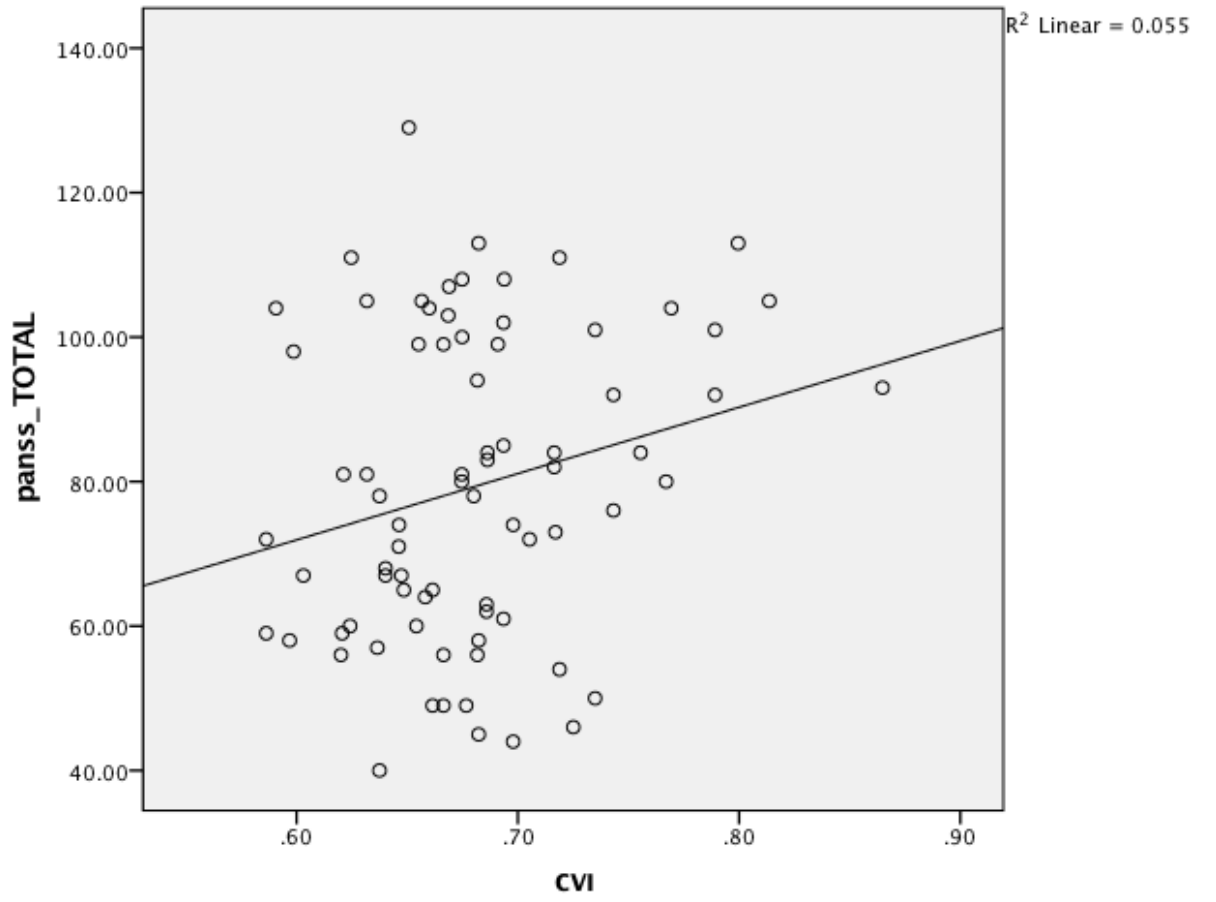
Değişken		PANSS-Pozitif	PANSS-Negatif	PANSS-Genel Psikopatoloji	PANSS-Total
BCVA	r	-0.07	0.03	-0.10	-0.05
	p	0.567	0.817	0.413	0.671
IOP	r	0.11	0.07	-0.004	0.008
	p	0.336	0.568	0.975	0.943
Subfoveal	r	0.16	0.23	0.30	0.30
	p	0.158	0.048	0.01	0.009
Nazal-1500 µm	r	0.18	0.31	0.36	0.36
	p	0.120	0.007	0.001	0.001
Nazal-3000 µm	r	0.21	0.24	0.24	0.28
	p	0.069	0.038	0.038	0.015
Temporal-1500 µm	r	0.13	0.21	0.25	0.24
	P	0.280	0.069	0.031	0.037
Temporal-3000 µm	r	0.07	0.14	0.17	0.15
	p	0.553	0.238	0.141	0.207
CRAE	r	0.18	0.26	0.21	0.25
	p	0.125	0.024	0.068	0.029
CRVE	r	0.16	0.01	0.08	0.08
	p	0.161	0.905	0.510	0.512
TCA	r	0.10	0.02	-0.02	-0.03
	p	0.388	0.864	0.847	0.819
LA	r	0.11	0.37	0.20	0.28
	p	0.337	0.001	0.087	0.015
SA	r	0.15	0.11	0.11	0.13

	p	0.199	0.366	0.362	0.253
CVI	r	0.13	0.34	0.20	0.23
	p	0.279	0.003	0.087	0.042





Grafik-1. Şizofreni hastalarında negatif semptom skorları ile koroidal vasküler indeks arasındaki ilişki ($r=.34$, $p=0.003$)



Grafik-2. Şizofreni hastalarında PANSS-total skorları ile koroidal vasküler indeks arasındaki ilişki ($r=.23$, $p=0.042$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanısı almış hastaların gözün retinal vasküler yapılarına ait değerlerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır. Çalışmanın amacı kapsamında, şizofreni hastalarının göz basıncı, görme keskinliği, retinal tabaka kalınlıkları, retinal arter ve ven çapları, koroidal alan hacimleri ve koroid vasküler indeks değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın en önemli bulguları; i) şizofreni hastalarının ortalama temporal-1500 μm ve 3000 μm çaplarında retinal koroidal kalınlıklarının sağlıklı kontrollere göre daha kalın olması, ii) şizofreni hastalarının ortalama retinal arter ve ven çapının sağlıklı kontrollere göre daha geniş olması, iii) şizofreni hastalarının ortalama luminal alan çapının sağlıklı kontrollere göre daha geniş olması ve iv) şizofreni hastalarının ortalama koroidal vasküler indeks değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmasıdır.

Bu çalışmanın bulgularına göre, sağlıklı bireylerin eğitim düzeyleri şizofreni hastalarına göre daha yüksektir. Daha önce yayımlanmış birçok araştırmada da, şizofreni hastalarının eğitim düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olabileceği bildirilmiştir (50-53).

Örneğin, yakın zamanda yayımlanmış bir meta-analizin bulgularına göre şizofreni hastalarının akademik başarı düzeyleri sağlıklılara göre daha düşük saptanmıştır (54). Çalışmamızın bu bulgusunun literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Şizofreni hastalarında eğitim düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olması, şizofreninin kognitif beceriler üzerindeki olumsuz etkileri ile açıklanabilir. Nitekim, şizofreni hastalarının büyük bir kısmında özellikle uzun hastalık süresi ve geçirilmiş psikotik atak sayısının fazla olması kognitif yetileri azaltmakta, sonuç olarak da

akademik başarı düzeylerinin daha düşük olmasına sebep olmaktadır (55-57). Ayrıca şizofreni hastalarında sosyal içe çekilmenin de akademik başarı düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (58,59).

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, şizofreni hastalarında çalışma oranının sağlıklı bireylere göre daha düşük olmasıdır. Şizofreninin, bireylerin işlevsellik alanlarının neredeyse tümüne olumsuz etkileri olmaktadır. Şizofrenide kognitif beceriler, sosyal beceriler ve motor becerilerin hastalığın yıkıcı etkilerine bağlı olarak azalmaktadır. Hastalığın bu beceriler üzerine olumsuz etkilerinin şizofreni tanılı bireylerde çalışma oranının düşürdüğü söylenebilir. Nitekim, literatürde şizofreni hastalarında yeti yitimi ve işlevsellikte azalmanın çalışma oranlarını düşürdüğünü bildiren birçok yayın bulunmaktadır (60-63) Çalışmamızın bu bulgusunun, literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarında sigara kullanma oranının sağlıklı kontrollere oranla yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarında nikotin tüketme oranlarının sağlıklılara göre daha yüksek olduğu uzun zamandır bilinen bir demografik ve klinik farklılıktır. Şizofreni hastalarında sigara kullanma oranının %50-70 civarında olduğu ve bu oranın psikiyatrik bir hastalığı olmayan bireylere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64-67). Bizim çalışmamızın örneklemini oluşturan şizofreni tanılı bireylerdeki sigara kullanma oranının, literatürde yer alan önceki çalışmaların bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Şizofreni hastalarında yoğun sigara tüketiminin, santral sinir sisteminde harabiyete maruz kalmış ve azalmış asetilkolinerjik nöronların daha fazla uyarılmasına aracılık eden bir “tepki” olduğu iddia edilmektedir. Birçok klinisyen bu tepkiyi bir tür “kendini tedavi etme” olarak tanımlamakta, şizofreni hastalarının

yoğun sigara tüketimi ile dikkat başta olmak üzere azalmış kognitif becerileri kompanse etmeye çalıştıklarını düşünmektedir (68-71).

Son yıllarda şizofrenide görme fonksiyonlarının etkilendiğini bildiren çok sayıda araştırma yayımlanmıştır. Örneğin, şizofreni hastalarında görme keskinliği ve göziçi basıncının sağlıklı bireylere göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. Bu çalışmaların bulguları farklı sonuçları ortaya koymuştur. Bazı araştırmalar şizofreni hastalarında görme keskinliğinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirirken, başka çalışmaların bulguları ise şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin görme keskinliklerinin farklı olmadığını göstermiştir (72,73). Silverstein ve ark. şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin görme keskinliğinin farklılık göstermediğini bildirmiştir (74). Diğer taraftan bazı araştırmaların bulguları şizofreni hastalarında görme keskinliğinin azaldığını, hatta şizofreni hastalarının henüz hastalık tanısı almadığı erken dönemlerde görme keskinliğinin etkilendiğini göstermiştir (75). Bizim çalışmamızın bulgularına göre, şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin görme keskinlikleri arasında fark saptanmamıştır. Araştırmaların çelişkili bulguları araştırmaların desenleri, örneklemelerinin farklı demografik ve klinik özelliklere sahip olması ile açıklanabilir. Ayrıca, şizofreni hastalarında görme keskinliğinin özellikle antipsikotik ilaçlar ve eşlik eden metabolik hastalıklarla etkilenebileceği bilinmektedir. Bizim çalışmamızın örneklemi oluşturarak katılımcıların diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi görme keskinliğini etkileyebilecek hastalıklara sahip olmaması, şizofreni hastalarının görme keskinliklerinin sağlıklı bireylerden farklı olmamasını açıklayabilir. Ayrıca şizofreni hastalarının görme keskinlikleri ile ortalama olanzapine eşdeğer antipsikotik ilaç dozu arasında bir ilişki saptanmaması da, bizim çalışmamızda görme keskinliğinin

antipsikotik tedaviye bağı bir değişim göstermediği şeklinde yorumlanabilir. Literatürde şizofreni hastalarının göziçi basınçlarının da görme keskinliğine benzer şekilde sağlıklı bireylerden farklılık gösterebildiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi, şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin göziçi basınçlarının farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (76-78). Bazı araştırmalar antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında göziçi basıncını değiştirebileceğini göstermiştir (79). Bizim çalışmamızda şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin göziçi basınç değerleri farklılık göstermemiştir. Ayrıca bulgularımıza göre, şizofreni hastalarında göziçi basınç değerleri ile ortalama antipsikotik ilaç dozu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin göziçi basınç değerleri arasında birbirinden farklı bulguların elde edilmesi, araştırmaların örneklemelerini oluşturan hastaların yaş, hastalık süresi, psikotik atak sayısı, ortalama antipsikotik ilaç dozu gibi özelliklerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Son yıllarda yayımlanmış bazı araştırmalar, retinal vasküler yapılarda ortaya çıkan değişikliklerin santral sinir sistemi dejenerasyonuna işaret edebileceğini düşündürmektedir. Retina ve santral sinir sisteminin aynı embriyolojik taslaktan (ektoderm) gelişiyor olması, bu hipotezi anlamlı kılmaktadır. Şizofreni hastalarında da retinal vasküler abnormalliklerin olduğunu gösteren bulgular sunulmuştur. Örneğin; Korann ve arkadaşları şizofreni hastalarında retinal ven çapı ile kortikal kalınlık arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu bildirmiştir (80). Şizofreni hastaları, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırdığı bir araştırmanın bulgularına göre şizofreni veya bipolar bozukluk hastalarının retinal ven ve arter çapları sağlıklı kontrollere göre daha geniş saptanmıştır (81). Meier ve arkadaşları, şizofreni hastalarında retinal ven çaplarının sadece sağlıklı kontrollere

göre değil hipertansiyon, diyabet ve depresyon hastalarına göre de daha geniş olduğunu bildirmiştir (82). Bizim çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarının hem retinal arter hem de retinal ven çaplarının sağlıklı gönüllülere göre daha geniş olduğunu göstermiştir. Öte yandan Meier ve arkadaşları şizofreni hastalarında retinal ven çapı ile psikotik belirtiler arasında ilişki olduğunu bildirmişken, bizim çalışmamızın bulguları şizofreni hastalarında hospitalizasyon sayısı ile daha geniş retinal arter ve ven çapları ile arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Başka bir deyişle, şizofreni hastalarında daha fazla sayıda hastane yatışı (psikotik atak sayısı) daha geniş retinal arter ve ven çapları ile ilişkili gibi görünmektedir. Retinal arter ve ven yapılarının genişlemesinde sistemik inflamatuvar yanıtın önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Örneğin; C-reaktif protein (CRP), Interlökin-6 (IL-6), beyaz küre sayısı, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin farklı hastalık gruplarında daha geniş retinal arter ve ven çapları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (83-85) Şizofreni hastalarının psikotik dönemlerinde de sistemik inflamatuvar yanıtın arttığına dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin; Jacomb ve ark. şizofreni hastalarının akut psikotik dönemlerinde CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu saptamıştır (86). Bir diğer sistemik inflamatuvar belirteci olan IL-6 düzeylerinin şizofreni hastalarında psikotik alevlenmede önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (87,88). Yüksek PAI-1 düzeyleri ile düşük plazminojen aktivatör (tPA) düzeylerinin şizofreninin patogenezi ile ilişkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (89,90). Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarında daha fazla hospitalizasyon sayısı (psikotik atak sayısı) ile daha geniş retinal arter ve ven çapları ile ilişkisi, artmış sistemik inflamatuvar yanıtın bu değişkenlerle (psikotik atak sayısı, negatif semptom şiddeti ve geniş retinal arter

veya ven çapı) ilişkisi ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ayrıca şizofreni hastalarının negatif semptom skorları ile retinal arter çapları arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Yani, şizofreni hastalarının negatif semptomlarının şiddeti arttıkça retinal arter çapları genişlemektedir. Daha önce yapılan araştırmaların bulguları, sistemik inflamutar yanıtın değişikliklerin şizofreni hastalarında sadece akut psikotik belirtilerin değil negatif belirtilerin de ortaya çıkışı ve süreklilik kazanmasında rol oynadığını göstermiştir (91-94). Örneğin; Liemburg ve arkadaşları şizofreni hastalarında CRP düzeyleri ile negatif semptom düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmiştir (95). Yakın zamanda yayımlanmış başka bir araştırmanın bulguları ise, şizofreni hastalarında yüksek IL-6 seviyelerinin daha şiddetli negatif semptom düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (96). İlk epizot ve ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada da, bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un düşük seviyelerinin daha şiddetli negatif semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (97). Goldsmith ve arkadaşları, şizofreni hastalarının 1 yıllık takip çalışmasında TNF düzeylerinin şiddetli negatif semptom düzeylerini yordadığını bildirmiştir (98). Şizofrenide psikotik atak sayısı ile geniş retinal arter veya ven çapları arasında, negatif semptom şiddeti ile daha geniş retinal arter çapları arasında sistemik inflamatuvar belirteçlerin moderatör (düzenleyici) bir etkisi olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, şizofreni hastalarında psikotik alevlenme dönemlerinde spesifik inflamatuvar belirteçlerin retinal vasküler yapılarıdaki değişikliklerle ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Gözün koroid tabakası, zengin kanlanma ağına sahip, retinal epitelyumun ve fotoreseptörlerin metabolizmasında ve görme ile ilişkili fonksiyonların yerine getirilmesinde önemli role sahip olan bir bölgedir (99). Koroidal alanın yoğun

vasküler ağı sahip olması, sistemik hastalıklardan daha fazla etkilenmesine sebep olabilmektedir. Bu sebeple son yıllarda, retinal koroidal tabaka kalınlığı bazı sistemik hastalıkların tanınması için olası bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (100). Özellikle Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve şizofreni gibi santral sinir sisteminde dejenerasyonla giden hastalıklarda retinal koroidal tabaka kalınlığının değişim gösterdiği bildirilmiştir (101). Bilgilerimize göre, ülkemizde daha önce yapılan üç kesitsel araştırmada şizofreni hastalarının retinal koroidal tabaka kalınlığı sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan ikisinde şizofreni hastalarının ortalama retinal koroidal tabaka kalınlığı sağlıklı bireylere göre daha kalın saptanmışken, çalışmalardan birinde şizofreni hastaları ile sağlıklı bireylerin retinal koroidal tabaka kalınlıkları arasında fark saptanmamıştır (1,44,102). Öte yandan obsesif-kompulsif bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi sistemik inflamatuvar yanıtın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu bilinen psikiyatrik hastalıklarda da retinal koroidal tabaka kalınlığının sağlıklı kontrollere göre daha kalın olduğu bildirilmiştir (103,104). Bizim çalışmamızın bulgularına göre, şizofreni hastalarının temporal-1500 μm ve 3000- μm çaplarında retinal koroidal tabaka kalınlıkları sağlıklı kontrollere göre daha kalın saptanmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarının subfoveal, nazal-1500 μm ve nazal-3000 μm çaplarında retinal koroidal tabaka kalınlıkları ile PANSS-negatif skorları arasında; subfoveal, nazal-1500 μm , nazal-3000 μm ve temporal-1500 μm çaplarında retinal koroidal tabaka kalınlıkları ile PANSS-genel psikopatoloji ve PANSS-total skorları arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür. Her ne kadar retinal vasküler değişiklikler ile dejeneratif beyin hastalıkları arasındaki ilişki yeterince aydınlatılamamış olsa da, sistemik inflamatuvar değişikliklerin her iki değişken için ortak bir ortak yol olduğu düşünülmektedir.

(105). Sistemik inflamasyondan etkilenebilen retinal koroidal alanın, şizofreni gibi nörodejenerasyonla giden ve sistemik inflamatuvar yanıtın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu bilinen bir bozukluktan etkilenebileceği söylenebilir. Ayrıca şizofreni hastaları ile yapılan flash elektroretinogram (fERG) çalışmaları, şizofreni hastalarında retinal koroidal tabakanın beslediği fotoreseptörler ve retinal hücrelerde fonksiyonel bozulmalar olduğunu göstermiştir (106-108) Örneğin yakın zamanda yayımlanmış bir araştırmada, Demmin ve arkadaşları şizofreni hastalarında ganglion hücre aktivasyonun sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Demmin ve arkadaşları, ayrıca azalmış retinal hücre yanıtlarının yüksek negatif semptom düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (106). Bir başka çalışmada Balogh ve arkadaşları, şizofreni hastalarının akut psikotik dönemde yüksek pozitif semptom şiddetinin düşük kon hücre aktivitesi ile ilişkili olduğunu, 8 haftalık tedavi sonrasında bu ilişkinin gözlenmediğini bildirmiştir (107). Öte yandan şizofrenin patogeneğinde önemli bir fonksiyonu olan dopaminerjik disfonksiyonun aynı zamanda retinal amakrin hücrelerin kaybına da sebep olduğu düşünülmektedir (109,110).

CVİ, son yıllarda sistemik hastalıklarda inflamasyon belirteci olarak tanımlanmış özgül bir parametre olarak dikkat çekmektedir. CVİ luminal koroidal alanın total koroidal alana oranı olarak hesaplanmaktadır (111). Son birkaç yılda yapılan araştırmalar CVİ değerlerinin sistemik, otoimmün, gelişimsel veya dejenerasyonla giden hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur (104,112-115). Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada, obsesif kompulsif bozukluğu olan hastaların ortalama CVİ değeri sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanmış ve obsesif kompulsif bozukluk hastalarının CVİ değeri bir

sistemik inflamatuvar yanıt belirteci olarak kabul edilen nötrofil/lenfosit oranı ile doğrusal ilişki göstermiştir (104). Koroner arter hastalığı olan bireylerde yapılan bir araştırmanın bulgularına göre, CVİ değeri daha fazla sayıda (3 koroner arter) koroner arter tutulumunun bir yordayıcısı olarak saptanmıştır (114). Bilgilerimize göre, literatürde şizofreni hastalarında CVİ değerinin araştırıldığı bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, şizofreni hastalarının CVİ değerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca çalışmamız, şizofreni hastalarında CVİ değeri ile semptom şiddetleri ve bazı klinik parametreler arasındaki ilişkiyi de incelemektedir. Bizim çalışmamızın bulgularına göre, şizofreni hastalarının ortalama CVİ değeri sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Ayrıca, şizofreni hastalarının CVİ değeri yaş, hastalık süresi ve yatış sayısı (psikotik atak sayısı) ile doğrusal bir ilişki göstermiştir. Başka bir deyişle daha uzun süreli hastalık süresi veya daha fazla hospitalizasyon gerektiren psikotik atak sayısı şizofreni hastalarında daha yüksek CVİ değerleri ile ilişkilidir. Öte yandan, bulgularımıza göre şizofreni hastalarının CVİ değerleri ile PANSS-negatif semptom skorları ve PANSS-total skorları arasında doğrusal bir ilişki saptandı. Yani, şizofreni hastalarında daha şiddetli negatif belirtiler ve toplam belirti düzeyleri daha yüksek CVİ değerleri ile ilişkilidir. Şizofreninin patogenezinde anjiogenezis sürecinde birtakım anormalliklerin olduğu ve bu anormalliklerin hastalığın ortaya çıkışında bir fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir (116). Örneğin; şizofreni hastalarında henüz ilk psikotik atakta dahi anjiogenezinin bir sinyal proteini olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinin sağlıklı bireylere göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (117,118). Yine şizofreni hastalarında anjiogenezde önemli faktör ve parametrelerden ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler

hücre adezyon molekülü) ve VEI (vasküler endotelial indeks) değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (119). Ayrıca bu vasküler endotelial belirteçlerin sistemik inflamasyondan etkilendiği, proinflamatuvar faktörlerin vasküler endotelial belirteçlerin salınımını uyardığı bilinmektedir. Uzun süreli veya kronik inflamasyon yanıtında ise, vasküler endotelial belirteçlerin uzun süreli aktivasyonuna bağlı olarak vasküler endotelial yapılar hasar görebilmektedir (120). Bizim çalışmamızda şizofreni hastalarının CVİ değerlerinin sağlıklı bireylerden yüksek saptanması, şizofrenideki kronik inflamatuvar sürecin mikrovasküler yapılarda sebep olduğu değişikliklerle açıklanabilir. Ayrıca, çalışmamızda şizofreni hastalarının psikotik atak sayısı ve negatif semptom şiddeti ile CVİ değerleri arasındaki ilişki kronik inflamatuvar yanıtın etkisi ile anlaşılabilir. Nitekim şizofreni hastalarında psikotik ataklarda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt, negatif belirtileri veya defisit belirtileri daha şiddetli olan hastalarda kronisite kazanma eğilimi göstermektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, şizofreni hastalarında retinal koroidal vaskülarizasyonda rol oynayan biyobelirteçlerin CVİ değerleri ile semptom şiddetleri arasındaki düzenleyici rolünü daha iyi yorumlamaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızın şizofreni hastalarında CVİ değerlerinin hesaplanarak spesifik semptom kümelerinin şiddetleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması, güçlü yanlarından birisidir. Muadil araştırma desenine sahip çalışmalara göre, daha geniş bir örnekleme sahip olması çalışmamızın bir diğer güçlü yanı olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, çalışmanın kesitsel doğası retinal vasküler parametreler ile semptom şiddetleri ve diğer klinik parametreler arasında doğrudan sebep-sonuç ilişkisi olduğunu kesin olarak iddia etmeyi mümkün

kılmamaktadır. Her ne kadar retinal vasküler parametreleri etkileyebilecek olası sistemik ve endokrinolojik hastalıklar katılımcıların beyanına ve tıbbi kayıtlarına göre dışlanmış olsa da, biyokimyasal ve laboratuvar incelemeleri ile doğrulanmamış olması çalışmanın başka bir kısıtlılığı olarak yorumlanabilir. Son olarak retinal vasküler parametreleri etkileyebilecek genetik ve çevresel olası diğer faktörlerin incelenememiş olması da bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bulguları, şizofreni hastalarında retinal koroidal alan kalınlığının sağlıklı kontrollere göre daha kalın olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarının retinal arter ve ven çapları sağlıklı kontrollere göre daha geniştir. Koroidal vasküler indeks değerleri, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca şizofreni hastalarında daha fazla sayıda psikotik atak ve hospitalizasyon sayısı yüksek koroidal vasküler indeks değerleri ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarında yüksek negatif semptom şiddeti daha yüksek koroidal vasküler indeks değerleri ile ilişkilidir. Gelecekte yapılacak araştırmalar şizofreni hastalarında retinal vasküler parametrelerle semptom şiddetleri veya diğer klinik parametreler arasındaki ilişkiyi düzenleyen biyolojik, genetik veya çevresel faktörlerin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca psikotrop ilaca maruz kalmamış ilk epizot şizofreni hastaları ve şizofreni hastalarının birinci dereceden yakınlarının da ayrı araştırma grupları olarak inceleneceği çalışmalar, şizofrenide retinal vasküler parametrelerdeki değişikliklerin hastalığın önceden tanınmasında olası rolünü ortaya koymakta yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry*. 2016;32:9-15.
2. Karadag AS, Kalenderoglu A, Orum MH. Optical coherence tomography findings in conversion disorder: are there any differences in the etiopathogenesis of subtypes? *Arch Clin Psychiatry*. 2018;45(6):154-160.
3. Karadağ AS, Kalenderoğlu A. Psikiyatrik hastalıklar ve göz: Optik koherens tomografinin psikiyatride yeri. *Klinik Psikiyatri*. 2017;20:227-237.
4. Darija Jurišić 1, Ivan Čavar, Antonio Sesar, Irena Sesar, Jakša Vukojević, Marko Čurković. New Insights into Schizophrenia: a Look at the Eye and Related Structures. *Psychiatr Danub Spring* 2020;32(1):60-69
5. Betzler BK, Ding J, Wei X, et al. Choroidal vascularity index: a step towards software as a medical device. *British Journal of Ophthalmology* 2022;106:149-155.
6. Stanley R. Kay, Abraham Fiszbein, Lewis A. Opler, The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 13, Issue 2, 1987, Pages 261–276.
7. Doustar, Jonah, et al. "Optical coherence tomography in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases." *Frontiers in neurology* 8 (2017): 701.
8. Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P., & Kaplan, H. I. (2017). *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (10th ed.). Wolters Kluwer.
9. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13 Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2015;189-247.
10. Fiona J Charlson, Alize J Ferrari, Damian F Santomauro, Sandra Diminic, Emily Stockings, James G Scott, John J McGrath, Harvey A Whiteford, Global

Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 44, Issue 6, November 2018, Pages 1195–1203

11. Kendler KS, Engstrom EJ. Kahlbaum, Hecker, and Kraepelin and the transition from psychiatric symptom complexes to empirical disease forms. *Am J Psychiatry*. 2017;174(2):102-109.
12. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437-448.
13. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. *Vertex*. 2010;21(93):394-400.
14. Tikka SK, Nizamie SH, Das AK, Agarwal N, Goyal N. Schneiderian first rank symptoms in schizophrenia: A developmental neuroscience evaluation. *Int J Dev Neurosci*. 2016;50:39-46.
15. Andreasen NC. The American concept of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1989;15(4):519-531.
16. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
17. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):417-28. doi: 10.3109/09540261.2010.515205. PMID: 21047156.
18. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Aksu Tanık F, Ozkınay F, Onay H, Van Os J. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2012 Fall;23(3):149-60. Turkish. PMID: 22949284.
19. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018;80:155-162.

20. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):9-20.
21. Stahl, S. M., & Grady, M. M. (2011). *Stahl's essential psychopharmacology: The prescriber's guide* (4th ed.). Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.
22. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*. 2015;303:82-102.
23. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*. 2015;303:82-102.
24. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*. 2012;62(4):2296-2314.
25. Pino O, Guílera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(4):185-195.
26. Pinkham AE, Loughhead J, Ruparel K, Overton E, Gur RE, Gur RC. Abnormal modulation of amygdala activity in schizophrenia in response to direct- and averted-gaze threat-related facial expressions. *Am J Psychiatry*. 2011 Mar;168(3):293-301. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060832. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21159729; PMCID: PMC7263022.
27. Satterthwaite TD, Wolf DH, Loughhead J, Ruparel K, Valdez JN, Siegel SJ, Kohler CG, Gur RE, Gur RC. Association of enhanced limbic response to threat with decreased cortical facial recognition memory response in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2010 Apr;167(4):418-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060808. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20194482; PMCID: PMC4243460.

28. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.
29. Dünya Sağlık Örgütü. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları (ICD-10), Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı bozukluklar içinde, çev. Öztürk O, Uluğ B, Cenevre. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993:77-100.
30. Kokurcan A, Atbaşoğlu EC. Differential diagnosis of schizophrenia: Psychotic symptoms in neurodevelopmental disorders and psychotic disorders due to other medical conditions. Turk Psikiyatri Derg. 2015;26(4):279-290.
31. Hori H, Nakamura J. Diagnosis, clinical course, and differential diagnosis of schizophrenia. Nihon Rinsho. 2013;71(4):625-629.
32. Galderisi S, Färden A, Kaiser S. Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment. Schizophr Res. 2017;186:1-2.
33. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. Annu Rev Med. 2013;64:393-406.
34. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-962.
35. Cetin M. Treatment of schizophrenia: Past, present and future. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2015;25(2):95.
36. Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. Eur Psychiatry. 2016;31:13-19.

37. Bota, R.G., Munro, S., Nguyen, C., Preda, A. (2011). Course of Schizophrenia: What Has Been Learned from Longitudinal Studies?. In: Ritsner, M. (eds) Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume II
38. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473-9. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.473. PMID: 14992973.
39. Cabezón L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla MA, Gutierrez L, Lobo A, et al. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90:249.
40. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7785-7792
41. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:44-53
42. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:7-17.
43. Ascaso, F. J., Cabezón, L., Quintanilla, M. Á., Galve, L. G., López-Antón, R., Cristóbal, J. A., & Lobo, A. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *The European Journal of Psychiatry*, 24(4), 227–235.
44. Orum, M. H., Bulut, M., Karadag, A. S., Dumlupinar, E., & Kalenderoglu, A. (2021). Comparison of OCT findings of schizophrenia patients using FGA, Clozapine, and SGA other than Clozapine. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 47, 165-175.
45. Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Davis, J.M., 2016. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr. Bull.* 42 (Suppl 1), 90-94.

46. Kostakoğlu, A.E., Batur, S., Tiryaki, A., Göğüş, A., 1999. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14, 23-32.)
47. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ophthalmology*. 1999;106: 2269–2280
48. Knudtson, M. D., Lee, K. E., Hubbard, L. D., Wong, T. Y., Klein, R., & Klein, B. E. (2003). Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current eye research*, 27(3), 143-149
49. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a populationbased study. *Sci Rep*. 2016;6:21090
50. Kim, S. W., Park, W. Y., Jhon, M., Kim, M., Lee, J. Y., Kim, S. Y., ... Yoon, J. S. (2019). Physical health literacy and health-related behaviors in patients with psychosis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(2), 279–287
51. Ranning, A., Laursen, T., Agerbo, E., Thorup, A., Hjorthøj, C., Jepsen, J. R. M., & Nordentoft, M. (2017). School performance from primary education in the adolescent offspring of parents with schizophrenia and bipolar disorder– a national, register-based study. *Psychological Medicine*, 48(12), 1993–2000
52. Tempelaar, W. M., Termorshuizen, F., MacCabe, J. H., Boks, M. P. M., & Kahn, R. S. (2017). Educational achievement in psychiatric patients and their siblings: A register-based study in 30 000 individuals in The Netherlands. *Psychological Medicine*, 47(4), 776–784
53. MacCabe, J. H. (2008). Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 77–83.

54. Dickson H, Hedges EP, Ma SY, Cullen AE, MacCabe JH, Kempton MJ, Downs J, Laurens KR. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med*. 2020 Sep;50(12):1949-1965.
55. Keefe, R. S., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Novel antischizophrenia treatments*, 11-37
56. Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42-50
57. Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3
58. Kaneko, K. (2018). Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. *Yonago acta medica*, 61(2), 091-102
59. Strassnig, M., Bowie, C., Pinkham, A. E., Penn, D., Twamley, E. W., Patterson, T. L., & Harvey, P. D. (2018). Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia?. *Journal of Psychiatric Research*, 104, 124-129.)
60. Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 250(6), 274-285
61. Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter Jr, W. T., Green, M. F., Gold, J. M., & Schoenbaum, M. (2012). Functional impairment in people with schizophrenia: focus on employability and eligibility for disability compensation. *Schizophrenia research*, 140(1-3), 1-8
62. Harvey, P. D. (2014). Assessing disability in schizophrenia: tools and contributors. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(10), 27560

63. Liu, T., Zhang, L., Pang, L., Li, N., Chen, G., & Zheng, X. (2015). Schizophrenia-related disability in China: prevalence, gender, and geographic location. *Psychiatric Services*, 66(3), 249-257.
64. Castillo-Sa'nchez M, Fa'bregas-Escurriola M, Berge`-Baquero D, et al. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens* 2017; 39:441–447
65. Nedic Erjavec G, Uzun S, Nikolac Perkovic M, et al. Cortisol in schizophrenia: no association with tobacco smoking, clinical symptoms or antipsychotic medication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 77: 228–235
66. Dickerson F, Origoni A, Schroeder J, et al. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137:371–379
67. Dickerson F, Schroeder J, Katsafanas E, et al. Cigarette smoking by patients with serious mental illness, 1999-2016: an increasing disparity. *Psychiatr Serv* 2018; 69:147–153.
68. Šagud, M., Peles, A. M., & Pivac, N. (2019). Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Current opinion in psychiatry*, 32(5), 402-408
69. Šagud, M., Vuksan-Ćusa, B., Jakšić, N., Mihaljević-Peš, A., Rojnić Kuzman, M., & Pivac, N. (2018). Smoking in schizophrenia: an updated review. *Psychiatria Danubina*, 30(suppl. 4), 216-223
70. Liao, W., Fan, Y. S., Yang, S., Li, J., Duan, X., Cui, Q., & Chen, H. (2019). Preservation effect: cigarette smoking acts on the dynamic of influences among unifying neuropsychiatric triple networks in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 45(6), 1242-1250
71. Stramecki, F., Kotowicz, K. D., Piotrowski, P., Frydecka, D., Rymaszewska, J., Beszlej, J. A., ... & Misiak, B. (2018). Assessment of the association between

cigarette smoking and cognitive performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: A case-control study. *Frontiers in psychiatry*, 9, 642.

72. Shoham, N., Eskinazi, M., Hayes, J. F., Lewis, G., Theodorsson, M., & Cooper, C. (2021). Associations between psychosis and visual acuity impairment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(1), 6-27

73. Silverstein, S. M., & Rosen, R. (2015). Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(2), 46-55.

74. Silverstein SM, Keane BP, Papathomas TV, Lathrop KL, Kourtev H, Feigenson K, et al. (2014) Processing of Spatial-Frequency Altered Faces in Schizophrenia: Effects of Illness Phase and Duration. *PLoS ONE* 9(12): e114642.

75. Hayes JF, Picot S, Osborn DPJ, Lewis G, Dalman C, Lundin A. Visual acuity in late adolescence and future psychosis risk in a cohort of 1 million men. *Schizophr Bull.* 2018;45(3):571- 578.

76. Asanad, S., O'Neill, H., Addis, H., Chen, S., Wang, J., Goldwaser, E., ... & Saeedi, O. J. (2021). Neuroretinal biomarkers for schizophrenia spectrum disorders. *Translational Vision Science & Technology*, 10(4), 29-29

77. Işık, Ü., & Kaygisiz, M. (2020). Assessment of intraocular pressure, macular thickness, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer thicknesses: ocular parameters and optical coherence tomography findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42, 309-313

78. Appaji, A., Nagendra, B., Chako, D. M., Padmanabha, A., Jacob, A., Hiremath, C. V., ... & Rao, N. P. (2019). Examination of retinal vascular trajectory in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(12), 738-744.

79. Ciobanu, A. M., Dionisie, V., Neagu, C., Bolog, O. M., Riga, S., & Popa-Velea, O. (2021). Psychopharmacological treatment, intraocular pressure and the risk of glaucoma: a review of literature. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2947.

80. Korann, V., Appaji, A., Jacob, A., Devi, P., Nagendra, B., Chako, D. M., ... & Rao, N. P. (2021). Association between retinal vascular caliber and brain structure in schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 61, 102707.
81. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath CV, Jacob A, Varambally S, Kesavan M, Venkatasubramanian G, Rao SV, Webers CAB, Berendschot TTJM, Rao NP. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain. *Bipolar Disord*. 2019 Nov;21(7):634-641.
82. Meier, M.H., et al., 2013. Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging. *Am. J. Psychiatry* 170 (12), 1451–1459.
83. Liu, M., Lovern, C., Lycett, K., He, M., Wake, M., Wong, T. Y., & Burgner, D. P. (2021). The association between markers of inflammation and retinal microvascular parameters: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 336, 12-22
84. T.Y. Wong, F.M.A. Islam, R. Klein, et al., Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47 (2006) 2341–2350
85. D.A. Jabs, M.L. Van Natta, G. Trang, et al., Association of systemic inflammation with retinal vascular caliber in patients with AIDS, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60 (2019) 2218–2225
86. Jacomb I, Stanton C, Vasudevan R, Powell H, O'Donnell M, Lenroot R, Bruggemann J, Balzan R, Galletly C, Liu D, Weickert CS, Weickert TW. C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls. *Front Immunol*. 2018 Oct 10;9:2230.
87. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, Lukic ML. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front Psychiatry*. 2017 Nov 6;8:221
88. Chase, K.A., Cone, J.J., Rosen, C. et al. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 16, 152 (2016)

89. Elmi, S., Sahu, G., Malavade, K., & Jacob, T. (2019). Role of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor as potential biomarkers in psychosis. *Asian Journal of Psychiatry*, 43, 105-110.
90. Harris, L. W., Pietsch, S., Cheng, T. M., Schwarz, E., Guest, P. C., & Bahn, S. (2012). Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. *PloS one*, 7(10), e46368
91. Goldsmith DR and Rapaport MH (2020) Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits. *Front. Psychiatry* 11:46
92. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* (2014) 7(4):223–30
93. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* (2016) 21 (4):554–64
94. Muller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* (2018) 44(5):973–82.
95. Liemburg EJ, Nolte IM, Klein HC, Knegtering H. Relation of inflammatory markers with symptoms of psychotic disorders: a large cohort study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2018) 86:89–94
96. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Strauss GP, Buckley PF, Miller BJ. TNF-alpha and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* (2018) 199:281–4
97. Xiu MH, Yang GG, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Wang ZR, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res* (2014) 156(1):9–14
98. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Addington J, Bearden C, Cadenhead K, et al. Association of baseline inflammatory markers and the development of negative

symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain Behav Immun* (2019) 76:268–74

99. Linsenmeier R, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* (2000) 41:3117–23.

100. Steiner, M., del Mar Esteban-Ortega, M., & Muñoz-Fernández, S. (2019). Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Survey of ophthalmology*, 64(6), 757-769

101. Chhablani PP, Ambiya V, Nair AG, Bondalapati S, Chhablani J. Retinal findings on OCT in systemic conditions. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(4):525e46

102. Topcu-Yilmaz P, Aydin M, Cetin Ilhan B. Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019;29:28–33

103. Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord.* 2016;204:159–165

104. Sekeryapan Gediz, B., Ozturk, M., Kilinc Hekimsoy, H., Yuksel, E. G., & Ozdamar Erol, Y. (2022). Choroidal vascularity index as a potential inflammatory biomarker for obsessive compulsive disorder. *Ocular Immunology and Inflammation*, 30(2), 428-432

105. Steiner, M., del Mar Esteban-Ortega, M., & Muñoz-Fernández, S. (2019). Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review. *Survey of ophthalmology*, 64(6), 757-769.

106. Demmin, D. L., Davis, Q., Roché, M., & Silverstein, S. M. (2018). Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 127(4), 417

107. Balogh, Z., Benedek, G., & Kéri, S. (2008). Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 297–300
108. Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Émond, C., Gagné, A.-M., Sasseville, A., & Maziade, M. (2015). Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 162(1–3), 294 –295.
109. Almonte, M. T., Capellán, P., Yap, T. E., & Cordeiro, M. F. (2020). Retinal correlates of psychiatric disorders. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 2040622320905215
110. Brandies R and Yehuda S. The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 611–656
111. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep*. 2016 Feb 12;6:21090
112. Baytaroglu, A., Kadayifçilar, S., Ağin, A., Deliktaş, Ö., Demir, S., Bilginer, Y., ... & Eldem, B. (2020). Choroidal vascularity index as a biomarker of systemic inflammation in childhood Polyarteritis Nodosa and adenosine deaminase-2 deficiency. *Pediatric Rheumatology*, 18(1), 1-10
113. Robbins, C. B., Grewal, D. S., Thompson, A. C., Powers, J. H., Soundararajan, S., Koo, H. Y., ... & Fekrat, S. (2021). Choroidal structural analysis in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and cognitively healthy controls. *American Journal of Ophthalmology*, 223, 359-367
114. Seo, W. W., Yoo, H. S., Kim, Y. D., Park, S. P., & Kim, Y. K. (2022). Choroidal vascularity index of patients with coronary artery disease. *Scientific Reports*, 12(1), 1-8

115. Loiudice, P., Pellegrini, M., Marinò, M., Mazzi, B., Ionni, I., Covello, G., ... & Casini, G. (2021). Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy: a cross-sectional study. *Eye and Vision*, 8(1), 1-8.
116. Hanson, D. R., & Gottesman, I. I. (2005). Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC medical genetics*, 6(1), 1-17.
117. Misiak, B., Stramecki, F., Stańczykiewicz, B., Frydecka, D., & Lubeiro, A. (2018). Vascular endothelial growth factor in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 86, 24-29.
118. Rampino, A., Annese, T., Torretta, S., Tamma, R., Falcone, R. M., & Ribatti, D. (2021). Involvement of vascular endothelial growth factor in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 760, 136093.
119. Nguyen, T. T., Dev, S. I., Chen, G., Liou, S. C., Martin, A. S., Irwin, M. R., ... & Eyler, L. T. (2018). Abnormal levels of vascular endothelial biomarkers in schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(8), 849-860.
120. Liao JK (2013) Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Investig* 123(2):540–541.



EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (hasta grubu için)

1. Ad-Soyad:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

Kadın Erkek

4. Medeni Durum:

Evli Bekar Boşanmış

5. Eğitim Durumu:

İlköğretim Lise Üniversite (ve üzeri)

6. Çalışma Durumu:

Çalışıyor Çalışmıyor

7. Hastalık süresi (yıl):

8. Psikiyatrik sebepli yatış sayısı:

9. Güncel psikotrop tedavi:

10. Kaldığı yer:

Ev Bakım merkezi

11. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Var Yok

12. Sistemik hastalık (DM, HT, KAH, BY vs.):

Var Yok (varsa)

13. Boy:

14. Kilo:

15. Vücut Kitle İndeksi:

16. Sigara tüketimi:

Var Yok (varsa günlük kullanım miktarıadet/gün)

17. Alkol kullanımı:

Var Yok (varsa kullanım miktarı)

18. Madde kullanımı:

Var Yok (varsa kullanım miktarı)

19. PANSS skoru:

Pozitif belirtiler puanı:

Negatif belirtiler puanı:

Genel psikopatoloji puanı:

20. Laboratuvar bulguları:

HOMA-IR: HbA1c: C-Peptid: Tokluk KŞ:

LDL: HDL: VLDL: Total Kolesterol:

Ek-2: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphecilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İççekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							