

Araştırma / Original article**Şizofrenide retina sinir lifi ve ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kalınlıklarındaki azalma, iç görü ile ilişkisi: Kontrollü bir çalışma**

Dursun Hakan DELİBAŞ,¹ Ömer KARTI,² Esin ERDOĞAN,¹
Tuba ŞAHİN,³ Ömer BİLGİÇ,³ Almıla EROL⁴

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırarak iç görüsü olan ve olmayan şizofreni hastalarında retina sinir lifi (RSL) ve ganglion hücre-iç pleksiform (GHIP) tabaka kalınlıklarındaki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Psikiyatri polikliniğine başvuran, 63 şizofreni hastası ve 39 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalar, iç görüsü olan (s=31) ve iç görüsü olmayan (s=32) olarak iki gruba ayrıldı. Şizofreni grubuna Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ), Akıl Hastalığına İlgili Görüşlülük Ölçeği (AHİÖ) uygulandı. Tüm deneklerin RSL ve GHIP tabaka değişiklikleri spektral optik koherans tomografi (OKT) ile değerlendirildi. **Bulgular:** İç görüsü olan ve iç görüsü olmayan şizofreni hastaları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ortalaması, hastaneye yatış sayısı, kullanılan eşdeğer klorpromazin ilaç dozu açısından benzerdi. Şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Şizofreni hastalarında RSL tabakasının tüm kadrantları, GHIP tabakasının superior temporal, superior, inferior kadrantları kontrol grubuna göre daha incedi. İç görüsü olmayan şizofreni hastalarının GHIP tabakasının, inferior, inferior nazal ve RSL nazal kadrantı hariç tüm kadrantları, iç görüsü olan şizofreni hastaları ve kontrollere göre daha ince saptandı. **Sonuç:** Şizofreni hastalarında nörodejenerasyonun saptanması için OKT kullanılabilir. GHIP tabakasının, diğer retina katmanlarına göre daha duyarlı bir biyobelirteç olabileceği, bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiği öne sürülebilir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2018; 19(3):264-273)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, optik koherans tomografi, iç görü

Decreases in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in schizophrenia, relation to insight: a controlled study

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to examine retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell inner plexiform layer (GCIPL) thicknesses in schizophrenia patients according to the control group and in schizophrenia patients with good and poor insight. **Methods:** Sixty-three patients with schizophrenia recruited from the outpatient clinic of psychiatry and 39 healthy controls were included in the study. Patients were separated to two groups: good insight (n=31) and poor insight (n=32) schizophrenia. Group with schizophrenia were evaluated by using Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder. Changes in RNFL and GCIPL of all participants were analyzed with spectral optical coherence tomography (OCT). **Results:** Schizophrenia patients with good and poor insight were similar according to mean age of onset for illness, mean duration of illness,

¹ Uzm. Dr., SBÜ, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; ² Uzm. Dr., Göz Hastalıkları Kliniği; ³ Psik., Toplum Ruh Sağlığı Merkezi, İzmir

⁴ Doç. Dr., Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. D. Hakan DELİBAŞ, SBÜ, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

E-mail: drdelibas@gmail.com

Geliş tarihi: 31.08.2016, Kabul tarihi: 18.10.2016, doi: 10.5455/apd.276720

mean number of hospitalizations and mean daily used antipsychotic doses equivalent to chlorpromazine. There was no difference between the schizophrenia patients and the control group in terms of age and gender. In patients with schizophrenia all quadrants of RNFL, superior temporal (ST), superior (S), and inferior (I) quadrants of GCIP were thinner than the controls. Inferior, inferior nasal quadrants of GCIP and all quadrants of RNFL except nasal quadrant in schizophrenia patients with poor insight was found to be thinner than the schizophrenia patients with good insight and controls. **Discussion:** OCT can be used to detect neurodegeneration in schizophrenic patients. It can be argued that the GCIP layer may be a more sensitive biomarker than other retinal layers, requiring further investigation in this area. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2018; 19(3):264-273)

Keywords: schizophrenia, optic coherence tomography, insight

GİRİŞ

Şizofreni, genetik yüklülüğü olan, nörotransmitter sisteminde bozulmaların olduğu bir psikiyatrik hastalıktır.¹ Etiyolojisini araştırmak için yapılan görüntüleme çalışmalarında, toplam beyin hacminde azalma, ventriküllerde genişleme (özellikle lateral ventriküler), talamus, hipokampus, anterior singulat korteks hacminde ve korpus kallozum bölgesinde azalma olduğu bildirilmiştir.² Bu çalışmalarda, şizofreni hastalarının merkezi sinir sistemi (MSS) değişiklikleri radyasyon içeren, görece daha pahalı ve uzun süren radyolojik nörogörüntüleme aygıtlarıyla yapılmıştır. Şizofreninin etiyolojisine yönelik araştırmalar sürmektedir.

Optik koherans tomografi (OKT), retina sinir lifi (RSL) ve ganglion hücre-iç pleksiform (GHIP) tabakası kalınlığı ile maküla kalınlığı (MK) ve maküla hacmini (MH), niceliksel olarak, histolojik doku örnekleri ile karşılaştıracak kadar duyarlı ölçebilen bir görüntüleme yöntemidir. Ölçümleri kısa sürede yapılabilir, invaziv değildir ve radyasyon içermez.^{3,4} Optik sinirin merkezi sinir sistemi (MSS) ile ortak embriyolojik yapıdan (nöro-ektoderm) köken alması nedeni ile OKT ile ölçülen retina tabaka değişikliklerinin, beyinde oluşan nörodejenerasyonu doğrudan yansıtabileceği ileri sürülmüştür.⁵⁻⁷ OKT, Parkinson, bunama, multipl skleroz (MS) gibi MSS hastalıklarının tanı ve izlemelerinde kullanılmaktadır.⁸⁻¹¹ Şizofreni hastalarında OKT, MSS'nin diğer hastalıklarına göre daha az sayıda araştırmada kullanılmıştır.⁸⁻¹² Şimdiye kadar şizofreni hastalarında yapılan OKT çalışmalarında RSL tabakası kalınlığı, MK ve MH araştırılmış,^{7,13-17} ganglion hücre (GH) tabakası ve iç pleksiform (İP) tabaka sadece bir çalışmada incelenmiştir.¹⁵ Şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre RSL, GH, İP tabakalarında ve MK'da incleme; MH'de azalma olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında nörodejenerasyon varsayımını ve nörodejenerasyonu destekleyen görüntüleme çalışmalarının olması, nörodejenerasyon ile giden MSS hastalıklarının tanı ve izlemelerinde OKT'nin kullanılması ve şimdiye kadar şizofreni

hastalarında yapılmış OKT çalışmaları sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, OKT'nin şizofreninin etiyojisinin araştırılmasında bir biyobelirteç olarak daha fazla kullanılabileceği bildirilmiştir.^{5,18}

Şizofrenide iç görü tanımı hastalığın, tedaviye olan gereksinimin ve hastalıktan dolayı uğranan toplumsal kayıpların farkında olmayı içerir.¹⁹ Şizofreni hastalarında iç görüsüzlük, Bleuler'den beri şizofreninin çekirdek belirtisi olarak kabul edilmiş, yapılan iç görü çalışmalarında hastaların %50-80'inin iç görüsüz olduğu bildirilmiştir.²⁰ Şizofreni hastalarında iç görü olmaması, toplumsal işlevselliği, hastalığın gidişini, tedavi uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir.²¹ Anosognozi, kişinin hasta olduğunu fark etme yeteneğini kaybetmesidir; ilk kez bir hemipleji olgusunda Babinski tarafından tanımlanmıştır.²² Daha sonra anosognozinin sadece hemipleji değil, Parkinson, bunama, MS, Huntington hastalığı gibi nörodejenerasyonla giden MSS hastalıklarında da görülebileceği bildirilmiştir.²³ Şizofrenideki iç görüsüzlüğü, anosognozi eşdeğeri bir klinik tablo olabileceği, nörodejenerasyonla giden MSS hastalıklarıyla benzer nöropatolojilerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.^{2,24,25} Araştırmalar şizofrenide iç görüsüzüğün nöropatolojik bir alt yapısının olduğunu göstermesine rağmen, ilgili sinirsel devre tam olarak anlaşılamamıştır.²⁶ İç görüsüz şizofreni hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında, MSS'de yaygın nöronal dejenerasyon, sağ insulada kortikal incleme, temporal ve parietal gri madde hacminde azalma, frontotemporal beyaz cevher hacminde azalma, prefrontal, temporal ve serebellar nörodejenerasyonların olduğu bildirilmiştir.²⁶⁻³⁰ İç görüsüzüğün kliniğe olan olumsuz etkileri nedeniyle MSS düzeneklerinin anlaşılması önemlidir.³¹

Bildiğimiz kadarı ile literatürde şizofreni hastalarında GHIP tabakasını inceleyen sadece bir çalışma varken, iç görüsüz şizofreni hastalarında retina kalınlığını inceleyen çalışma yoktur. Çalışmamızda, şizofreni hastalarının RSL ve GHIP tabaka kalınlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması ve şizofrenide iç görü durumu-

nun retina tabakalarında farklılığa neden olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Varsayımımız, şizofreni hastalarında daha ince retina katmanları olacağı ve iç görüsüz şizofreni hastalarında retina tabakasının iç görüsü olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha ince olduğudur.

YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısıyla izlenen, Şubat 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, antipsikotik ilaç kullanan, son altı ayda alevlenme dönemi yaşamamış (kendisine veya çevresine zarar verecek, iş ve toplumsal etkinliklerine engel olacak düzeyde pozitif belirtileri olmayan) hastalar alındı. Herhangi bir psikiyatrik veya tıbbi hastalığı olmayan 39 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubu DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ve psikiyatrik muayene ile değerlendirildi (D.H.D.). Başka bir araştırmacı tarafından (T.Ş.) çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna Sosyodemografik Veri Formu dolduruldu. Literatürde tanımlandığı şekilde tüm hastaların kullandıkları antipsikotik dozları, klorpromazin eşdeğer dozu (KED) hesaplanarak sosyodemografik veri formuna kaydedildi.³² Tüm şizofreni hastalarına Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ), Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği (AHİÖ) uygulandı. Şizofreni hastaları, AHİÖ toplam puanına göre 'iç görüsü olan' (s=31) (toplam AHİÖ puanı≤4) ve 'iç görüsüz' (s=32) olarak (toplam AHİÖ puanı>4) gruplandırıldı.³³ Literatürdeki iç görü ile ilgili diğer çalışmalarda kullanıldığı gibi, çalışmamızdaki deneklerin iç görüleri ile retina katman kalınlıkları arasındaki ilişki PNSÖ'nün genel psikopatoloji alt ölçeğinin sorularından biri olan, 'yargılama ve iç görü eksikliği' alt puanıyla da (1: tanımla ilgili özellik yok ile 7: çok ağır arasında puanlanır) değerlendirildi.³⁴

Psikiyatrik değerlendirmenin ve ölçeklerin uygulandığı aynı gün, göz hastalıkları uzmanı tarafından (Ö.K.) hastaların ve kontrol grubunun göz muayeneleri yapıldı. Şizofreni hastalarının iç görüsü ve klinik ölçek puanları açısından göz hastalıkları uzmanının bilgisi yoktu. Çalışmamızda Cirrus-HD OCT 4000 versiyon 6.5 (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) marka OKT aygıtı kullanıldı. Bu aygıtın ölçebildiği RSL ve GHIP tabaka kalınlıkları değerlendirmeye alındı. Tüm deneklerde en az okuryazar olma ve 18-65 yaşları arasında olma koşulu arandı. Hasta grubunda, şizofreni dışında ruhsal bozukluğu

olanlar, zeka geriliği olanlar, MSS veya retinayı etkileyebilecek tıbbi hastalığı olanlar (diyabetes mellitus gibi), son altı ayda alkol ve/veya madde kullanımı olanlar, OKT çekimine uyum sağlayamayanlar, geçirilmiş oküler cerrahi veya travma öyküsü olanlar, oküler hastalıkları (matür katarakt, korneal opasite, üveit, vitreus hemorajisi, glokom, retinal vasküler hastalık gibi) olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm deneklere ve şizofreni hasta yakınlarına bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma için hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı.

Bilgi toplama araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, meslek gibi genel bilgileri ile şizofreni hastalarında hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, ailede psikoz öyküsü, KED gibi klinik değişkenler bu formda yer almaktadır.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I): Araştırmalarda tanı koymak için kullanılan bu ölçek First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.³⁵ Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır.³⁶

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ): Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biridir.³⁷ Otuz maddelik ve yedi puanlı klinik şiddet değerlendirmesini içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Türkçeye Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından uyarlanmış, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.³⁸

Akıl Hastalığına İçgörüsüzlük Ölçeği (AHİÖ): Amador ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda iç görü araştırmalarında en yaygın kullanılan araçtır.³⁹ Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Bora ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.⁴⁰ Hastalığa farkındalık, tedaviye farkındalık, hastalığın sosyal sonuçlarına farkındalık, tek tek belirtilere farkındalık olarak 10 alt boyutta puanlanmaktadır. Puan yükseldikçe iç görünün azaldığı kabul edilir. Toplam dört puanın üzerindeki herhangi bir değer iç görüsüzlüğü gösterir.³³

Göz Muayenesi ve Optik Koherans Tomografi (OKT): Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun otorefraktometre ölçümü, düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, biyomikroskopi ile ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü ve dilate

fundus muayeneleri (doğrudan ve dolaylı) yapıldı. Hastaların sferik eşdeğeri silindirik değerlerinin yarısının sferik değer ile toplanması sonucu elde edildi. Kontrol grubu ve çalışma grubu hastalarının görme alanı otomatik perimetre ile gerçekleştirildi.

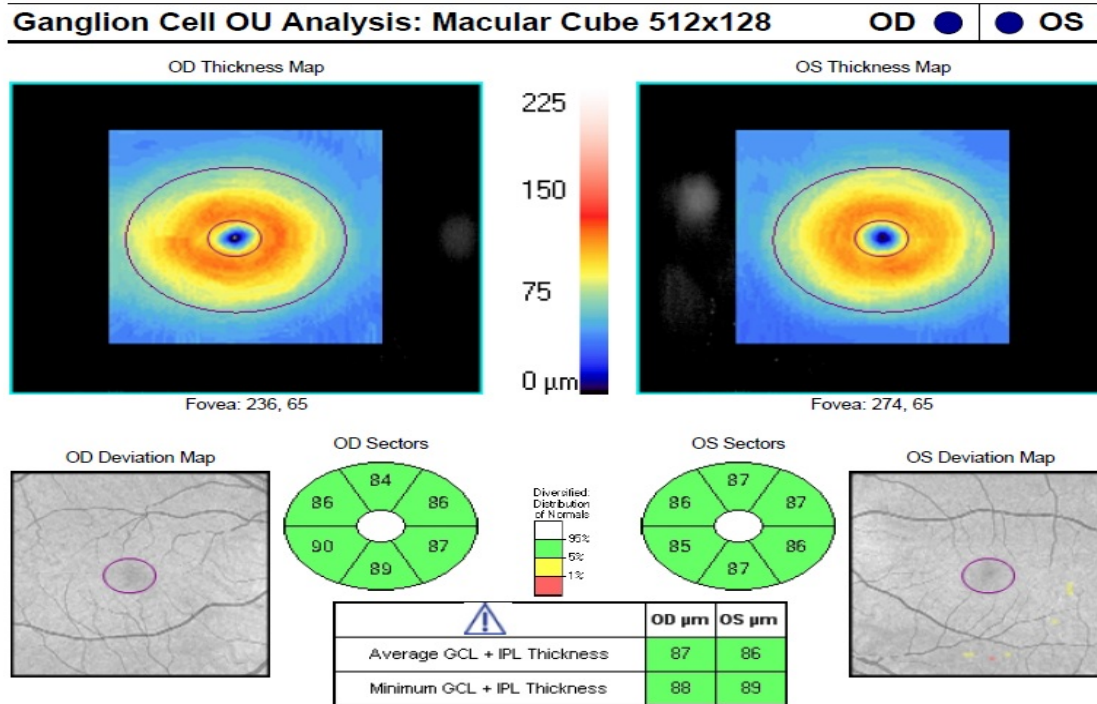
Peripapiller RSL ve GHIP tabaka kalınlığı ölçümleri Cirrus HD spektral domain OKT (Carl Zeiss Meditec, model 4000, version 6.5, Dublin, CA, ABD) aygıtı ile deneyimli bir klinisyen (O.K.) tarafından yapıldı. Pupilla dilate edildikten sonra, her 200 B taraması için yapılan 200 A taramasından oluşturulan 6x6 mm küp optik disk taraması elde edildi. Bu veri küpünden, cihaz diskin merkezini otomatik olarak belirledi ve diskin çevresine 3.46 mm çapında hesaplama dairesi oluşturdu. Bu peripapiller daire boyunca RSL tabaka kalınlığı analiz edildi ve normatif veri ile karşılaştırıldı. Tüm olgularda sinyal gücü yedi veya daha fazla olan ölçümler analiz için kullanıldı. RSL tabaka analiz sonuçları, her göz için dört kadrana ait veriler (süperior (S), nazal (N), inferior (İ), temporal (T)) saptanarak kaydedildi (Şekil 1). GHIP

tabaka kalınlığı fovea bölgesinde maküla protokolü (macula cube 512x128 protocol) kullanılarak altı kadranda (süperior (S), süperior-temporal (ST), süperior-nazal (SN), inferior (İ), inferior-temporal (İT) ve inferior-nazal (İN)) kaydedildi (Şekil 2).

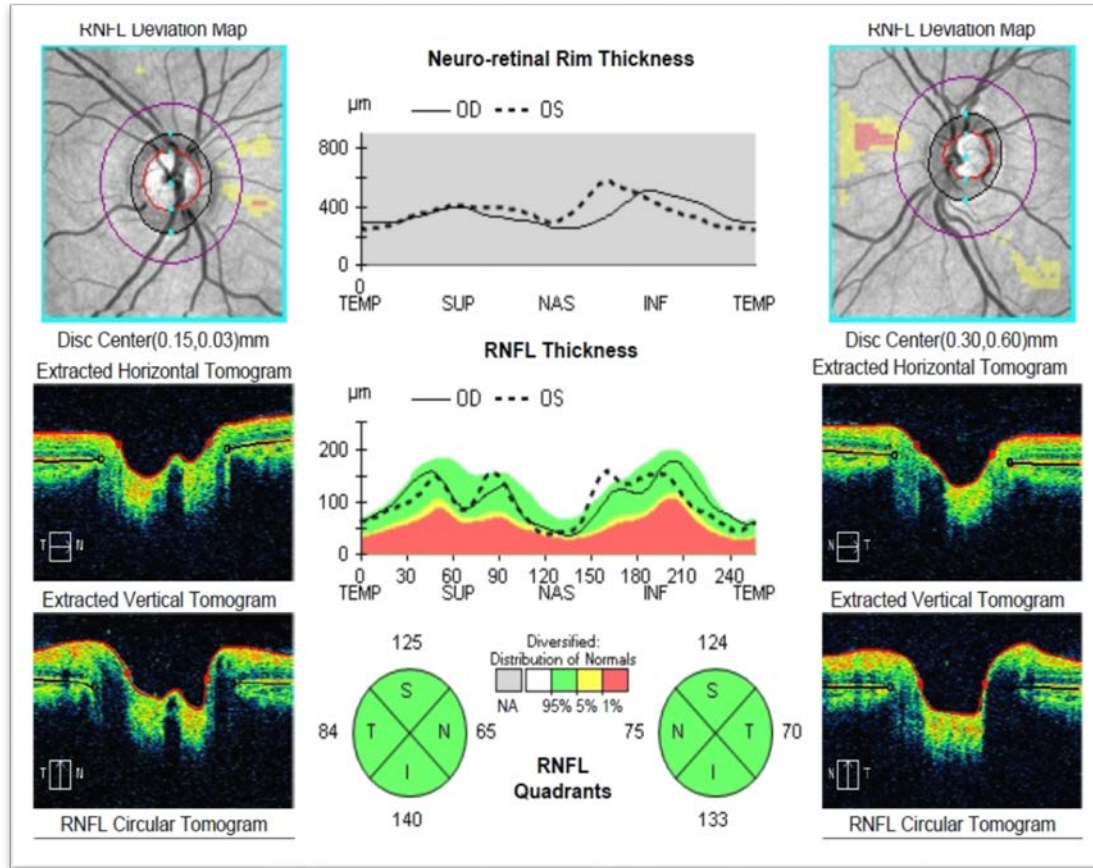
İstatistiksel analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21 paket programıyla analiz edildi. Shapiro-Wilk testi ile sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına bakılmış, normal dağılan değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılmayan değişkenler açısından parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi uygulandı. ANOVA testi ve post-hoc Tukey testi gruplar arası analizde kullanıldı. Pearson korelasyon analizleriyle değişkenler arası ilişkiler incelendi. Anlamlı ilişki çıkan değişkenler bağımsız değişken alınarak regresyon analizi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 1. Sağlıklı bir olguda OKT ile ölçülen RSL tabakasının değerlendirilmesi



Şekil 2. Sağlıklı bir olguda OKT ile ölçülen GHIP tabakanın değerlendirilmesi



BULGULAR

İç görüşü olan, iç görüşüz şizofreni hastaları ile kontrol grupları arasında yaş ($p=0.62$), cinsiyet ($p=0.49$), eğitim süresi ($p=0.22$) açısından fark saptanmadı. Medeni durum açısından şizofreni hastalarında bekarların oranı ($p<0.001$) daha

yüksekti (Tablo 1).

İç görüşüz şizofreni hastaları, hastalık değişkenleri açısından iç görüşü olan şizofreni hastaları ile karşılaştırıldığında, hastalık başlangıç yaşı ($p=0.453$), hastalık süresi ($p=0.154$), hastaneye yatış sayısı ($p=0.506$), kullandıkları ilaç sayısı

Tablo 1. İç görüşüz ve iç görüşü olan şizofreni gruplarının ve kontrol grubunun sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

	İç görüşü yok (s=32)		İç görüşü var (s=31)		SKG (s=39)		Test	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Yaş (Ort.±SS) (yıl)	39.84±11.82		42.13±9.82		40.13±9.03		0.476 ^a	0.623
Eğitim (Ort.±SS) (yıl)	7.38±3.42		8.29±3.63		9.33±4.06		2 ^b	0.22
Cinsiyet								0.49
Kadın	16	50.0	13	41.9	14	35.9	1.44 ^c	
Erkek	16	50.0	18	58.1	25	64.1		
Medeni durum								0.001
Bekar	25	78.1	18	58.1	7	17.9	26.9 ^c	
Evli	7	21.9	13	41.9	32	82.1		

SKG: Sağlıklı kontrol grubu; ^a: F; ^b: df; ^c: χ^2

Tablo 2. İç görü durumuna göre şizofreni gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	İç görüsü yok (s=32) Ort±SS	İç görüsü var (s=31) Ort±SS	Test	p
Hastalık başlangıç yaşı	25.91±10.26	26.26±8.29	-0.751 ^a	0.453
Hastalık süresi (yıl)	13.47±10.86	15.84±8.81	-1.425 ^a	0.154
Hastaneye yatış sayısı	2.97±5.51	3.52±5.73	-0.666 ^a	0.506
Tedavi ilaç sayısı	1.69±0.69	1.87±0.92	-0.642 ^a	0.521
KED	693.50±377	827.48±485	-0.692 ^a	0.489
PNSÖ Pozitif	16.06±5.30	11.13±3.17	-3.70 ^a	0.001
Negatif	18.38±6.14	15.74±5.29	-1.76 ^a	0.078
GP	32.47±6.02	25.71±6.63	-4.18 ^a	0.001
Toplam	67.28±12.42	52.55±12.58	-4.17 ^a	0.001

KED: Klorpromazin eşdeğer dozu; PNSÖ: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; GP: Genel psikopatoloji;
^a: z (Mann-Whitney-U testi);

Tablo 3. Kontrol ve şizofreni gruplarının OKT ölçümlerinin karşılaştırılması

OKT ölçümleri	Kontrol	Şizofreni	Test	p
RSLT				
Superior	124.30±11.01	117.19±18.57	-2.45 ^a	0.014
Nazal	78.15±11.05	73.03±12.50	-2.38 ^a	0.017
Inferior	131.41±15.66	123.22±13.46	-3.57 ^a	0.001
Temporal	69.12±12.04	62.47±10.50	-2.51 ^a	0.012
GHIPT				
Superior temporal	84.25±5.64	81.30±7.37	-2.14 ^b	0.035
Superior	85.94±4.91	81.88±8.75	-2.30 ^b	0.03
Superior nazal	87.82±4.71	84.39±9.24	-1.52 ^a	0.128
Inferior temporal	85.56±4.21	82.90±8.49	-1.73 ^a	0.082
Inferior	84.71±4.78	82.15±6.66	-2.17 ^a	0.030
Inferior nazal	86.02±5.18	83.23±7.49	-1.93 ^a	0.053

OKT: Optik koherans tomografi; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; GHIPT: Gangliyon hücresi iç pleksiform tabaka. (Tablodaki değerler sağ göz retina tabakalarının kalınlık (µm) değerleridir.) Bağımsız gruplar için Mann-Whitney U testi (^a) veya student t-testi (^b) kullanılmıştır.

(p=0.521) ve KED (p=0.489) açısından benzerdi. İç görüsüz şizofreni hastaları, PNSÖ negatif alt ölçeği puanı dışında, diğer tüm PNSÖ puanları açısından daha yüksek puana sahipti (Tablo 2).

Hem şizofreni grubu, hem de kontrol grubu arasında göz içi basıncı (p=0.775) ve görme kusurları açısından fark yoktu (p=0.501). Daha önce şizofreni hastalarında yapılan bazı OKT çalışmaları sunulduğu gibi,^{15,17} iç görüsü olan şizofreni, iç görüsüz şizofreni ve kontrol gruplarının tümünde OKT ölçüm sonuçları açısından, her deneğin kendi sağ ve sol göz değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığından (p=0.421), OKT verilerinin tabloda daha anlaşılabilir olması için sadece sağ göz verileri sunulmuştur. İç görü durumuna bakılmaksızın, tüm şizofreni hastalarının çalışmamızdaki OKT cihazı ile ölçülebilen

RSL ve GHIP tabaka kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, GHIP tabakalarının SN, İN, İP tabaka kalınlıkları dışında diğer tüm retina tabakaları şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre daha ince saptandı (Tablo 3).

İç görü durumuna göre retina kalınlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iç görüsüz şizofreni hastalarının retinalarının ortalama kalınlıkları, tüm kat ve kadrantlarda diğer gruplara göre daha inceydi. İç görüsü olan şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında hiçbir kadranda istatistiksel olarak fark yoktu.

Hastalık süresi, KED ortalama ilaç dozu, psikotik atak sayısı, yatış sayısı ve PNSÖ puanları gibi sayısal değişkenler ile retina katmanları arasında korelasyon analizi yapıldı. GHIP-ST kadrant

Tablo 4. Grupların RSLT kalınlığı (µm) ve GHIPT kalınlığı (µm) ölçümlerinin karşılaştırılması

OKT ölçümleri	Kontrol (a) (s=39) Ort±SS	İç görüşü var (b) (s=31) Ort±SS	İç görüşü yok (c) (s=32) Ort±SS	F	p	
RSLT						
Superior	124.30±11.01	117.19±18.57	113.90±18.56	3.758	0.027	a=b>c
Nazal	78.15±11.05	73.03±12.50	72.03±15.00	2.418	0.94	a=b=c
Inferior	131.41±15.66	123.22±13.46	121.59±14.10	4.338	0.016	a=b>c
Temporal	69.12±12.04	62.47±10.50	61.56±11.44	4.507	0.013	a=b>c
GHIPT						
Superior temporal	84.25±5.64	81.30±7.37	78.84±6.80	7.129	0.001	a=b>c
Superior	85.94±4.91	81.88±8.75	80.06±9.02	5.575	0.005	a=b>c
Superior nazal	87.82±4.71	84.39±9.24	81.96±10.79	5.724	0.004	a=b>c
Inferior temporal	85.56±4.21	82.90±8.49	81.25±9.52	3.470	0.035	a=b>c
Inferior	84.71±4.78	82.15±6.66	81.25±7.23	2.932	0.58	a=b=c
Inferior nazal	86.02±5.18	83.23±7.49	82.59±7.93	2.370	0.99	a=b=c

OKT: Optik koherans tomografi; RSLT: Retina sinir lifi tabakası; GHIPT: Gangliyon hücresi iç pleksiform tabaka, (Tablodaki değerler sağ göz retina kalınlık (µm) değerleridir.) p: Post-hoc Tukey testi; F: Anova test değeri.

kalınlığı ile PNSÖ'nin iç görüşü değerlendiren maddesinden alınan puanı ($r=-0.358$, $p=0.004$), iç görünüm hastalığa farkındalık alt puanı ($r=-0.353$, $p=0.005$) ve tedaviye farkındalık alt puanı ($r=-0.261$, $p=0.039$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Diğer kadranlarla ve değişkenlerle anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Bağımlı değişken GHIPT-ST ile anlamlı korelasyon gösteren bu bağımsız değişkenler alınarak regresyon analizi yapıldı. GHIPT-ST'nin tek anlamlı yordayıcısının PNSÖ'nin iç görüşü değerlendiren maddesinden alınan puan olduğu saptandı ($p=0.004$, $R^2=0.128$).

TARTIŞMA

Şizofreni alanında son yıllarda yapılan çalışmalarda, genel beyin hacminde⁴¹ ve belirli beyin bölgelerinin hacminde azalma olduğu bildirilmiştir.⁴² Saptanan hacim azalmaları hastalık süresi ile ilişkili olup⁴¹ hastalığın gidişi boyunca hacim kaybının sürebileceği saptanmıştır.^{43,44} Şizofrenide bildirilen nörodejenerasyonun bir uzantısı olarak retina tabakalarının kalınlığının azalması, bu çalışmada şizofreni hastalarında OKT aygıtı kullanılarak saptanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın sonucunda, şizofreni hastalarında retina katmanları, sağlıklı kontrol grubuna göre daha ince saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında OKT çalışmasını ilk kez Ascaso ve arkadaşları yapmıştır.¹³ Şizofreni hastalarında RSL'nin tüm kadranlarının daha ince olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayı izleyen diğer araştırmacılar da, benzer sonuçları bildirmişlerdir.^{13,15-17} RSL tabakası ganglion hücreleri-

nin miyelin içermeyen aksonlarından oluşmaktadır.⁴⁵ MSS'de gelişen vasküler (felç), inflamatuvar (MS), dejeneratif (Alzheimer hastalığı) veya nörotransmitter (Parkinson hastalığı) değişiklikleri, ganglion sinir hücresinin aksonu boyunca retrograd ve anterograd ilerleyebilmektedir.⁴⁶ Bu kesitsel çalışmada, tüm şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre RSL'nin tüm kadranlarını daha ince saptadık (Tablo 3). Şizofreni etiyolojisini açıklamak için öne sürülen nörodejenerasyon varsayımı düşünüldüğünde, RSL tabakasındaki incelmeye, şizofreni hastalarında MSS'de gelişen nörodejenerasyonun biyobelirteci olabilir. Bu sonucun izleme çalışmalarıyla da desteklenmesi gerekir.

Şizofreni araştırmalarında kullanılan OKT aygıtının teknolojisi geliştikçe, retina tabakalarının değerlendirmesinin de daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.⁴ Şizofreni hastalarıyla yapılan OKT araştırmalarından sadece biri kontrol grubu ile şizofreni hastaları arasında RSL tabakaları açısından fark bulamamıştır. Bu çalışmada kullanılan OKT aygıtının eski teknolojiye sahip olması, araştırmacılar tarafından da sınırlılık olarak belirtilmiştir.⁷ Çalışmamızda kullanılan spektral OKT aygıtı, RSL ve GHIP tabakasını ölçebilmektedir. Bu aygıt son dönemde şizofrenide retina tabakalarını araştırmak için kullanılan OKT aygıtlarına benzer teknolojidedir, duyarlı ve iyi çözünürlükte sonuç verebilmektedir.^{15,17,47} GHIP tabakası, bipolar ve amakrin hücresi aksonları ile ganglion hücresi dentritleri içermesi ve retinayı besleyen kapiller ağ sisteminin kan-retina engelini bu tabakada oluşturması bakımından önemli bir tabakadır.⁴⁵ GHIP tabakasının nöron dejene-

rasyonunu daha iyi yansıtabileceği; şizofreni, MS, bunamada diğer retina katmanlarına göre daha duyarlı bir biyobelirteç olduğu öne sürülmüştür.^{15,48,49} Çalışmamızda, şizofreni hastalarının iç görü sonuçları ile retina katman kalınlıkları arasında, sadece GHIP-ST tabakası ile PNSÖ'nün iç görüyü değerlendiren maddesinden alınan puan, AHİÖ'nün hastalığa farkındalık ve tedaviye farkındalık boyutları arasında korelasyon bulunmuş, RSL katmanının iç görü ile herhangi bir korelasyonu saptanmamıştır. Belki şizofreni hastalarında, nörodejenerasyon sonucu gelişen iç görüsüzlüğün yansımalarını değerlendirmek için GHIP tabakasını kalınlığı, daha iyi bir biyobelirteç olabilir. Daha önce iç görü ile retina katmanları arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma olmadığı için sonuçlarımızın daha sonra yapılacak çalışmalarla tekrarlanması gerekir. Ek olarak AHİÖ iç görüyü on farklı boyutta değerlendiren bir ölçektir. İç görünün farklı boyutları ile farklı retina katmanları arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için büyük örneklemle yapılan çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamız örneklem büyüklüğü nedeni ile farklı içgörüsüzlük boyutları ve farklı retina tabakaları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yeterli istatistiksel gücü sağlayamamış olabilir. Bu araştırmamızın sınırlılıklarından biridir.

İç görüsü olmayan şizofreni hastaları ile yapılan MSS görüntüleme çalışmalarında, iç görüsü olan ve kontrol gruplarına göre beyin genel ve belirli bölgelerinin hacminde çeşitli farklılıklar olduğu bildirilmiştir.^{26,29} Çalışmamızda iç görüsüz şizofreni hastalarının retina katman kalınlıklarını, iç görüsü olan şizofreni hastalarına ve kontrol grubuna göre daha ince saptadık. Şizofrenide klinik belirtilerin, retina katmanlarının kalınlıkları üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir. Örneğin, yeni geçirilen psikotik atağın neden olduğu, inflamatuvar düzenekler nedeni ile gelişen ödemin, retina tabaka kalınlığının azalmasını geçici olarak maskeleyip ve hastalık kronikleştikçe retina tabaka kalınlığının azalacağını öne sürülmüştür.¹³ Her ne kadar çalışmamızda iç görü ile retina katman kalınlığı arasında sadece PNSÖ'nün iç görüyü değerlendiren maddesinden alınan puanı arasında korelasyon bulunsada, iç görüsü olmayan şizofreni hasta grubunun daha ince bir retina katmanlarına sahip olduğu araştırmamızın sonuçlarında görülmektedir. İç görüsüzlüğe neden olan nörodejenerasyon, retina katman kalınlıkları içinde özellikle GHIP tabakasında inceltme ile kendini gösteriyor olabilir. Şizofreni hastalarının yarısında görüldüğü bildirir-

len iç görü eksikliğine daha sonra yapılacak OKT çalışmalarında dikkat edilmesi gerektiği öne sürülebilir.

OKT ölçümleri ve şizofrenide hastalık süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer bir araştırma ekibi, şizofreni hastalarında peripapiller RSL tabakasında, MK'de inceltme ve MH'de azalma olduğunu bildirmiştir.¹⁷ Bu çalışmada araştırmacılar, şizofreni hastalarını iki yıldan az hastalık süresine sahip 'akut grup', iki-beş yıl arasında hastalık süresine sahip 'kronik grup' ve beş yıldan uzun hastalık süresine sahip 'uzun süreli kronik grup' olarak üç alt gruba ayırmıştır. Alt grup analizleri ile RSL tabakası, MK ve MH kalınlık azalması ancak kronik grupta saptanmış ve hastalığın süresi ile RSL tabakası, MK ve MH kalınlığı arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Çalışmamızın korelasyon analizlerinde hastalık süresi, yatış sayısı, psikotik atak sayısı ile retina katmanları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum örneklem havuzumuzun büyük bölümünün, hastalık süresi açısından, Lee ve arkadaşlarının tanımladığı 'kronik gruba' benzemesi ile ilişkili olabilir.¹⁷

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, kesitsel bir çalışma olması nedeni ile şizofreninin ve şizofrenide iç görünün retina tabaka kalınlıklarına olan uzun dönem etkisini gösterememesidir. Belki iç görüsüz şizofreni hastalarının retina kalınlıklarındaki değişim daha hızlıdır. Bu klinik durumu anlayabilmek için ileriye dönük araştırmalar gerekmektedir. İkinci sınırlılık, hastaların nöroprotektif özellikleri olduğu bilinen antipsikotik tedavi altında olmalarıdır. Her ne kadar iç görü durumuna göre şizofreni hastaları arasında ortalama KED dozu açısından fark olmasa da, farklı antipsikotiklerin farklı nöroprotektif etkileri olabilir. Diğer bir sınırlılık, daha önce de belirtildiği gibi örneklem küçüklüğü ve bunun araştırmanın istatistiksel gücünü zayıflatmasıdır. Bununla birlikte, çalışmamızın şizofreni araştırmalarında OKT'nin daha sık kullanılmasına ve şizofreni etiolojisini açıklayan nörodejeneratif varsayıma katkısı olabilir.

Bu araştırma, bildiğimiz kadarı ile iç görü ve retina tabakaları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. GHIP tabaka kalınlığı başta olmak üzere, retina tabaka değişiklikleri şizofrenide bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyeline sahip olabilir. Şizofrenide iç görü durumunun retina üzerine olan etkisinin daha kapsamlı, randomize ve ileriye dönük çalışmalarla yinelenmesi gerekir.

Yazarların katkıları: D.H.D.: Konuyu bulma, planlama, literatür tarama, veri toplama ve işleme, istatistik, yorum, makaleyi yazma; Ö.K.: Veri toplama ve işleme, istatistik, yorum, eleştirel inceleme; E.E.: İstatistik, yorum, makaleyi yazma, eleştirel inceleme; T.Ş.: Veri toplama ve işleme, yorum; Ö.B.: Veri toplama ve işleme, yorum; A.E.: İstatistik, yorum, eleştirel inceleme.

KAYNAKLAR

1. Erkmen T, Sahin C, Aricioglu F. The Inflammatory Mechanisms in Schizophrenia. *J Marmara Univ Inst Heal Sci* 2015; 5(2):134-139.
2. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2007.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254(5035):1178-1181.
4. Schönfeldt-Lecuona C, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Connemann BJ, Freudenmann RW, et al. Optical Coherence Tomography (OCT)--a new diagnostic tool in psychiatry? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014; 82(10):566-571.
5. Silverstein SM, Rosen R. Schizophrenia and the eye. *Schizophr Res Cogn* 2015; 2:46-55.
6. Tian T, Zhu X-H, Liu Y-H. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *Int J Ophthalmol* 2011; 4(4):433-438.
7. Chu EM-Y, Kolappan M, Barnes TRE, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res* 2012; 203(1):89-94.
8. Gupta S, Zivadinov R, Ramanathan M, Weinstein-Guttman B. Optical coherence tomography and neurodegeneration: are eyes the windows to the brain? *Expert Rev Neurother* 2016; 17:15:1-11.
9. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(12):664-675.
10. Cunha LP, Almeida ALM, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Monteiro MLR. The role of optical coherence tomography in Alzheimer's disease. *Int J Retin Vitro* 2016; 2(1):24.
11. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Doz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2):696-705.
12. Dhillon B, Dhillon N. The retina as a window to the brain. *Arch Neurol* 2008; 65(11):1547-8.
13. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezon L, Lopez-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res* 2015; 229(1-2):230-236.
14. Ascaso FJ, Lobo A. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur J Psychiatr* 2010; 24:227-235.
15. 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.
16. Cabezon 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.
17. 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(12):7785-7792.
18. Schonfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, et al. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016; 42(1):9-14.
19. Buckley PF, Wirshing DA, Bhushan P, Pierre JM, Resnick S, Wirshing WC. Lack of insight in schizophrenia: impact on treatment adherence. *CNS Drugs* 2007; 21(2):129-141.
20. Amador XF, Gorman JM. Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21(1):27-42.
21. Erol A, Delibas H, Bora O, Mete L. The impact of insight on social functioning in patients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2015; 61(4):379-385.
22. Langer KG. Babinski's anosognosia for hemiplegia in early twentieth-century French neurology. *J Hist Neurosci* 2009; 18:387-405.
23. Rosen HJ. Anosognosia in neurodegenerative disease. *Neurocase* 2011; 17(3):231-241.
24. Lehrer DS, Lorenz J. Anosognosia in schizophrenia: hidden in plain sight. *Innov Clin Neurosci* 2014; 11(5-6):10-17.

25. Osatuke K, Ciesla J, Kasckow JW, Zisook S, Mohamed S. *Insight in schizophrenia: a review of etiological models and supporting research.* Compr Psychiatry 2008; 49(1):70-77.
26. Antonius D, Prudent V, Rebani Y, D'Angelo D, Ardekani BA, Malaspina D, et al. *White matter integrity and lack of insight in schizophrenia and schizoaffective disorder.* Schizophr Res 2011; 128(1-3):76-82.
27. Cooke MA, Fannon D, Kuipers E, Peters E, Williams SC, Kumari V. *Neurological basis of poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study.* Schizophr Res 2008; 103(1-3):40-51.
28. Bergé D, Carmona S, Rovira M, Bulbena A, Salgado P, Vilarroya O. *Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects.* Acta Psychiatr Scand 2011; 123(6):431-439.
29. Emami S, Guimond S, Mallar Chakravarty M, Lepage M. *Cortical thickness and low insight into symptoms in enduring schizophrenia.* Schizophr Res 2016; 170(1):66-72.
30. Sapara A, Ffytche DH, Cooke MA, Williams SC, Kumari V. *Voxel-based magnetic resonance imaging investigation of poor and preserved clinical insight in people with schizophrenia.* World J Psychiatry 2016; 6(3):311.
31. Cooke MA, Peters ER, Kuipers E, Kumari V. *Disease, deficit or denial? Models of poor insight in psychosis.* Acta Psychiatr Scand 2005; 112(1):4-17.
32. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. *International consensus study of antipsychotic dosing.* Am J Psychiatry 2010; 167(6):686-693.
33. Lysaker P, Bell M. *Insight and interpersonal function in schizophrenia.* J Nerv Ment Dis 1998; 186(7):432-436.
34. Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum J, Van den Brink W, Derks E, et al. *The impact of second generation antipsychotics on insight in schizophrenia: Results from 14 randomized, placebo controlled trials.* Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27(1):82-86.
35. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV).* Washington D.C.: American Psychiatric Press, 1997.
36. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Koroğlu E. *DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr Bull 1987; 13(2):261-276.
38. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. *Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği.* Türk Psikoloji Dergisi 1999; 14:23-32.
39. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. *Awareness of Illness in Schizophrenia.* Schizophr Bull 1991; 17(1):113-132.
40. Bora E, Özdemir F, Özaşkın S. *Akıl hastalığına içgörüsüzlük ölçeğinin kısaltılmış Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği.* Türkiye Psikiyatri 2006; 8:74-80.
41. Hajima SV, Van HN, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff HE, Kahn RS. *Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects.* Schizophr Bull 2013; 39(5):1129-1138.
42. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. *Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis.* Biol Psychiatry 2008; 64(9):774-781.
43. Van Haren N, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn R. *The course of brain abnormalities in schizophrenia: can we slow the progression?* J Psychopharmacol 2012; 26(5 suppl):8-14.
44. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. *Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies.* Biol Psychiatry 2011; 70(1):88-96.
45. İnan S. *Retina anatomisi.* Kocatepe Tıp Derg 2014; 15(3):355-359.
46. London A, Benhar I, Schwartz M. *The retina as a window to the brain from eye research to CNS disorders.* Nat Rev Neurol 2012; 9(1):44-53.
47. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. *Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder?* Compr Psychiatry 2016; 67:66-72.
48. Rebollada G, Díez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, De Dompablo E, González-López, JJ, et al. *OCT: New perspectives in neurophthalmology.* Saudi J Ophthalmol 2015; 29(1):9-25.
49. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. *Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness.* Mult Scler J 2011; 17(12):1449-1463.