MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Psikiyatri Anabilim Dalı

ŞİZOFRENİ HASTALARI VE SAĞLIKLI KARDEŞLERİNDE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE MAKULA KALINLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI VE BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda AKIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI

MANİSA

2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan ve her şeyden önce yol göstericiliği ile desteklerini hep yanımda hissettiğim, mesleki yaşamım boyunca bana örnek olacak olan, yanında çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Ayşen Esen Danacı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca, mesleki kimliğimin oluşmasında emekleri olan, eğitimim süresince anlayış ve desteklerini esirgemeyen ve bana hep doğru yerde olduğumu hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer Aydemir' e, Prof. Dr. Mehmet Murat Demet' e, Doç. Dr. Emin Oryal Taşkın' a, Prof. Dr. Erol Özmen' e, Prof. Dr. Artuner Deveci' ye, Doç. Dr. Erol Ozan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde yakınlıklarını ve yardımlarını yanımda hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan daima memnun olduğum, bölümümüz hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim. Hayatımın her anında desteğini hep yanımda hissettiğim aileme, bu yorucu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan ve her sorunda büyük bir sabırla bana destek olan eşim Can Akın' a teşekkür borçluyum.

Dr. Funda Akın

İçindekiler Tablosu

ÖNSÖZ ..... ***i***

İÇİNDEKİLER ..... ***ii***

KISALTMALAR ..... ***iv***

GİRİŞ ***1***

GENEL BİLGİLER ***5***

Şizofreni **5**

Tanım: 5

Tarihçe 5

Epidemiyolojisi: 6

Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri: 7

Gidiş ve Sonlanış: 9

Tedavi: 9

Endofenotip Yaklaşımı: 10

Şizofrenide Bilişsel Belirtiler **11**

Nörogörüntüleme ve Bilişsel İşlevler İlişkisi: 11

Şizofreni Hastalarında Nörobilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozukluklar: 11

Şizofreni Hastalarında Sosyal Biliş Kavramı: 15

Şizofreni ve Retina **18**

Şizofrenide Erken Vizuel Anomaliler: 20

Optik Koherens Tomografisi (OKT) Eşliğinde Retina: 21

Retina ve Biliş Kavramı: 21

Şizofreni Hastalarında OKT bulguları: 22

OKT ile Retina Ölçümlerinin Şizofreni Etiyolojisine Alternatif Bir Bakış Açısı **25**

GEREÇ VE YÖNTEM ***26***

Çalışma grubu: **26**

Araştırmanın Aşamaları **27**

Uygulanan Formlar ve Ölçekler **27**

Uygulama **33**

İstatistiksel değerlendirme **33**

BULGULAR ***35***

Sosyodemografik özellikler: **35**

Hasta Grubunun Klinik Özellikleri: **37**

Grupların Nörobiliş Test Performansları Açısından Kıyaslanması **39**

Grupların Sosyal Biliş Test Puanları Açısından Karşılaştırılması: **42**

Hasta Grubunda Klinik Özellikleri ile Bilişsel İşlevler İlişkisi: **43**

Grupların OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması: **46**

Hasta grubunun klinik özellikleri ile OKT bulgularının korelasyonu **49**

Gruplarının kognitif testleri ve OKT ölçümleri ile korelasyonu: **51**

Sosyal bilişi (Yüzde Dışavuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi) açıklayan değişkenlerin regresyon analizi: **54**

TARTIŞMA ***56***

SONUÇ ***68***

KISITLILIKLAR ***70***

ÖNERİLER ***72***

ÖZET ***74***

ABSTRACT ***76***

KAYNAKLAR ***78***

EKLER ***91***

KISALTMALAR

AP	Antipsikotik
BKA	Birinci kuşak antipsikotik
C/D oranı	Cup/Disk Oranı
İKA	İkinci kuşak antipsikotik
DLPFK	Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı
GABA	Gama Aminobütirik Asit
GHT	Gangliyon Hücre Tabakası
H	Hasta Grubu
HK	Hasta Kardeşi Grubu
SK	Sağlıklı Kontrol Grubu
İPT	İç Pleksiform Tabaka
LGN	Lateral Genikulat Nukleus
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MK	Maküler Kalınlık
MV	Maküler Volüm
NMDA	N-metil D- Aspartat
OKT	Optik Koherens Tomografi
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFK	Prefrontal Korteks
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
RTSD	Retrograd Transsinaptik Aksonal Dejenerasyon
TMS	Trans Manyetik Stimülasyon

GİRİŞ

Şizofreni; düşünce, algılama, lisan kullanımı, motor aktivite, duygulanım, iradi davranış gibi birçok merkezi sinir sistemi işlevindeki belirtilerle tanımlanan, ergenlikte veya erişkinliğin başında ortaya çıkan kronik bir ruhsal rahatsızlık olup, en çok yeti yitimine neden olan akıl hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya'da %0,85'tir. Hastalığın nokta yaygınlığı 4,6/1000, ortalama başlangıç yaşı ise 15-25 yaş arasındadır. Daha çok sanrı, varsanı gibi pozitif belirtilerle başvuru olsa da çoğu hastada negatif belirtiler ilk başvurudan beri mevcuttur.

Kraepelin' in (1919) şizofreni klinik tanımından bu yana pozitif ve negatif belirtilere ek olarak bilişsel işlev bozuklukları da hastalığın temel özelliklerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada şizofreninin etkilenen bilişsel alanları; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işlemleme, vijilans, sözel öğrenme, bellek, sözel akıcılık, sözel çalışma belleği, zihin kuramı, sosyal biliş olarak sıralanmıştır (Braff ve ark., 1991; Green ve ark., 2012; Savla ve ark., 2013; Lepage ve ark., 2014).

Şizofrenide kronik hastalık sürecinden, diğer psikopatolojilerden ve kullanılan antipsikotiklerden bağımsız olduğu düşünülen bu bilişsel bozulmaların etyolojisi ise belirsizliğini korumaktadır. Etyolojiye yönelik çalışmalara bakıldığında bir kısmının erken duyusal anormallikler ile karakterize olduğunu gösteren çalışmalar görülmektedir. Bu nedenle de özellikle makula kırma kusurları, önuyaran inhibisyonunun bozulması, gözün fiksasyonunda güçlük, düzgün takip eden göz hareketlerinde azalma ve antisakkadik göz hareketlerinde artma, görsel işlemleme, olaya-ilişkin potansiyel anormallikleri, retinogram gibi nörofizyolojik çalışmalar ile bu ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. Örneğin negatif belirti şiddetini düşük görsel performansla ilişkilendiren ve görme testlerinde daha yüksek performans puanlarının, nörokognitif ve sosyal biliş testlerindeki yüksek performans puanlarıyla paralellik gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Johnston ve ark., 2005; Komlósi ve ark., 2010; Keane ve ark., 2018).

Bu nörofizyolojik çalışmalardan yola çıkarak son on yılda diensefalonun bir uzantısı olan retina incelenmeye başlanmıştır. Aynı zamanda ektodermal bir kökene sahip olan retina, diensefalonun bir uzantısı, dolayısıyla merkezi sinir sisteminin bir parçasıdır. Bununla birlikte, retinanın gerçek nöronları, optik sinir ve optik yol aracılığıyla retina projeksiyonunu merkezi sinir sistemine ileten gangliyon hücreleridir. Aynı zamanda retina sinir lifi tabakası miyelinsiz olduğundan ve görsel yolun ilk aksonlarını içerdiğinden, benzersiz bir anatomik model olarak düşünülebilir. Bu nedenle, şizofreni gibi nörodejeneratif-nörogelişimsel bir karaktere sahip hastalıkların patofizyolojik süreçleri hakkında bilgi sağlayabilir. Bu açıdan, retina “beyne açılan pencere” olarak düşünülebilir.

Retina optik koherens tomografi (OKT) ile incelenebilmektedir. OKT; biyolojik doku katmanlarını, yüksek çözünürlükte tomografik kesitler alarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin ultrasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır. OKT tamamen zararsız bir tanı yöntemdir ve radyasyon içermez. OKT ile retina muayenesi genellikle kullanımı kolay, invaziv olmayan, ağrısız, hızlı ve ucuzdur. Hastanın gözüne dokunulmadan 2-3 dakika içerisinde kolayca uygulanabilmektedir.

OKT; optik sinir başı etrafındaki retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığını, maküler hacim ve maküler kalınlık ölçümlerini mümkün kılar. RSLT tabakası temporal (T) ve nasal (N) ana segmentlerden oluşmaktadır. Bunlarda kendi içinde superior kadran (TS, NS) ve inferior (TI, NI) kadran olarak değerlendirilmektedir. Neticede sağ ve sol gözde 6 şar bölgeden (N, NS, NI, T, TS, TI) toplam 12 bölge analiz edilmektedir. OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde; her 10 yıllık yaşlanma ile ortalama RSLT kalınlığında yaklaşık 1 μm' lik bir azalma olduğu bildirilmiştir (Paunescu ve ark., 2004). Farklı spektral OKT' lerle yapılan normal popülasyon değerlendirmelerinde ise ortalama RSLT kalınlığı yine 90-113 μm aralığında bildirilmiştir.

OKT görüntüleme öncelikli olarak ve özellikle oftalmolojide kullanılmıştır, ancak son birkaç yılda nöroloji ve psikiyatride de kullanımı ortaya çıkmıştır. Şizofrenin erken döneminde görsel işlemlemede bozuklukların tespit edilmiş olması, daha sonraki çalışmalarda dopaminin retinada modülatör olarak majör rol oynadığının gösterilmesi, şizofreni hastalarında retinal dopaminin azalmış olması ve fizyopatolojiden sorumlu mekanizmanın bu şekilde açıklanması gibi nedenlerden dolayı psikiyatride OKT' nin ilk kullanımı şizofreni hastalarında olmuştur (Yeap S. ve ark., 2008).

Şizofreni ilerleyici seyreden, tekrarlayıcı, genelde tam remisyonu olmayan ve serebral yapısal anomalilerle seyrettiğine dair oldukça güçlü kanıtları olan bir ruhsal bozukluktur. Etiyolojisinde; genetik, gelişimsel ya da çevresel faktörler gibi birçok faktörler suçlanmış olup halen nörogelişimsel nedenler mi yoksa nörodejeneratif bir süreç mi tartışmaları bulunan bir bozukluktur. Nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan bazı araştırmalarda şizofreni olgularının bazı beyin işlevlerinde ve yapılarında değişimler olduğu gösterilmiştir (Narayana ve ark., 2012; Van ve ark., 2015). Beyinin total volümünde azalmanın da olması hastalığın progresif seyrettiğinin bir işareti sayılmıştır. Bu nedenle şizofreni hastalarında retinal sinir ağında da dejenerasyon olabileceği düşüncesiyle bazı çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili az çalışma bulunmaktadır. Bu hastalarda OKT' de aksonal dejenerasyonu gösterebilmek için genelde RSLT kalınlığına ve maküler volüm (MV) bakılmıştır. Ayrıca ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakanın (IPT) nörodejenerasyonunu gösteren çalışmalar, RSLT' den önce nöronun hücre gövdesinde (GHT) dejenerasyonun başlamış olabileceğini öne sürmüşlerdir (Çelik M ve ark., 2016). Sonuç olarak; şizofreni hastalarında retinal sinir dejenerasyonun gelişmiş olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bir meta-analiz; şizofreni hastalarında ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığının sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki bu azalma, optik sinirlerin sinyal iletim işlevselliğindeki bir düşüşle görsel algılama ve işlemlemedeki eksikliklere katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Tüm bu çalışmalar ışığında şizofreni hastalarında görülen

retinal değişikliklerin, ilerleyici beyin dokusu kaybının öngörülmesinde bir biyobelirteç mi? yoksa nörogelişimsel hipotezi destekler nitelikte bir nöronal disfonksiyon biyobelirteci mi? soruları araştırılmaya değer bir bulunmuştur.

Şizofreni hastalarıyla yapılan görsel alan çalışmalarının yalnızca %2 sinin retina yapı ve fonksiyonu ile ilgili olduğu ve kardeş çalışmalarının görece az olması göz önüne alındığında OKT çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Optik koherens tomografi ile şizofreni ve hastalıktan etkilenmemiş sağlıklı kardeş karşılaştırma çalışmaları sonucunda; psikozun biyolojik temelini aramayı kolaylaştıracak ve şizofreninin koruma, tanı ve tedavi yönlerini ele almaya yardımcı olacak biyobelirteçler saptanabilecektir. Ayrıca yapısal retinal değişiklerin sosyal biliş ve nörobiliş ile ilişkisi incelenerek periferik sinir sisteminin şizofreni etyolojisindeki yeri incelenecek ve kortikal kalınlığın dolaylı bir göstergesi olan retina ile bilişsel belirtilerin arasındaki ilişkisi araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Şizofreni

Tanım:

Şizofreni, düşünce, algı, dikkat, duygulanım ve davranışlarda bozukluklar, kişilerarası ilişkilerde, işe ve topluma uyum sağlamada ağır kayıpların olduğu, sanrı ve varsanılar da içeren ağır bir ruhsal bozukluktur. “Aklın yarılması” anlamına gelen şizofreni terimi duygulanım ve düşünce arasındaki bağlantıların kopukluğunu ifade eder (Danacı & Böke., 2018).

Tarihçe:

Bir kavramdan önce şizofreniye ait klinik belirti ve bulguların çok eski tarihlerde ve kültürlerde de tanındığına ilişkin birçok yazılı belge var. Psikozun tarihi milattan önce 2000’ li yıllardaki Eski Mısır’ a ait yazılı belgelerden biri olan Kalplerin Kitabı ile başlatılabilir. Antik Yunan ve Roma’ da ise Asklepios için Asklepion adı verilen tapınaklar inşa edilmiş ve bu tapınaklar bir tür sağlık kurumu ya da hastane olarak kullanılmıştır. Ortaçağ’da ise klişenin egemenliğinde şizofreni klinik tabloları cadılık ve şeytan tarafından ele geçirilme gibi durumların işareti olarak değerlendirilmekteydi.

18. yüzyıla kadar akıl hastaları toplum içinde şeytani varlıklar olarak değerlendirilmiş ve kötü koşullarda tecrit edilmiştir. 19. Yüzyılın ilk yıllarında Philippe Pinel (1745-1826) hastaların çoğuna “düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması anlamına gelen “demans” tanımını kullanmıştır. 1870’ li yıllarda ise Kahlbum, hebefreniyi ergenlikte düzensiz davranışlarla başlayan ve tüm zihinsel işlevlerde hızlı bir düşüşe ilerleyen bir bozukluk olarak tanımlamıştır. Kraepelin ise kişide kronik bir gidiş gösteren ve kişide bilinç, irade, istek alanlarında yıkıma yol açan tabloyu “dementia precox”

olarak tanımlamıştır. Kraepelin bundan 100 yıl önce (1896) dementia praecox'u katatonik, hebefrenik ve paranoid hastalar olmak üzere üçe ayırmıştır. Bu ayrım az çok bugün de geçerlidir. Eugen Bleuler ise, "Şizofreni" terimini ilk defa dementia precox 'un yerine literatüre geçirmiştir. Bleuler; Kraepelin 'in düşüncesinden farklı olarak dementia precox' un yıkım yapıcı bir yönü olmadığını vurgulayarak hastalığın ağır demans ile birliktelik göstermediğini, prognozunun mutlaka kötü olmadığını, düşünce ve duygulanımdaki bölünmenin rahatsızlığın temel görünümü olduğunu gözlemleyerek bu öneriyi getirmiştir.

20. yy' ın başlarında ise Amerika' da şizofreni bir kavram olarak genişletilmeye başlanmıştır. Kurt Schneider, şizofreni tanımlamalarında fenomenolojik kavramların kullanılması adına çalışmalar yürütmüştür. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından DSM-I'de 'şizofrenik reaksiyonlar', DSM-II'de 'şizofreni' kavramı yer almıştır. Dahil etme ve dışlama ölçütlerinin kullanıldığı ilk resmi tanı sistemi olan DSM-III ve DSM-III-R olmakla birlikte şizofreni ile ilgili tanılar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır (Kaplan & Sadock, 2016). DSM IV sınıflandırması ise faktör analiziyle belirti boyutunda ele alınmış, alt tipler ise hastalığın gidişi ve sonlanmasıyla birbirinden ayrılmıştır. 2013' te yayınlanan DSM-5 ile birlikte ise alt tipler sınıflama sisteminden çıkarılarak boyutsal yaklaşım ele alınmaya başlamıştır.

Epidemiyolojisi:

Şizofreni sıklığı üzerine yapılan araştırma sonuçları 0,1-0,7/1000 arasında değişmekte olup, nokta yaygınlığı 0,2-0,7 arasında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan kesitsel epidemiyolojik çalışmalarda saptanan şizofreni yaygınlık ortalaması ise %0,89 olarak bildirilmiştir. Kadın-erkek arasında hastalığın sıklığı/yaygınlığı açısından eskiden bir fark olmadığı düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde 0,9-2,4 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 2015).

Hastalığın tepe başlama yaşı erkekler için 15-25, kadınlar için ise 25-35 yaştır. Kadınlarda 55-64 yaşlarında ikinci bir zirve daha görülmektedir (Kaplan & Sadock., 2016).

Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri:

Şizofreni; bütün toplumsal katmanlarda görülebilen, kişilerarası ve mesleki işlevselliği bozan, yineleyici ve yeti yitimine yol açan bir ruhsal hastalıktır. Hastalık; başlangıcı, klinik görünümü ve seyir özellikleri yönünden heterojendir. Başlıca pozitif ve negatif belirtiler olarak iki ayrı kategoride incelenmekte olup ayrıca bu iki kategoriye uymayan belirtilerde kategorize edilmektedir. Pozitif ve negatif belirti kavramları ilk olarak epilepsi hastalarında Reynolds (1861) tarafından ortaya atılmıştır, daha sonra Snezhnevesky (1968) tarafından şizofreniye uyarlanmıştır (Danacı & Böke., 2018).

Negatif belirtiler; duygu dışavurumunda azalma ve istencin azalması olarak iki ana grupta kategorize edilmektedir. Duygulanımda düzleşme, konuşmada azalma, avolusyon, asosyallik ve anhedoni şeklinde toplam beş belirtiden oluşmaktadır. Şizofreni için tek başına tanı koydurucu herhangi bir belirti ya da bulgu yoktur. Ortaya çıkan bütün belirti ve bulgular diğer ruhsal ve fiziksel hastalıklarda da görülebilmektedir. Şizofreni tanısının konulmasından önce ayrıntılı bir anamnez alınması, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yapılması, böylelikle ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken madde kullanımının ve fiziksel hastalıkların dışlanması gerekir.

Bu çalışma içerisinde şizofreni tanısı için DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5. Edition; DSM-5) tanı ölçütleri kriter alınmış olup aşağıdaki gibidir:

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisi (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kısmında görülür. Bu belirtilerden en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar

3. Darmadağın konuşma (örn, sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı

5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B. Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında, çalışma, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da daha fazla temel alanda işlevsellik düzeyi, bozukluğun başlangıcından önceki düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk çağında ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da çalışma ile ilgili işlevsellik, beklenen düzeye erişemez).

C. Bozukluğun süreğen bulguları en az altı ay devam eder. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süre) belirtileri (örn. açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn, yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtilerle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri görülmemiştir ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygu durum değişikliği dönemleri ortaya çıkmış olsa bile, bunlar hastalığın açık ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin küçük bir kesiminde bulunmuştur.

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni

tanısı konur. (Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014).

Gidiş ve Sonlanış:

Genellikle yıkımla sonlanan, süreğen ve yeti yitimine yol açan bir hastalık olan şizofreninin gidiş özellikleri de klinik belirtilerine benzer şekilde çeşitlilik göstermektedir. Gidiş ve sonlanım ile ilgili çeşitli belirteçler vardır. Olumlu belirteçler; kadın cinsiyet, stresör etkenin varlığı, affektif belirtinin eşlik etmesi, evli olmak, perinatal travma öyküsünün olmaması, pozitif belirtilerin ön planda olması, kırsalda yaşama şeklinde iken; olumsuz belirteçler ise erkek cinsiyet, premorbid uyumun kötü olması, affektif belirtilerin eşlik etmemesi, perinatal travma varlığı, negatif belirtilerin ön planda olması şeklinde sıralanabilir (Kültür ve ark., 2018).

Tedavi:

Şizofreninin karmaşık ve çok etkenli doğası nedeni ile tedavide belkemiği kabul edilen antipsikotik ilaçlar klinik iyileşmeye katkı sağlasa da, tedavinin devamlılığı için psikososyal müdahaleler ile kombine edilmelidir.

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin postsinaptik dopamin reseptörlerini antagonize etme kapasitesi ortak olup, iki ana grup şeklinde kategorize edilebilir. İlk etkili antipsikotik ise 1952 yılında keşfedilen klorpromazindir. İlk olarak ameliyat öncesi hastalarda kullanılan klorpromazinin, şizofreni hastalarında ajitasyon yanı sıra sanrı ve varsanıları azaltmadaki etkisi farkedilmiştir. Zaman içinde düşük ekstrapiramidal yan etki profiline sahip ikinci kuşak antipsikotikler kullanılmaya başlamıştır.

Akut psikozun tedavisinde psikotik belirtilerin hızlıca yatıştırılmasına odaklanılmalıdır. Bu evre genellikle 4-8 hafta sürer, kas içi formulasyonların kullanılması daha hızlı etki sağlayabilir. Yine ajitasyon için benzodiazepinler de kullanılabilir. Sürdürüm dönemi tedavisi için ise amaç psikotik depreşmeyi önlemenin yanı sıra hastaya işlevselliğin artması konusunda yardımcı

olmaktır. Bu bağlamda ilaçlara uyumsuzluğun söz konusu olduğu hastalarda uzun etkili enjektabl formlar kullanılabilir.

Farmakoterapi uygulamalarının yanı sıra psikososyal müdahaleler ve psikoeğitim; kendi kendine yeterlilik, pratik beceriler ve kişilerarası ilişkileri arttırmak amacıyla tedaviye eklenebilir. Psikoeğitim; şizofreni gibi kronik hastalığı olan kişileri ve ailelerini hastalık tanısı, nedenleri, uygun tedavi yöntemleri, tedavi yan etkileri, hasta hakları, hastalık sürecinde karşılaşabilecekleri çeşitli güçlükler ve bunlarla baş etme yöntemleri konularında eğitmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu bağlamda düşünüldüğünde sosyal beceri eğitimi; zayıf göz teması, sosyal durumlarda spontanlığın kaybı, emosyonel algılamanın kaybı gibi negatif belirtileri azaltmayı hedefleyen bir davranışçı beceri terapisi olarak faydalı olabilmektedir.

Endofenotip Yaklaşımı:

Endofenotip yaklaşımı; karmaşık genetik hastalıkların bir takım özgül nörolojik işlev bozukluklarına sahip olduğu ve bu bozukluklara ait bir grup genin olduğu varsayımına dayanarak öne sürülmüştür. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda şizofreninin her ne kadar ailesel olduğu bilinse de hastalıktan sorumlu tek bir genin olmadığı daha çok sorumlu genlerin kendi aralarında ve çevresel etkenlerle etkileşmeye dayalı bir mekanizma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Hastalığa ait herhangi bir fenotipik özelliğin endofenotip olarak kabul edilebilmesi için birtakım şartları sağlaması gerekmektedir. Bunlar; genel topluma oranla hasta bireylerle ilişkili olması, genetik geçiş göstermesi, tedaviden etkilenmemesi, hastalığın sağlıklı akrabalarında da genel populasyona kıyasla daha yaygın olması şeklinde özetlenebilir (Aydın O.; Balıkçı K., 2018). Şizofreni hastalarında nöropsikolojik testlerle en çok bozukluk gösterdiği belirlenen endofenotip adayı bilişsel işlevler sırasıyla; yürütücü işlevler, işlem belleği, dikkati genel sözel bellektir. Elektrofizyolojik endofenotip adayları ise p50 baskılanması, ön uyaran aracılı inhibisyon ve

p300 dalga anomalikleri olup yapısal endofenotip adayları ise gri cevher, temporal lob, hipokampus, üst temporal girus hacimlerinde azalma olarak özetlenebilir. Retinanın hem kortikal kalınlığı dolaylı olarak gösterebilmesi hem de erken duyusal anormallikler ile olan ilişkisi bir endofenotip adayı olarak araştırılmasını olanaklı kılmaktadır.

Şizofrenide Bilişsel Belirtiler

Nörogörüntüleme ve Bilişsel İşlevler İlişkisi:

Şizofreni hastalarında ve yüksek risk gruplarında ilk psikoz atağı öncesinde lateral ventriküllerde genişleme, her iki hemisferde gri madde azalması saptanabildiği gösterilmiştir. Bunun yanında çeşitli bölgesel hacim azalmaları da bildirilmiştir (Polat I.; Gönül A. S., 2018). Bu bölgeler; frontal loblar, amigdala, hipokampus, parahipokampus, talamus, medyal temporal lob, singulat girus ve üst temporal girusu içermektedir. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında şizofreni hastalarında kortikal hacim azalmasının en belirgin olduğu bölgeler ise temporal lob olmak üzere özellikle medyal yapılar olarak bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2016). Şizofreni hastalarında bilişsel belirtiler ile kortikal kalınlık arasındaki ilişki incelendiğinde işleyen bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel belirtilerin prefrontal ve ön singulat kortekslerdeki hacimsel değişikliklerle doğrudan ilişkilendirilemeyebileceği, ilerleyici kortikal incelmeye rağmen bazı bilişsel işlevlerin nispeten sabit kalabileceği, bazılarının ise zamanla bozulabileceği, aradaki ilişkinin net olmadığı görülmektedir (Jessen K., 2018).

Şizofreni Hastalarında Nörobilişsel ve Sosyal Bilişsel Bozukluklar:

Kraepelin kapsamlı bir şizofreni tanımı yapan ilk ruh hekimi olarak ‘dementia praecox’ kavramını kullanarak bu hastalarda ortak gözlenen bilişsel yıkıma dikkat çekmiştir. Yapılan araştırmalar incelendiğinde; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işlemleme, vijilans (dikkati sürdürme), sözel öğrenme ve bellek, uzamsal çalışma belleği ve sözel akıcılık şizofrenide

etkilenen bilişsel alanlar olarak görülmektedir. (Lepage ve ark., 2014). Bu bilişsel alanlara ek olarak sosyal bilişin önemli bir parçası olan zihin kuramındaki bozulmanın da diğer bilişsel alanlara benzer olarak ilk atak şizofreni hastalarında hastalığın erken döneminde başlamış olduğu bilinmektedir (Bora ve ark., 2013). Şizofreni hastalarında bilişsel bozuklukların bu denli önemli olmasının bir nedeni ise bilişsel işlevlerdeki düzelme ile hastalık belirtilerindeki düzelmenin paralellik gösteriyor olmasıdır. Birçok çalışmada hem nörobilişsel hem de sosyal bilişsel alanlardaki bozuklukların hastaların çalışma ve günlük yaşam aktiviteleri, sosyal problem çözme yetileri gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır (Balıkçı K.; Aydın K., 2018). Bu nedenle iyileşmenin bir ölçütü olarak klinik takiplerde bilişsel testler kullanılabilir. Bilişsel bozuklukların hastalık evresinden bağımsız, kronik bir seyir göstermesi ve işlevselliği etkileyen en önemli değişkenlerden biri olduğu düşünüldüğünde hala etkin bir tedavi yönteminin olmaması klinik pratikte klinisyenleri oldukça zorlayan bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Şizofreni hastaları, sözel öğrenme ve bellek bozukluğu, sürekli dikkat, yürütme işlevi, sözel ve görsel-uzamsal çalışma belleği, dil becerileri, öğrenme ve bellek ve algısal / motor işleme gibi oldukça geniş bir nörobilişsel eksiklik yelpazesi göstermektedir (Sharma ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarında (kardeşler ve ebeveynlerin dahil edildiği) da saptanması bilişsel alanlardaki bozulmaların hastalık kronik etkileri veya psikotropların etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıktığını göstermektedir (Meijer ve ark., 2012).

Dikkat ve Bilgi İşleme:

Dikkat tamamen uyanık olarak mental enerjinin bir uyarana yönlendirilebilmesi, algılamanın seçici olarak belirli bir uyaran üzerinde odaklanabilmesidir. Dikkat farklı bileşenlere ayrılarak incelenmektedir;

Seçici Dikkat: Bireyin belirlenmiş görevlere ilişkin uyaranları, uygun olmayan uyaranlar arasından seçerek amaca yönelik uyaranlar üzerinde odaklamasıdır.

Bölünmüş Dikkat: Dikkatin eşzamanlı birden fazla girdi arasında paylaşılmasıdır.

Sürdürülen dikkat/ Vijilans: Kişinin dikkatini zaman içinde hedef uyaran üzerinde sürdürebilmesidir (Kırpınar, 2012).

Bozulmuş dikkat, şizofreni hastalarında temel bir bilişsel eksiklik olarak kabul edilir. Dikkat bozuklukları şizofreni için belirlenmiş en güçlü endofenotip adaylarından biridir. Bu alanda yapılmış çalışmalar tutarlılıkla hastaların çocuklarında da hem sürekli dikkat hem de seçici dikkat alanlarında bozulmalar olduğunu bildirmektedir (Giakoumaki ve ark., 2011).

Stroop Testi, Sürekli performans Testi, İz Sürme Testi ve İşaretleme Testi dikkati değerlendirilmek için kullanılan başlıca testlerdendir.

Bellek

Bellek, beyinde depolanmış bilginin tekrar bilince çağırılma işlemidir. Bilgilerin, uyaranların beyne kaydedilmesi, saklanması ve zamanı geldiğinde yeniden hatırlanması yetisidir. Bellek genellikle bilginin kaydedilmesi ve hatırlanması arasında geçen süreye göre 3 bölüm halinde incelenir;

1. Duyusal bellek: Bilgilerin duyusal sistemlerdeki anlık, ilk kaydını ifade eder. İmgelerin 0.2-0.3 sn gibi çok kısa sürelerde akılda tutulmasını sağlayan bellek türüdür.

2. Çalışma belleği: Bilginin kısa süreli depolanmasını ve depolanmış bilginin işlenip kullanılmasını sağlayan bellek bölümüdür. İlerleyen bölümde daha detaylı olarak ele alınmıştır.

3. Uzun dönem (geri çağırma) belleği: Gösterilebilir depo limitleri olmayan ve kişiye bilgi temeli sağlayan bölümdür. Birkaç dakika öncesinden onlarca yıl öncesine kadarki kişisel hatıralar ve pratikle öğrenilen becerileri içerir. Anderson tarafından açık ve örtük bellek olarak ikiye ayrılmıştır. Örtük bellek; bilinç düzeyine getirilemeyen bellektir. Huylar, yetenekler, kişinin performansıyla ortaya koyduğu diğer durumlar bu bellek içerisinde yer alır. Açık bellek ise; olaylar hakkındaki gerçeklerin, bilgilerin, deneyimlerin hatırlandığı ve bilinç düzeyine getirilebildiği bellektir. Açık bellek epizodik bellek ve semantik bellek başta olmak üzere alt bölümlere ayrılır. Epizodik

bellek; kişisel anılar için kullanılan bellektir. Belirli bir yer ve zamanla bağlantılı kişisel bilgiler, duyumlar ve emosyonlar bu kapsamdadır. Semantik bellek ise; genel bilgi belleği, dünya olayları ile ilgili bellektir. Genel, dünyayla ilgili somut bilgileri içerir.

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının sözel belleklerinde ciddi bir bozulma olduğu ortaya konmuştur ve sözel bellek süreçlerinde gözlenen bu değişikliklerin şizofreni patolojisinde gözlenen ana semptomlardan biri olduğu düşünülmektedir (Guimond ve ark., 2016).

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi ve ÖKTEM Sözel Bellek Süreçleri Testi başlıca kullanılan testlerdendir.

Çalışma Belleği:

Çalışma belleği; kısa süreli belleğin bir işlevidir ve kısa süreli bellek kavramının Baddeley ve Hitch (1974) tarafından geliştirilmesi ile öne sürülen bir modeldir. Belleğin hem bilginin kısa süre depolanmasına hem de bu depolanmış bilginin çalıştırılıp kullanılmasına izin veren bölümüdür. Bilginin bilinçli olarak işlenmesini sağlar. 124 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz de şizofrenide çalışma belleğinde bozukluklar olduğunu ve bu bozuklukların verbal alanlara göre görsel-uzamsal çalışma belleğinde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2005).

İleri-geri sayılar, 3-7 sürekli performans testi ve İz sürme testi çalışma belleğinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerdendir.

Yürütücü işlevler:

Yürütücü işlevler, amaca yönelik etkinlikleri yapabilme yetileridir. Planlama, çalışma belleği, dikkat, problem çözme, mental esneklik, tepki ketlemesi, yaratıcılık gibi çok sayıda bilişsel işlevi içeren bir şemsiye terim olarak kullanılır. Yürütücü işlevler çoğunlukla dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ile ilişkilidir. Şizofrenide kavramsallaştırma, planlama, bilişsel esneklik, sözel akıcılık, karmaşık problemleri çözme yeteneği ve çalışma belleğini değerlendiren görevlerde bozulma meydana gelir. Çeşitli görevlerle

tespit edilen yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, görev sırasındaki prefrontal korteks (PFK) işlev bozukluğunu gösteren nörogörüntülemeden elde edilen kanıtlarla tutarlıdır (Polat I.; Gönül A. S., 2018). Şizofreni hastalarında ayrıca orbital PFK'nın işlev bozukluğunu düşündüren koku tanımlama, karar verme ve self -regülasyon eksiklikleri de gösterilmiştir. Bununla birlikte, yürütücü testlerdeki bozulma, esas olarak prefronto-striatotalamik, prefronto-parietal ve prefronto-temporal network işlev bozukluğu ile açıklanmaktadır. Ayrıca yürütücü işlevlerdeki bu eksiklik; psikososyal işlevsellikle ilişkili olup, hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarda da gösterilmiştir (Breton ve ark., 2011; Kuperberg ve ark., 2000).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop testi, Sözel Akıcılık Testi ve İz Sürme Testi-B formu sıklıkla bu amaçla kullanılan testler arasındadır.

Şizofreni Hastalarında Sosyal Biliş Kavramı:

Sosyal biliş; bilişsel işlemleme süreci ve toplumsal kavramlar, yiyecek rekabeti, sosyal çevreye uyum yanıtları gibi sosyal çevreye ait bilgileri kodlama, saklama ve hatırlama süreçlerine ilişkin merkezi sinir sistemi işlevi üzerine odaklanan bir bilim dalıdır (Balıkçı K.; Aydın O., 2018). Organizma; uyumlu sosyal davranışın ortaya çıkması için sosyal açıdan önem taşıyan ipuçları, niyet ve eğilimlerini algılayan, uygun davranışı belirleyen ve yönlendirebilen bir nörolojik alt yapıya ihtiyaç duymaktadır.

Sosyal bilişin; zihin teorisi, atıfsal yanlılık, duygu algılama, sosyal algı-sosyal bilgi olarak dört bileşeni bulunmaktadır.

Zihin teorisi; başkalarının kendi zihninden farklı zihin durumları sergileyebildiğini anlayabilme ve bu zihinsel durumların içeriğine yönelik çıkarımlar yapabilme becerisidir (Brüne ve ark., 2006). Atıfsal yanlılık; kişinin yaşamındaki olumlu veya olumsuz olayların nedenlerini açıklayabilme yönündeki özel eğilimidir. Duygu algılama; duygu yüklü ifadelerden, ses tonundan veya prozodiden duygusal bilgi çıkarabilme becerisidir. Sosyal algı-sosyal bilgi; belirli bir sosyal durum içerisinde, çeşitli davranışsal ipuçlarını yakalayabilme ve sosyal kuralları anlayabilme becerisidir.

Şizofreni hastaları genellikle sosyal bilgileri işlemede belirgin bozukluklar sergiler ve bu da başkalarının niyetinin yanlış yorumlanmasına, sosyal geri çekilmeye ve günlük sosyal işlevselliğin bozulmasına neden olabilir. Sosyal bilişsel bozukluklar, hastalığın başlangıcından önce gelen ve şizofreni için aday endofenotip olan özellik benzeri niteliklere sahiptir. Ayrıca sosyal bilişsel becerilerin kişinin kendi öznel iyi oluş deneyiminde çok önemli bir rol oynadığı gösterildiğinden yakın geçmişte, hastaların sosyal yaşamının çeşitli alanlarında işlevselliği iyileştirmek için yeni sosyal bilişsel eğitim yaklaşımları çalışılmaya başlanmıştır (Tas & Danacı, 2012; Tas & Brown., 2013;) Bu nedenle, şizofrenide sosyal biliş çalışmaları, bozukluğun altında yatan mekanizmalara daha genel bir bakış sağlayabilir ve yeni tedavi yöntemleri gelişmesine zemin hazırlayabilir.

Zihin Kuramı:

Meta-analizler şizofreni hastalarındaki zihin kuramı eksikliklerini, başkalarının niyetlerini anlamakta ve başkalarının inançlarını basit yazılı hikayelerden çıkarmakta güçlük çektiklerini açıkça göstermektedir (Bora ve ark., 2009; Sprong ve ark., 2007). Medial prefrontal korteks, bilateral temporoparietal bağlantı ve prekuneus dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinin, sağlıklı bireylerde çeşitli zihinselleştirme görevlerinde tutarlı bir şekilde aktive edildiği bulunmuştur (Carrington ve ark., 2009). Çalışmalarda hastaların zihinselleştirme sisteminin bazı çekirdek bölgelerinde azalmış aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle göz resimlerinden duygu tanıma görevi sırasında, hastalarda kontrollere kıyasla sol inferior frontal girusun aktivasyonunun azaldığı, nesneleri tanımlamak için başkalarının bakış açılarını kullanmalarını gerektiren bir görev sırasında ise ventromedial prefrontal korteks ve orbitofrontal kortekste aktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Hastalarda ayrıca, başkalarının inançları hakkında çıkarımlar yaparken medial prefrontal korteks ve temporaparietal bileşkenin aktivasyonunun azaldığı saptanmıştır (Eack ve ark., 2013). Zihin kuramı bozukluğu şizofreninin yapısal (trait) özelliklerinden biri olarak

değerlendirilmektedir. Yüksek risk grubunda ve şizotipal kişilik özellikleri taşıyan bireylerde de zihin kuramı bozuklukları bildirilmiştir (Yildirim ve ark., 2012; Balıkçı ve ark., 2018).

Duygu Algılama

Yüzdeki duygu ifadelerini algılamak ve tanımak insanlar için temel sosyal-biliş becerilerinin başında gelmektedir. Şizofreni hastalarında hem duygu ifadelerini algılamada hem de afektif yükü olmayan bilgilerin işlenmesinde bozukluklar gösterilmiştir (Bora E.; Pantelis C., 2013). Örneğin, bir kişinin kimliğini, cinsiyetini veya yaşını belirleme gibi afektif yükü olmayan bilgilerin işlenmesinde görev alan alanlar lateral fusiform girus, görsel ekstrastriat korteks, lateral oksipital girus, anterior temporal pol ve posterior superior temporal girus alanlarıdır (Haxby ve ark., 2001). Yüzdeki duygu yüklü ifadelerini tanımak içinde benzer bölgelere ek olarak amigdala, parahipokampal girus, posterior singulat korteks, inferior frontal girus, medial prefrontal girus ve putamenlerde artmış aktivasyon gösterilmiştir (Sabatinelli ve ark., 2011). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarını inceleyen meta-analizler, sağlıklı bireylere kıyasla şizofreni hastalarında duygu ifadelerini tanımak ile ilişkili bölgelerde azalmış anormal sinirsel aktivite olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2010; McCleery ve ark., 2015). Bu bozuklukların hastalık evresinden bağımsız olup, erken evre hastalarda, hatta yüksek risk grubundaki bireylerde dahi duygu algılama bozuklukları gözlendiği gösterilmiştir (Penn ve ark., 2008).

Atıfsal Yanlılık

Sanrıları olan kişiler, topladıkları sınırlı bilgi ile iddiaları erken kabul etme ya da reddetme yani sonuca atlama eğiliminde olabilirler. Ya da bu kişiler, belirsiz durumların anlaşılmasının zorluğu nedeniyle, diğerlerinin amaçlarını düşmanca ya da tehdit edici olarak algılayabilmektedirler (Combs ve ark., 2007). Perseküsyon sanrıları olan bireylerin, olumlu ve olumsuz olaylar hakkında nispeten eşit nedensel atıflarda bulunduklarını, ancak

bunları önyargılı bir şekilde değerlendirme eğiliminde oldukları düşünülmektedir. Bununla beraber yüksek risk grubunda ve psikotik kişilerin akrabalarında da “sonuca atlama eğilimi” görülmektedir (Bora E.; Pantelis C., 2013).

Sosyal Algı-Sosyal Bilgi

Sosyal durumların algılanmasına aracılık eden temel nöranatomik bölge medial prefrontal kortekstir. Bu karmaşık ağ içinde amigdala, orbitofrontal korteks, sağ somatoduysal korteks, anterior singulat gyrus, superior temporal korteks yer alır (Balıkçı K.; Aydın K., 2018). Erken görsel işlemleme, görsel dikkat, sözel tanıma belleği, yürütücü işlevler, duyusal motor kapılama gibi nörobilişsel işlevler sosyal algı ve bilgi ile ilişkilendirilmektedir (Sergi ve ark., 2006). Sosyal algı ve bilginin şizofreni hastalarında bozulmuş olduğu gösterilmiştir ve bu bozulma remisyon dönemlerinde dahi devam etmektedir. Hastaların sağlıklı birinci derece yakınlarında da sosyal ipuçlarını algılamada bozukluk olduğu bildirilmiştir (Balıkçı K.; Aydın K., 2018).

Şizofreni ve Retina

Vizüel yolak nörodejenerasyon alanında yapılan pek çok araştırmanın ilgi odağı olmuştur. Vizüel yolağın anatomik olarak ilk parçası olan retinanın in vivo incelenmesinin MSS’ nde gözlenen dejeneratif süreçlerin erken tanısında umut vaad eden bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Retinadaki sinir aksonları lateral genikulat nukleus, mezensefalon, pretektum ve hipotalamus gibi pek çok beyin bölgesiyle sinaps yapmaktadır. Dolayısıyla retina diensefalonun bir uzantısı ve merkezi sinir sisteminin (MSS) bir parçasıdır. Bununla birlikte, retinanın tek “gerçek” nöronları, optik sinir ve optik yol aracılığıyla retina projeksiyonunu merkezi sinir sistemine ileten gangliyon hücreleridir. Retinal sinir lifi tabakası miyelinsiz olduğundan ve

görsel yolun ilk aksonlarını içerdiğinden, benzersiz bir anatomik model olarak düşünülebilir (Chu ve ark., 2012; Yeap ve ark., 2008). Bununla birlikte Alzheimer, Parkinson gibi pek çok nörodejeneratif hastalıkta ve MSS'nin inflamatuar hastalıklarında vizüel işlevlerin etkilendiği gözlenmektedir. Bu nedenle retinal tabakaların hızlı ve noninvaziv değerlendirmesini sağlayan Optik koherens tomografi (OKT) diğer pek çok nörodejeneratif hastalık gibi şizofrenide de tamamlayıcı, diagnostik ve prognostik bilgiler sağlamak açısından umut vaad ediyor gibi görünmektedir.

Şizofreni etiyolojisi veya prognozu üzerine retina çalışmaları son on yılda hızlanmıştır. Retina katmanlarının retrograd trans-sinaptik aksonal dejenerasyonun veya sinaptik budamanın dolaylı bir göstergesi olabileceği, dolayısıyla da nörogelişimsel hipoteze bir kanıt olabileceğine yönelik hipotezler bulunmaktadır. Bu anlamda GHT-IPT' nin retinal nöron kaybını erken aşamalarda gösteren iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Mwanza ve ark., 2011). Bazı yazarlar, GHT-IPT' deki hücre kaybının yanı sıra RSLT' nin, retrograd trans-sinaptik aksonal dejenerasyon (RTSD) ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Lizano ve ark., 2019). Şizofreni hastalarında talamusta ve (primer vizuel korteks) V1'de hem yapısal hem de fonksiyonel patolojik değişiklikler de gözlenmiştir. Bu değişikliklerin V1' e projekte olan LGN (lateral genikulat nukleus) hücre veya aksonlarının kaybına yol açabileceği düşünülmektedir. Diğer bir olasılık ise yukarıda bahsedilen etkilerin şizofrenide tanımlanan oksipital ve temporal kortikal gri madde kaybıyla ilişkili bir süreç olan aşırı sinaptik budama ile bağlantılı olmasıdır.

İlişkili olabilecek bir diğer değişken ise retina tabakasının incelemesinde rol oynayabilecek olan antipsikotik ilaç kullanımıdır. Antipsikotik ilaçların dopaminerjik iletimi etkilediği ve beyin hacimlerini azaltabileceği bilinmektedir (Andreasen ve ark., 2011). Retinada hem D1 hem de D2 tipi reseptörler gözlendiğinden, retinal dopamin blokajının retina hücrelerinin atrofisi üzerindeki potansiyel etkileri, araştırılması gereken potansiyel bir mekanizmadır (Silverstein ve ark., 2018). Literatürde antipsikotik tedavinin retina üzerindeki etkilerine dair kanıtlar hala net değildir.

Şizofrenide Erken Vizuel Anomaliler:

Şizofreni hastalarında; makula kırma kusurları, ön uyaran inhibisyonunun bozulması, gözün sabitlenmesinde güçlük (fiksasyon), düzgün takip eden göz hareketlerinde azalma ve antisakkadik (AS) göz hareketlerinde artma, görsel işlemleme, erp anormalliklerinde bozukluklar (event-related potantials) çok çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Erken duyusal işlemedeki anormalliklerin, daha yüksek bilişsel işlevlerde gözlenen bu eksikliklere katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bozukluk olduğu düşünülen alanlardan biri olan görsel işlemenin erken aşamalarındaki belirli yollar tanımlanmış ve bu tür anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Retino-genikülo-kortikal sistem iki ana yol içermektedir. Parvoselüler yolda, hücreler renge, yüksek kontrasta ve yüksek uzaysal frekansa duyarlıdır. Magnoselüler yolda ise hücreler, düşük kontrast ve düşük uzaysal frekansa duyarlıdır. Butler ve arkadaşları (2001) şizofreni hastalarında magnoselüler yolda seçici kusurlar gözlemlemiştir. Hastaların parçalı bilgilere dayanarak görüntü bütününü tanımada güçlük çektiklerini bulmuşlardır (Butler ve ark., 2001).

Olaya ilişkin potansiyeller de şizofreni hastalarında çokça çalışılmış bir konudur. Olaya ilişkin potansiyeller; duyusal, motor veya bilişsel olaylar ile zamansal olarak ilişkili elektroensefalogramdaki (EEG) voltaj dalgalanmalarıdır. Bir bileşeni olan görsel P300 genliğindeki azalmanın da şizofreninin biyolojik bir yansıması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca P300 genliğindeki azalmanın şizofreninin sürekli (trait) bir özelliği olduğu ve hastalığa genetik yatkınlığı yansıttığı ayrıca klinik durumdaki değişimden etkilenmediği belirtilmektedir. Ek olarak bir çalışmada daha güçlü bir P1 amplitüdü artışını, daha iyi bir çalışma belleği performansı ile korele bulmuştur (Üçok D. M., 2018).

Görsel kontrast duyarlılığı da diğer çalışılan nörofizyolojik alanlardan biri olarak retina, lateral genikulat çekirdek ve primer görsel korteksin işlevleriyle ilgili erken duyusal bilgi işlemeyi araştırmak için yaygın olarak kullanılan bir testtir (Trick ve ark., 2003). Thompson ve meslektaşları, belirgin negatif semptomları olan şizofreni hastalarında, pozitif semptomlu hastalara

kıyasla daha şiddetli görsel kontrast duyarlılık bozuklukları bildirmişlerdir (Thompson ve ark., 2003).

Bu nörofizyolojik çalışmalardan yola çıkarak son on yılda diensefelonun bir uzantısı olan retina incelenmeye başlanmıştır.

Optik Koherens Tomografisi (OKT) Eşliğinde Retina:

OKT; biyolojik doku katmanlarını, yüksek çözünürlükte tomografik kesitler alarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin ultrasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır. OKT tamamen zararsız bir tanı yöntemdir ve radyasyon içermez. OKT ile retina muayenesi genellikle kullanımı kolay, invaziv olmayan, ağrısız, hızlı ve ucuzdur. Hastanın gözüne dokunulmadan 2-3 dakika içerisinde kolayca uygulanabilmektedir.

OKT, optik sinir başı etrafındaki retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığı, ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (IPT) maküler hacim ve maküler kalınlık, koroid kalınlığı ölçümlerini mümkün kılar. RSLT tabakası temporal (T) ve nasal (N) ana segmentlerden oluşmaktadır. Bunlarda kendi içinde superior kadran (TS, NS) ve inferior (TI, NI) kadran olarak değerlendirilmektedir. Neticede sağ ve sol gözde 6 şar bölgeden (N, NS, NI, T, TS, TI) toplam 12 bölge analiz edilebilmektedir.

Retina ve Biliş Kavramı:

Özellikle demans hastalarıyla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar OKT bulgularının bilişsel bozulmanın düzeyini yansıtan bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Daha çok nörolojik hastalıklara odaklanılan bu çalışmalarda mini mental test, saat çizme testi ve klinik demans derecelendirme ölçekleri kullanılmıştır. Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla RSLT kalınlığında azalma olduğunu gösteren

birçok yayın vardır. Benzer çalışmalarda bilişsel bozulmanın ilerlemesi ile RSLT incelmesini korele bulunmuştur (Paquet ve ark., 2007; Berisha ve ark., 2007). Bir çalışmada 1 yıl süresince kognitif işlevler açısından stabil olan Alzheimer demans hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve bilişsel işlevlerde progressif bir bozulma gözlenmeyen bu hastalarda başlangıçtaki ve 1 yıl sonraki OKT parametrelerinin (GHT-IPT ve RSLT) birbirleri ile tutarlılık gösterdiği saptanmıştır (Méndez-Gómez ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada ise Multiple skleroz hastalarında serebral atrofi ile RSLT kalınlığı arasında ilişki bulunmuştur (Siger ve ark., 2008). Özetle özellikle RSLT, GHT ve IPT kalınlıklarının nörodejeneratif hastalıklarda hastalık süresi ve nörobilişsel yıkım ile ilişkili olduğunu gösteren güncel çalışmalar retina ve biliş arasındaki ilişkiyi araştırmaya değer kılmaktadır.

Şizofreni Hastalarında OKT bulguları:

Şizofreni hastalarında doğrulanmış nöropatolojik anormallikler; talamustaki nöronal yoğunluğun, miyelinasyon ve sinaptik bütünlüğün azalması ve oligodentrosit sayı ve işlevinin azalmasıdır (Harrison ve Weinberger, 2005). Bu bulgulara uygun olarak daha önce bahsedildiği üzere; nörogörüntüleme çalışmaları, kronik şizofreni hastalarında, ilk psikoz atağı hastalarında ve yüksek genetik riski olan hastalarda gri madde hacminde kayıplar olduğunu bildirmiştir.

Şizofrenin erken döneminde vizüel işlemlemede defisitin tespit edilmiş olması, daha sonraki çalışmalarda dopaminin retinada modülatör olarak majör rol oynadığının gösterilmesi, şizofreni hastalarında retinal dopaminin azalmış olması ve fizyopatolojiden sorumlu mekanizmanın bu şekilde açıklanması gibi nedenlerden dolayı psikiyatride OKT 'nin ilk kullanımı şizofreni hastalarında olmuştur. Literatürde şizofreni hastalarında OKT çalışmalarına bakıldığında şizofreni ve şizoaffektif hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, düşük MV kalınlığı ile pozitif semptom şiddeti arasında orta düzeyde bir ilişki gösterilmiştir (Schönfeldt-Lecuona, C.; Kregel, T., 2019). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan

hastalar arasında sağ nazal kadranda RSLT kalınlığında farklılıklar görülürken, temporal kadranda ise bir farklılık saptanmamıştır (Chu ve ark., 2012).

RSLT ve makula kalınlığında incelmeyi destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır (Yilmaz ve ark., 2016; Çelik ve ark., 2016). Şizofreni hasta grubunda RSLT kalınlığında azalma incelendiğinde özellikle peripapiller RSLT kalınlığında azalma olduğu ile ilgili birkaç çalışma vardır (Lee ve ark., 2103; Samanni ve ark 2018). Bir meta-analiz; şizofreni hastalarında ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığının sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (Pan ve ark., 2018). Aynı çalışma incelmenin daha çok nasal, temporal, inferior kadranlarda olduğunu göstermiştir. Son güncel meta-analizde de şizofreni hastalarında peripapiller retina sinir lifi tabakasında incelme, ganglion hücre tabakası / iç pleksiform tabaka kalınlığında azalma göstermiş olup; koroidal veya maküla kalınlığında ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Lizano ve ark., 2019). Hastalık süresi ile RSLT' nin hacmi arasında bir korelasyon olduğu ile ilgili de çalışmalar vardır (Carlos schönfeld-lacuona ve ark., 2018). Ancak hastalık süresi ile ilişkili bulmayan çalışmalar da mevcuttur (Ascaso ve ark., 2015). Hastalığın ilk yıllarındaki hastaları içeren bir çalışmada (Chu ve ark., 2012) hastalar ve kontroller arasında retina sinir lifi tabakası kalınlığında farklılıklar gözlenmemiştir. Bununla birlikte, daha uzun hastalık süreleri olan diğer hastalar önemli ölçüde daha ince retinal sinir lifi tabakası kalınlığı sergiledikleri gösterilmiştir (Lee ve ark., 2013). Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki bu azalmanın, optik sinirlerin sinyal iletim işlevselliğindeki bir düşüşle görsel algılama ve işlemlemedeki eksikliklere katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.

Araştırma sonuçlarının çelişkili olmasının birkaç nedeni vardır. Metodolojik farklılıkların ve OKT cihaz modellerinin bunda etken olabileceği öne sürülmektedir. Örneğin yeni nesil Spekt OKT cihazları, eski konvansiyonel OKT cihazlarına göre daha yüksek çözünürlükte kesit alabilmekte ve GHT-IPT gibi katmanları hakkında da bilgi verebilmektedir. Tüm bu çalışmalar ışığında metodolojik farklılıkların dışlanabilmesi adına da

hastaların sağlıklı kardeşlerinde retinal değişikliklerin incelenmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Nörobilişsel çalışmalara ek olarak, OKT ve sosyal biliş ilişkisini araştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Erken taklit yeteneği ile ilgili çalışmalar bu hipotezi destekler niteliktedir. Henüz dikkat bilişsel ögesi için gerekli olan, nesneleri 180 derece takip etme yeteneği yok iken dahi; anne yüzünü diğer yüzlerden ayırma ve erken taklit yeteneğinin yenidoğanlarda 4-6 hafta gibi erken aşamalarda var olduğunun gösterilmesi ve şizofreni hastalarında erken vizüel işlemlemedeki bozukluklar ile bilişsel bozulmalar arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması; optik sinir ve retinanın sosyal biliş ile ilişkisi olabileceğini düşündürtmektedir (Abravanelve ark., 1984).

Özellikle nöroloji alanında yapılan nörokognitif işlevler ve OKT ile ilişkili çalışmalar dışında, şizofreni hastalarında OKT bulguları, sosyal biliş ve nörobiliş arasındaki ilişkiyi araştıran güncel çalışmalar, bugünkü bilgilerimize dayanarak bulunmamaktadır.

OKT ile Retina Ölçümlerinin Şizofreni Etiyolojisine Alternatif Bir Bakış Açısı

Çeşitli çalışma sonuçlarına baktığımızda bu bulguların hastalığın karıştırıcı faktörlerin bir sonucu mu yoksa altta yatan patofizyolojik süreçlerin bir göstergesi mi olduğu tartışmalıdır. Şizofreni hastalarında nörogörüntüleme ile saptanan birtakım bozuklukların da endofenotip adayı olduklarından ve hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında da gri cevher hacim eksiklikleri, genişlemiş lateral ventriküller ve azalmış temporal girus hacim değişiklikleri olduğundan bahsedilmiştir (Thermenos ve ark., 2013). MRG çalışmalarında saptanan bu bozukluklar, tüm beyin gri madde, hipokampus ya da temporal lob, superior temporal girus hacimlerinde azalma ya da prefrontal korteks bozuklukları, genetik çalışmalarda kullanılabilecek yapısal endofenotiplerdir. Dolayısıyla etkilenmemiş akrabalarda benzer retina katman incelmesinin gösterilmesi, bulguların altta yatan genetik mekanizmalarla ilişkili olduğuna bir kanıt sunabilir. Bununla ilgili literatürde bir çalışma mevcuttur. Kurtulmuş ve arkadaşlarının hastaların ebeveynleri, çocukları ve kardeşleri dahil ederek yaptığı bu çalışmada IPT kalınlığında anlamlı bir fark gösterilmiştir ($F(2,113) = 4,52$, $p = .01$). Ancak örneklem kümesi çalışmanın bir kısıtlılığı olarak tartışılmıştır.

Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak genetik yük daha doğru bir şekilde ele alınacak ve henüz çalışılmamış olan OKT bulguları, sosyal biliş ve nörobiliş arasındaki ilişki araştırılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu:

Araştırma, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde yürütülmüştür. Araştırmanın planlanan örneklem grubunu; Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi' ne bağlı olarak poliklinikte izlenen DSM-5 tanı ölçütlerine uyan ve çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan 30 adet remisyonda şizofreni hastası ve yaşam boyu herhangi bir kronik psikiyatrik, nörolojik veya organik hastalık tanısı konmamış veya tedavi kullanmayan 30 sağlıklı kardeş oluşturacaktır. Kontrol grubu ise çalışma grubu ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve toplam IQ puanı yönünden eşleştirilmiş, ailesinde şizofreni ve/veya bipolar bozukluk öyküsü olmayan, bilişsel işlevleri etkileyecek sistemik ve/veya beyin hastalığı geçirmemiş ve hali hazırda herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulacaktır. OKT çekimleri yeterli sinyal düzeyinde olmayan 2 aile çalışma dışı bırakılarak kalan, tanı ölçütlerini karşılayan 28 hasta, 28 hasta kardeşi ve 28 sağlıklı kontrol grubu; çalışma amacı anlatılıp sözel onayları alındıktan sonra yazılı onam formu doldurularak onayları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

1) DSM-5 ölçütlerine göre Şizofreni tanılı olmak ve hastalığının klinik olarak stabil olması

2) Bu çalışmaya katılmayı kendi rızasıyla kabul etmiş olmak

3) 18 yaşından büyük olmak, 65 yaşından küçük olmak

4) Okur yazar olma

Hastaların Dışlanma Kriterleri

1) Bilişsel işlevlerin ya da entelektüel düzeyinin anlamada yetersiz kalması (mental

retardasyon, otizm, öğrenme güçlüğü gibi)

2) DSM-5'e göre Şizofreni dışında herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık tanısını almış olanlar

3) Oftalmolojik tutulumu olan Behçet hastalığı olanlar

4) Yüksek doz steroid tedavisi almış olanlar

5) Kronik alkol veya madde kullanım öyküsü olanlar.

6) Glokom veya yüksek miyopi/hipermetropi (± 4 D)

7) Oküler travma veya oküler cerrahi öyküsü,

8) Son üç ay içinde elektrokonvulzif tedavi, TMS uygulanmış olanlar

9) Diabetes mellitus, hipertansiyonu olanlar

10) Nörodejeneratif hastalık (örneğin, demans, multipl skleroz)

11) Nörobilişsel kısıtlılık oluşturabilecek duyusal kusuru (işitme/görme engelliliği gibi)

12) Metabolik, travmatik, nörodejeneratif, enfektif, vasküler herhangi bir nörolojik hastalığı olanlar

13) Çalışmaya katılmak istemeyenler

Araştırmanın Aşamaları

Araştırma etik kurul onayı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan alınmıştır. Destek ve finansman Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından sağlanmıştır.

Uygulanan Formlar ve Ölçekler

Sosyodemografik Bilgi Formu:

Hastaların sosyodemografik verilerini ve hastalık bilgilerini almaya yönelik hazırlanmış formdur. Hasta grubuna sosyodemografik ve klinik bilgi formunda yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, meslek, çalışma durumu, medeni durum, sosyo-ekonomik durum, yaşadığı yer**,** eşlik eden fiziksel hastalıklar,

geçmiş ve şu andaki psikiyatrik hastalık, psikiyatrik hastalığın başladığı yaş, kaç yıllık hasta olduğu, kaç kez hastaneye yattığı, son atağı, son ataktan bu yana geçen süre, şu an aldığı tedavideki ilaçlar, suisid girişimi**,** sigara, alkol kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi bilgileri içermektedir.

DSM-5 Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi-Klinik Versiyonu (Structured Clinical Interview for DSM-5, SCID-CV):

DSM-5 için Yarı Yapılandırılmış Görüşme Formu (SCID-V); Hasta grubu ve kontrollerde DSM-5'e göre birinci eksen psikiyatrik bozukluk tanılarını araştırma amacı ile First ve arkadaşları tarafından geliştirilen yapılandırılmış görüşme formudur. Elbir ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlaması ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların klinik değerlendirmesi ve ölçeklerin uygulanması Dr. Funda AKIN tarafından psikiyatri polikliniğinde yapılmıştır (Elbir ve ark., 2019).

Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R)-Sözcük Dağarcığı Alt Testi:

WAIS' in 1981 yılında gözden geçirilerek standardize edilmiş hali olan Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) 16-74 yaş grubunu kapsamaktadır. Sözel ve performans ölçekleri olmak üzere iki gruba ayrılan alt ölçekleri 11 tanedir. Her bir alt ölçekte sorular kolaydan zora doğru sıralanmıştır. Zorluk sırasına göre dizilmiş 35 sözcüğün anlamı sorulur. Bu alt test, genel zekayı en iyi kestiren test olarak ele alınır. Pek çok bireysel ölçekte olduğu kadar, grup testlerinde de yer alan bir değerlendirmedir. Sözcük dağarcığı, kişinin sözcüklere aşinalığının yanı sıra, sözcük kullanımı ile kendini ifade edebilme yeteneğini de ölçer. Bu tür bir bilgi, zekanın önemli unsurlarındandır. Eğitimli ya da eğitimsiz olsun, herhangi bir toplumda sözel akıcılığı iyi olan kişiler, o toplumun en zeki üyeleri olarak görülür. Düşüncelerini anlamlı bir şekilde ifade etme ve yaşantılarını kavramsallaştırma yeteneği, kişinin çevresine yaklaşımının, dolayısıyla da zeka düzeyinin önemli bir göstergesidir. Sözcük dağarcığı alt

testi ile çocukluktaki eğitim ve çevre kadar, daha sonraki eğitim alt yapısı ve yaşamsal birikim de değerlendirilir. Bu alt test, yeni bilgiye duyarlılık, bunları uzun süreli hafızada depolama ve durum gerektirdiğinde de yeniden gruplama yeteneğini gösterir.

PANSS Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale):

PANSS, pozitif, negatif ve genel şizofreni belirtileri bağlamında psikopatolojik ölçümler yapan yarı yapılandırılmış 30 maddelik bir ölçektir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nden, 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Her madde için, ağırlığa göre 1 ile 7 arasında değerlendirme yapılır. Pozitif, negatif ve genel psikopatoloji skorları ve bir de toplam PANSS skoru olmak üzere dört ölçüm yapılır.

PANSS değerlendirmesi 30–40 dakikalık yarı yapılandırılmış bir görüşmeye dayanır. PANSS'ta tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait yedi şiddet puanının her biri için yapılan detaylı açıklamalar her maddede bulunmaktadır. Yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=Yok, 2=Çok hafif, 3=Hafif, 4=Orta,5=Orta/ağır, 6=Ağır, 7=Çok Ağır. Ölçeğin puanlanması her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır; pozitif ve negatif sendrom alt ölçekleri için potansiyel puan aralığı 7–49, genel psikopatoloji alt ölçeği için ise 16-112'dir.Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kostakoğlu (Anıl) ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. PANSS alt ölçeklerinde puan dağılımı, normal dağılım göstermiştir. PANSS Türkçe uyarlamasının Türk şizofreni hasta örnekleminde negatif ve pozitif sendromlar ile genel psikopatolojinin değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir (Kostakoğlu ve ark., 1999).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test-WCST):

Test, dört adet uyarıcı kart ve 64 adet tepki kartını içeren iki kart destesi ile uygulanır. Kartların her birinde değişik renk ve sayıda şekiller bulunur. Şekiller artı, daire, yıldız ve üçgen; şekillerin sayısı bir, iki, üç ve dört; şekillerin renkleri ise kırmızı, yeşil, mavi ve sarıdır. WKET' de denekten istenen, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kart ile eşlemesidir. Doğru eşleme kategorisi renk, şekil, sayı olarak sıralanır. Denek aynı anda art arda 10 defa doğru eşleme yaptığında bir sonraki kategoriye geçilir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilir, ancak doğru eş- leme kategorisinin ne olduğu konusunda bilgi verilmez. Denek altı kategorinin tümünü tamamladığında veya her iki destedeki kartların tümünü kullandığında teste son verilir. WKET' in Türkçe adaptasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmada kullanılan testin bilgisayar versiyonunda denek test başlamadan önce ekrandaki bilgilendirme yazısını okur. Dört adet ana uyarıcı kart test boyunca bilgisayar ekranının 1\3 alt bölümünde sabit olarak gösterilir. Altmış dört tepki kartı bilgisayar programı tarafından belirlenen sırayla tek tek bilgisayar ekranının ortasına gelir. Denek tepki kartı ile eşleştirdiği uyarıcı kartı deneyi yapan araştırmacıya gösterir ve araştırmacı bilgisayar klavyesinin 1,2,3,4 tuşlarından birine basarak eşleştirmenin bilgisayar programı tarafından algılanmasını sağlar. Bunun ardından bir önceki kart ekranın üst kısmına çıkarken yeni tepki kartı ekranda belirir (Wisconsin Card Sorting Test, Cyber Metrix Software Services) (Heaton ve ark., 1993).

İz Sürme Testi:

Bu test çalışmamızda katılımcının dikkat hızını, mental esnekliğini, görsel tarama ve motor hızını değerlendirmek üzere uygulanmıştır. Test A ve B bölümü olmak üzere iki bölümden oluşur. Her iki bölüme de başlamadan önce katılımcıya o bölüme ait alıştırma kâğıdı verilir ve o bölümde

tamamlayacağı taskın başlangıcını verilen yönergelere göre bitirmesi istenir ardından asıl test kâğıtları verilir. A bölümünde katılımcılardan istenen 1 (BAŞLA) – 25 (BİTİR) sayıları arası numaralandırılan noktaları sürekli bir çizgi halinde kalemi kâğıttan kaldırmadan birleştirmesidir. B bölümünde ise katılımcılardan aynı işlemi sayıların ek olarak alfabetik sıraya göre dizilmiş harflerin de bulunduğu kâğıdın üzerinde, bir sayı bir harf olarak gerçekleştirmesi istenir. Kalemi kâğıttan kaldırmak ya da yanlış şekilde birleştirmek katılımcının bir önceki pozisyonuna (sayıya ya da harfe) dönmesini gerektirir ve hata olarak kaydedilir. Bu testte değerlendirilen iki bölümün için de tamamlanma süresi ve katılımcının hata sayısıdır.

Stroop Testi:

Gerçekte, nesne ya da renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumaktan daha uzun zaman aldığı, McKeen Cattell (1886) tarafından keşfedilmiş, olayın temelde bir “renk-kelime bozucu etkisi” (color-word interference effect) olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir. Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendirir. Algıların birbiri üzerindeki bozucu etkilerini de ortaya koyabilmektedir. Stroop testi araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendiren bir testtir.

Gözler Zihin Okuma Testi:

Gözler testi bireyin bir kişinin sadece gözlerine odaklanarak, o kişinin ruhsal durumunu tanımlayabilme yetisini ölçen bir testtir. Baron- Cohen ve ark. tarafından 1997 yılında oluşturulan ölçeğin Yıldırım ve arkadaşları tarafından Türkçe’ ye uyarlanan 32 soruluk formu kullanılmıştır. İnsan bakışlarını gösteren resimlerden bu resimde temsil edilen emosyonun dört seçenek arasından doğru tahmin edilmesi istenir. Seçenekler sadece korku, üzgünlük, kızgınlık, mutluluk ve iğrenme olan 5 temel emosyonu içermemekte, karmaşık emosyonlar ve niyetler üzerinden de

kurgulandıklarından dolayı test duygu tanıma edimi değil zihin kuramı yeteneğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Performans tabanlı bir testtir ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Yıldırım ve ark., 2011).

Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi)
(Facial Emotion Discrimination Test):

Kerr ve Neale tarafından, 1993 yılında geliştirilmiştir. Kerr ve Neale bu testleri geliştirirken Ekman ve Friesen ile Izard'ın yaygın olarak bilinen siyah beyaz fotoğraflarını kullanmıştır. Altı ana duyguyu (neşe, hüzün, öfke, korku, şaşkınlık, utanç) içeren 30 tane siyah-beyaz fotoğraf çiftinden oluşur. Fotoğraf çiftleri aynı ya da farklı duygulanımları gösterirler. Bu test de slayt sunumu biçiminde düzenlenmiştir. Her fotoğraf çifti, on beşer saniye süre ile ve arada onar saniye zaman aralığı olacak biçimde izleyicinin karşısından geçer. Denekten her fotoğraf çifti için, iki yüzdeki dışa vuran duygunun aynı mı yoksa farklı mı olduğunu ayırt etmesi istenir. Yanıt anahtarında her soru karşısında "farklı" ve "aynı" seçenekleri yazılıdır. Denek her fotoğraf çifti için elindeki forma aynı ya da farklı seçeneklerinden birini işaretler. Yanıt doğru ise 1, yanlış ise 0 puan alınır. Testten alınabilecek en yüksek puan 30 dur. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması Erol ve Ark. tarafından 2009 yılında yapılmıştır (Erol ve ark., 2009).

İma Testi (Hinting Test):

Sosyal bilişin zihin teorisi alt basamağına değerlendirmeye yarayan testlerden birisidir. İndirekt olarak söylenmiş sözel ifadelerin arkasındaki gerçek niyetin tahmin edilebilme becerisini test eder. Orijinal versiyonunda 2 kişi arasında iletişimi anlatan ve birinin diğerine bir imada bulunması ile sonlanan 10 kısa paragraf bulunmaktadır. Çalışmaya katılan kişiye kişinin gerçekte ne söylemek istediği sorulmaktadır. Performans tabanlı bir testtir. Kişinin öznel değerlendirmesi üzerinden skorlama çizelgesine göre 1 psikolog ve 2 psikiyatristten oluşan 3 kişilik bir ekip ile değerlendirme, her soru için 2,1,0 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Değerlendirme aralığı

0-20 arasındadır. Ülkemizde Bora ve arkadaşları (2006), çalışmalarında kullanmışlardır (Bora ve ark., 2006).

Optik Koherens Tomografi:

OKT ölçümü için, hasta ile OKT teknisyeni karşılıklı oturtulur, hastanın çenesini cihaza yaslaması ve teknisyenin yönlendirdiği ışığa gözünü sabitlemesi istenir. Sabitleme sonrasında, önce sağ sonra sol gözden ölçümler alınır. Bu ölçüm sayesinde, retina-vitreus ara yüzeyinin ve makula bölgesinin, retina pigment epiteline kadar tüm katları ayrıntılı olarak değerlendirilir. Merkezimizde Cirrus HD-OCT 5000 Zeiss modeli kullanılmaktadır.

Uygulama

Celal Bayar Üniversitesi psikoz poliklinik kayıtları içerisinden rastgele seçilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden 28 psikoz hastası, kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Araştırmada tüm testler psikiyatri araştırma görevlileri tarafından uygulanmıştır. Görme keskinliği muayenesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yapılmıştır. Testlerin tümü tek seansta uygulanmıştır. Testlerin skorlanması ise yine aynı psikiyatrist tarafından yapılmıştır. Araştırma süresince hastalar düzenli poliklinik kontrollerine ilgili birim yürütücüsü tarafından devam etmişlerdir. Acil müdahale gerektiren psikiyatrik sorun olmadığı sürece ilaç tedavilerinde müdahalede bulunulmamıştır. Tüm hastaların kullanmakta oldukları antipsikotik tedavi dozları klorpromazin eşdeğer dozlarına çevrilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 paket istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sosyodemografik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır.

3 bağımsız grup için Tek Yönlü Varyans Analizi, non parametrik olarak Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Gruplar arasında farklılık bulunduğu durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını ortaya koymak amacıyla post hoc test olarak parametrik durumlarda Tukey B, parametrik olmayan durumlarda Mann Whitney U test uygulanmıştır. Sayısal iki değişken arasındaki ilişki normal dağılıma uygunluk durumunda pearson korelasyon testi, nonparametrik olarak ise spearman rank korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Tek değişkenli çözümlemelerde istatistiksel açıdan anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modele alınmıştır. Bağımsız değişkenlerin sayısal değişken olması nedeniyle Lineer Regresyon Modeli kullanılmıştır

BULGULAR

Sosyodemografik özellikler:

Çalışmada örneklem hasta (H), hasta kardeşi (HK) ve sağlıklı kontrol (SK) olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. 3 grubun yaş ortalaması sırasıyla H için 34,61 ± 9,39; HK için 31,50 ± 9,56; SK için 33,82 ± 8,80 olarak hesaplanmıştır. Grupların yaş ortalamalarına bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=,834). Hasta grubu ve hasta kardeşlerinin %42,90' ı kadın, sağlıklı kontrol grubunun ise %35,7' si kadındı. Grupların cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=,822). Grupların eğitim süreleri yıl olarak incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (p=,486). Meslek dağılımlarına bakıldığında H grubunda çalışmayan 15 (53,6%), düzensiz işte çalışan 3 (10,7%), düzenli işte çalışan 10 (35,7%); HK grubunda çalışmayan 23 (42,9%), düzensiz işte çalışan 1 (3,6%), düzenli işte çalışan 15 (53,6%); SK grubunda çalışmayan 1 (3,6%), düzenli işte çalışan ise 27 (96,4%) kişi saptanmıştır. Grupların medeni halleri incelendiğinde H grubunda 21 (75,0%) bekar, 6 (21,4%) evli, 1 (3,6%) dul/ayrı; HK grubunda 16 (57,1%) bekar, 11 (39,3%) evli, 1 (3,6%) dul/ayrı; SK grubunda 10 (35,7%) bekar, 18 (64,3%) evli, katılımcı bulunmaktadır. H grubunda sigara kullanımı olan 8 (28,6%), sigara kullanımı olmayan 20 (71,4%); HK grubunda sigara kullanımı olan 12 (42,9%), sigara kullanımı olmayan 16 (57,1%); SK grubunda ise sırasıyla 8 (28,6%) ve 20 (71,4%) katılımcı bulunmaktadır. H grubunda 2(7,1%) kişi aile üyelerinden biri ile, 23 (82,1%) kişi çekirdek ailesiyle, 3 (10,7%) kişi ise geniş ailesi ile yaşamaktaydı. HK grubunda 3 kişi yalnız (10,7%), 23 kişi çekirdek ailesi ile (82,1%), 1 (3,6%) kişi ise geniş ailesi ile yaşamakta iken; SK grubunda 5 kişi (17,9%) yalnız, 2 kişi (7,1%) aile üyelerinden biri ile, 20 kişi (71,4%) ise geniş ailesi ile yaşamaktaydı. H grubunda 1 kişi (3,6%) köy, 15 kişi (53,6%) ilçe, 12 (42,9%) kişi ise kentte yaşamakta iken; HK grubunda 1 kişi (3,6%) köy, 10 kişi ilçe (35,7%), 17 kişi ise kentte (60,7%) oturmakta ve SK grubunda 3 kişi

(10,7%) ilçe, 25 kişi (89,3%) ise kentte yaşamaktaydı. Grupların BKI değerleri ve toplam gelirleri bakımından anlamlı fark bulunmuştur (p=,01; p=,002) Grupların sosyodemografik veriler ile ilgili bilgiler Tablo 1 ve Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların sosyodemografik veri tablosu-I

		H		HK		SK		
		n	%	N	%	n	%	p
CİNSİYET	Kadın	12	42,9	12	42,9	10	35,7	
	Erkek	16	57,1	16	57,1	18	64,3	0,821
MESLEK	Çalışmıyor	15	53,6	23	42,9	1	3,6	
	Düzensiz İş	3	10,7	1	3,6	0	0	
	Düzenli iş	10	35,7	15	53,6	27	96,4	**0,000***
MEDENİ DURUM	Bekar	21	75	16	57,1	10	35,7	
	Evli	6	21,4	11	39,3	18	64,3	
	Dul/Ayrı	1	3,6	1	3,6	0	0	**0,025***
SİGARA KULLANIMI	Var	8	28,6	12	42,9	8	28,6	
	Yok	20	71,4	16	57,1	20	71,4	0,424
YAŞADIĞI YER	Köy	1	3.6	1	3.6	0	0	
	İlçe	15	53,57	10	35,71	3	10.71	
	Kent	12	42,85	17	60,71	25	89,1	**0,009***
BİRLİKTE YAŞADIĞI KİŞİLER	Kendisi	0	0	3	10,7	5	17,9	
	Aile üyelerinden biri ile	2	7,1	1	3,6	2	7,1	
	Çekirdek aile	23	82,1	23	82,1	20	71,4	
	Geniş aile	3	10,7	1	3,6	0	0	
	Arkadaş/partner	0	0	0	0	1	3,6	**0,206**

**Ki-Kare*

Tablo 2: Grupların sosyodemografik veri tablosu-II

	H		HK		SK		P
	Ort.	(SD)	Ort.	(SD)	Ort.	(SD)	
YAŞ	34,61	±9,39	31,5	±9,56	33,82	±8,8	0,481
EĞİTİM SÜRESİ	11,89	±3,08	12,54	±2,90	12,79	±2,43	0,486
TOPLAM GELİR	4817TL	±2595TL	5517TL	±2605TL	6040TL	±3347TL	**0,002***
BKI	29,1	±5,5	25,3	±3,9	26,1	±4,8	**0,01***

Hasta Grubunun Klinik Özellikleri:

Hasta grubunun tedavi geçmişlerinin verileri incelendiğinde; grubun ortalama hastalık süresi 15,39 ± 10,10 yıl; ortalama hastalık başlangıç yaşı 19,10 ± 3,17; tedavisiz geçen süre 2,24 ± 0,94 yıl; düzenli tedavi süresi 13,89 ± 9,96; 2 (7,1%) bireyin hastaneye hiç yatışı yok, 10 (35,7%) bireyin hastaneye 1 kez yatışı var ve 16 (57,1%) bireyin hastaneye tekrarlayan yatışı olduğu saptandı. Grubun kullanmakta olduğu tedavinin klorpromazin eşdeğer dozu 637,86 ± 400,68 olarak belirlendi. Hasta grubunun belirti şiddetinin Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile elde edilen sonuçların ortalama değerleri incelendiğinde PANSS ölçeği pozitif belirtiler alt ölçeğinde ortalama 9,25 ± 2,96; negatif belirtiler alt ölçeğinde 14,20 ± 4,60; genel belirtiler alt ölçeğinde 21,93 ± 4,19 olarak saptanmıştır. Hastaların 19 (67,9%)' unun son 1 yıl içinde hastaneye yatışı yoktu. 9 (32,1%) hasta ise son 1 yıl içinde hastaneye yatmıştı. Son 1 yıl içerisinde yatışı olan hasta grubundan hiçbir bireyin yatışı son 6 ay içerisinde olmamıştı. Hasta grubunun tamamı psikiyatrist gözetiminde ve düzenli ilaç tedavisi almaktaydı. H grubunda atipik antipsikotik kullanan 17 (60,7%), atipik + tipik antipsikotik kombinasyonu kullanan 5 (17,8%), atipik + diğer psikotrop kullanımı olan 1 (3,6%), atipik + tipik antipsikotik + diğer psikotrop kullanımı olan 5 (17,9%) katılımcı bulunmaktadır. H grubunun klinik özelleri ile ilgili bilgileri Tablo 3 ve Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta grubunun klinik özellikleri-I

	H Grubu	
	Ortalama	**SD**
Hastalık süresi	15,39	±10,10
Düzenli tedavi süresi	13,89	±9,96
Tedavisiz geçen süre	2,24	±0,94
Hastalık başlangıç yaşı	19,1	±3,17
Klorpromazin eşdeğer dozu	637,86	±400,68
PANSS Pozitif alt ölçek puanı	9,25	±2,96
PANSS Negatif alt ölçek puanı	14,20	±4,60
PANSS Genel psikopatoloji	21,93	±4,19
PANSS Toplam ölçek puanı	44,93	±10,90

Tablo 4: Hasta grubunun klinik özellikleri-II

		n	%
Hastaneye Yatış	**Tekrarlayan yatış**	16	57,10%
	1 kez yatış	10	35,70%
	Yatış yok	2	7,10%
Son 1 yıl içinde hastaneye yatış	**1 kez yatış**	9	32,10%
	Yatış yok	19	67,90%
Kullanılan tedaviler	**Atipik antipskotik**	17	60,7
	Atipik + Tipik antipsikotik	5	17,8
	Atipik + Diğer psikotrop	1	3,6
	Atipik + Tipik + Diğer psikotrop	5	17,9

Grupların Nörobiliş Test Performansları Açısından Kıyaslanması:

Grupların Stroop Testi Sonuçları:

Grupların Stroop Testi puanları Tablo 5' te gösterilmiştir. Buna göre 3 grup arasında tüm testlerde anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Stroop testi 1,2,3 ve 4. kartlarının tamamlama sürelerinin şizofreni hastalarında hem kardeşlerine hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede uzun olduğu ve Stroop testi 4. kart düzeltme ve hata sayılarının fazla olduğu gözlenmiştir. Hasta kardeşlerinin ise Stroop testi 1,2,4. kart tamamlama sürelerinin sağlıklı kontrolden uzun ve Stroop 4. kart düzeltme sayısının sağlıklı kontrolden anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 5: Grupların stroop testi sonuçları

	H	**HK**	**SK**	**F**	**post-hoc**
	Ort/SD	**Ort/SD**	**Ort/SD**		
Stroop 1 süre ort(sn)	38,67 ±10,21	30,53 ±6,78	24,68 ±3,92	23,57 **p<0,001***	**H>HK p<0,001** HK>SK p=0,008** H>SK p<0,001****
Stroop 2 süre ort	50,14 ±15,07	38,66 ±6,11	32,90 ±4,74	20,16 **p<0,001***	**H>HK p<0,001**** HK>SK p=0,062 **H>SK p<0,001****
Stroop 3 süre ort	38,92 ±9,90	30,9 6±6,97	32,90 ±4,74	22,97 **p<0,001***	**H>HK p<0,001** HK>SK p=0,012** H>SK p<0,001****
Stroop 4 süre ort	107,23 ±30,89	73,5 ±20,9	60,49 ±12,18	21,44 **p<0,001***	**H>HK p<0,001** HK>SK p=0,009** H>SK p<0,001****

Stroop 4 hata ort	2,80± 3,3	0,53 ±0,93	0,37 ±0,97	12,31 **p<0,001***	**H>HK p<0,001**** HK>SK p=0,205 **H>SK p<0,001****
Stroop 4 düzeltme ort	3,67± 2,02	2,30 ±1,14	0,9 ±0,8	24,86 **p<0,001***	**H>HK p<0,001**** **HK>SK p<0,001**** **H>SK p<=0,003****
Stroop süre farkı	72,55 ±31,71	42,96 ±19,64	35,35 ±11,46	18,75 **p<0,001***	**H>HK p<0,001**** HK>SK p=0,395 **H>SK p<0,001****

**One way Anova, ** Tukey, p<0,05*

Grupların İz Sürme Testi sonuçları:

Grupların İz sürme testi puanları Tablo 6' da gösterilmiştir. Buna göre 3 grup arasında tüm testlerde anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<,001). İz sürme A ve B test sürelerinin şizofreni hastalarında hem kardeşlerine hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede uzun olduğu ve İz sürme A ve B test hata sayılarının fazla olduğu gözlenmiştir. Hasta kardeşlerinin ise İz sürme B testi tamamlama süresi dışında sağlıklı kontrolden anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür.

Tablo 6: Grupların iz sürme testi sonuçları

	H	HK	SK	F	post-hoc
	Ort/SD	Ort/SD	Ort/SD		
İz sürme A hata sayısı	0,87 ±1,10	0,10 ±0,30	0 ±0	**13,70 p<0,001***	**H>HK p<0,001**** HK>SK p=0,07 H>SK **p<0,001****
İz sürme A süresi	61,16 ±28,76	33,31 ±9,14	26,23 ±7,34	**29,50 p<0,001***	**H>HK p<0,001**** **HK>SK p=0,002**** **H>SK p<0,001****
İz sürme B hata sayısı	2,57 ±2,25	0,80 ±0,99	0,13 ±0,43	**21,14 p<0,001***	**H>HK p<0,001**** **HK>SK p<0,001**** **H>SK p<0,001****
İz sürme B süresi	118,90 ±40,74	76,75 ±20,40	58,17 ±18,65	**31,82 p<0,001***	**H>HK p<0,001**** HK>SK p=0,395 **H>SK p=0,001****

**One way Anova, ** Tukey, p<0,05*

Grupların Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları:

Hasta grubunda toplam yanlış, perseveratif tepki, perseveratif hata, ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı anlamlı ölçüde daha yüksek saptanırken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı ise anlamlı ölçüde daha düşük saptanmıştır. Tüm kategorilerde 3 grup arasında en az birinde anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan post-hoc analiz sonucunda toplam hata sayısı ve tamamlanan kategori sayısında hasta kardeşleri sağlıklı kontrol grubundan ayrılmıştır. Grupların WKET puanları Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Grupların WKET sonuçları

	H	HK	SK	F	post-hoc
	Ort/SD	Ort/SD	Ort/SD		
WKET doğru sayısı	59,97 ±19,10	67,50 ±18,24	74,93 ±9,94	5,154 **p=0,003***	**H<SK p=0,001****
WKET hata sayısı	65,17 ±22,9	52,20 ±25,22	36,37 ±17,78	11,783 **p<0,001***	**HK>SK p=0,019** H>SK p<0,001****
WKET perseverasyon hata sayısı	8,13 ±3,87	6,83 ±5,12	4,77 ±5,05	3,265 **p=0,020***	**H>SK p=0,005****
WKET perseveratif tepki sayısı	11,47 ±4,97	9,67 ±6,50	6,90 ±7,24	3,402 **p<0,022***	**H>SK p<0,019****
WKET tamamlanan kategori	2 ±2,13	3,43 ±2,28	4,87 ±1,52	14,514 **p<0,001***	**HK<SK p=0,017** H<SK p<0,001** H<HK p=0,013****
Öğrenmeyi öğrenme	7,44 ±6,01	4,89 ±5,99	3,38 ±4,11	4,268 **p=0,017***	**H>SK p<0,011****

**One way Anova, ** Tukey, p<0,05*

Grupların Sosyal Biliş Test Puanları Açısından Karşılaştırılması:

Gözler testi toplam puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=,005). Yapılan post-hoc analizler sonucunda gözler testi doğru sayısı; şizofreni hastalarında kardeşlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Aynı şekilde hasta kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İma testi toplam puanlarında da gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<,001). Yapılan post-hoc analizler sonucunda ima testi doğru sayısı; şizofreni hastalarında kardeşlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Aynı şekilde hasta kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yüzde dışavuran duyguların ayırt edilmesi testi puanlarında gruplar arasında da anlamlı fark bulunmaktadır

(p=,002). Yapılan post-hoc analizler sonucunda dışavuran duyguların ayırt edilmesi testi doğru sayısı; şizofreni hastalarında kardeşlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Ancak hasta kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır. Sosyal biliş test puanlarına ilişkin hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: Grupların sosyal biliş test puanları açısından kıyaslanması

	H	**HK**	**SK**	**F**	**post-hoc**
	Ort/SD	**Ort/SD**	**Ort/SD**		
Gözler Testi Toplam Doğru Sayısı	18,20 ±5,85	22,03 ±3,86	25,10 ±2,75	16,191 **p=0,005***	**H<HK p=0,005** H<SK p<0,001** HK<SK p=0,001****
İma Testi Puanı	10,23±4,37	17,43±2,59	19,53±0,81	71,750 **p<0,001***	**H<HK p<0,001** H<SK p<0,001** HK<SK p<0,001****
Yüzde Dışavuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi	22,43 ±4,65	25,67 ±2,69	25,77 ±1,81	8,706 **p=0,002***	**H<HK p=0,003** H<SK p=0,002**** HK,SK p=0,858

**One way Anova, ** Tukey, p<0,05*

Hasta Grubunda Klinik Özellikleri ile Bilişsel İşlevler İlişkisi:

H grubunda klinik özellikler ile bilişsel işlevler arası ilişkiler incelenmiş olup Tablo 9' da belirtilmiştir. Yaş ile herhangi bir sosyal biliş testin arasında bir ilişki saptanmamış olup; yaş arttıkça Stroop 1. Test süresi, Stroop 3. Test süresi, Stroop 4. Test süresi, İz sürme B test süresi, WKET ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısının arttığı, WKET perseveratif hata sayısı ve yanıt sayısının ise azaldığı saptanmıştır. Eğitim yılı arttıkça Stroop testleri ve İ sürme B testi hata sayısı ve test sürelerinin azaldığı, WKET ilk

kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısının azaldığı ve WKET tamamlanan kategori sayısının arttığı görülmüştür. Yine eğitim yılı arttıkça sadece Yüzde dışavuran duyguların ayırt edilmesi doğru sayısı ve İma testi puanlarının arttığı saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı ile herhangi bir bilişsel test arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Hastalık süresi ile de Stroop 1 ve 2. Test süreleri ve Stroop testi süre farkının pozitif; WKET perseveratif hata ve deneme sayıları ile ise negatif yönde bir ilişki saptanmış olup hastalık süresi ile herhangi bir sosyal biliş testi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Düzenli ilaç kullanım süresi arttıkça Stroop 1,3 ve 4. Test süreleri ve WKET hata sayısının arttığı, WKET doğru sayısı, perseveratif hata ve yanıt sayılarının ise azaldığı saptanmıştır, sosyal biliş testleri ile ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Klorpromazin eş değer dozu ile Stroop 4 test süresi, hata sayısı, süre farkı ve WKET hata sayısı ile pozitif korelasyon, WKET doğru sayısı, perseveratif hata ve yanıt sayısı ile negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Yine klorpromazin eş değer dozu arttıkça Gözler testi doğru sayısının azaldığı gözlenmiştir. PANSS total ve pozitif alt ölçek puanları arttıkça Stroop 4. Test süresi, hata sayısı, düzeltme sayısı ve süre farkı ve WKET ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısının arttığı, WKET doğru sayısının azaldığı saptanmıştır. PANSS total ve negatif alt ölçek puanları arttıkça Gözler testi doğru sayısı ve İma testi puanlarının azaldığı; PANSS pozitif alt ölçek puanı ile ise her 3 sosyal biliş testi arasında da benzer şekilde negatif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 9: H Grubunda Klinik Özellikleri ile Bilişsel İşlevler İlişkisi

	Yaş	Eğitim yılı	Hastalık süresi	Düzenli ilaç kullanım süresi	Klorpromazin Eşdeğer dozu	PANSS total	PANSS pozitif	PANSS Negatif
Stroop 1 süre	**r=,558 p=,002**	**r=-,542 p=,003**	**r =,545 p=,003**	**r =,562 p=,002**	r: ,323 p: ,695	r: ,425 p: ,766	r: ,316 p: ,965	r: ,154 p: ,875
Stroop 2 süre	r: ,428 p: ,283	r: ,237 p: ,233	r: ,427 p: ,273	r: ,342 p: ,564	r: ,245 p: ,635	r: ,250 p: ,745	r: ,150 p: ,463	r: ,191 p: ,329
Stroop 3 süre	**r=,567 p=,002**	**r=-,440 p=,019**	**r =,522 p=,004**	**r =,427 p=,024**	r: ,327 p: ,287	r: ,451 p: ,741	r: ,145 p: ,797	r: ,745 p: ,685
Stroop 4 süre	**r=,526 P=,004**	**r=-,555 p=,002**	r: ,327 p: ,781	**r =,533 p=,004**	**r=,502 p=,006**	**r=,479 p=,01**	**r=,489 p=,008**	r: ,327 p: ,283
Stroop 4 hata sayısı	r: ,377 p: ,743	**r=-,552 p=,002**	r: ,627 p: ,783	r: ,374 p: ,245	**r=,415 p=,028**	**r=,398 p=,036**	**r=,529 p=,004**	r: ,797 p: ,273
Stroop 4 düzeltme sayısı	r: ,667 p: ,203	r: ,636 p: ,988	r: ,474 p: ,255	r: ,415 p: ,662	r: ,562 p: ,895	r: ,265 p: ,233	**r=,146 p=,046**	r: ,365 p: ,274
Stroop süre farkı	r: ,545 p: ,665	**r=-,626 p=0,001**	**r =,383 p=,044**	r: ,264 p: ,635	**r=,400 p=,035**	**r=,515 p=,005**	**r=,581 P=,001**	r: ,245 p: ,645
İz sürme B süre	**r:,491 p:,008**	**r= -,448 p=,017**	r: ,323 p: ,695	r: ,425 p: ,766	**r=,392 p=,039**	r: ,633 p: ,198	r: ,356 p: ,648	r: ,658 p: ,646
İz sürme B düzeltme sayısı	r: ,263 p: ,647	**r=-,531 p=,004**	r: ,245 p: ,635	r: ,250 p: ,745	**r=,412 p=,029**	r: ,445 p: ,696	**r=,598 p=,001**	r: ,245 p: ,654
WKET hata sayısı	r: ,673 p: ,633	r: ,512 p: ,099	r: ,145 p: ,566	**r =,393 p=,039**	**r=,504 p=,006**	r: ,669 p: ,195	r: ,356 p: ,645	r: ,918 p: ,646
WKET doğru sayısı	r: ,633 p: ,198	r: ,356 p: ,648	r: ,658 p: ,646	**r =-,461 p=,013**	**r=-,517 P=,005**	r: ,669 p: ,195	**r=-,376 P=,049**	r: ,715 p: ,121
WKET perseveratif hata sayısı	**r:-,375 p:,049**	r: ,669 p: ,195	**r=-,414 p=,029**	**r =-,446 p=,017**	**r=-,517 p=,005**	r: ,323 p: ,695	r: ,425 p: ,766	r: ,641 p: ,199
WKET perseveratif yanıt sayısı	**R:-,426 P:,024**	r: ,669 p: ,144	**r=-,475 p=,011**	**r =-,515 p=,005**	**r=-,522 p=,004**	r: ,245 p: ,635	r: ,250 p: ,745	r: ,953 p: ,186
WKET tamamlanan kategori sayısı	**r=-,379 p =,047**	**r=,393 p=,039**	**r=-,456 p=,015**	**r =-,505 p=,006**	**r=-,473 p=,011**	r: ,478 p: ,145	r: ,395 p: ,179	r: ,658 p: ,646
WKET öğrenmeyi öğrenme	r: ,325 p: ,521	r: ,411 p: ,098	r: ,356 p: ,131	r: ,429 p: ,124	**r =,468 p=,012**	r: ,429 p: ,148	**r =,445 p=,018**	r: ,365 p: ,127
WKET ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı	**r=,523 p=,024**	**r=-,374 p=,050**	**r=,521 p=,004**	**r =,442 p=,018**	**r =,580 p=,001**	**r =,493 p=,008**	**r =,559 p=,002**	r: ,429 p: ,156
Gözler testi	r:,451 p:,124	r: ,323 p:,235	r: ,451 p:,412	r: ,327 p:,652	**r =-,457 p=,015**	**r =-,499 p=,007**	**r =-,475 p=,011**	**r =-,495 p=,008**
Yüzde dışavuran duyguların tanınaması testi	r:,274 p:,124	**r=,549 p=,003**	r:,653 p:,624	r: ,355 p: ,651	r: ,425 p: ,766	r: ,325 p: ,078	**r =-,428 p=,023**	r: ,141 p: ,452
İma testi	r:,237 p:,174	**r=,546 p=,003**	r:,566 p:,562	r: ,245 p: ,635	r: ,250 p: ,745	**r =-,502 p=,006**	**r =-,428 p=,008**	**r =-,497 p=,007**

Pearson korelasyon

Grupların OKT Ölçümlerinin Karşılaştırılması:

Yapılan OKT incelemelerinde 3 grup arasında sağ ve sol göz ölçümlerinde makular foveal kalınlık ve makular volum parametrelerinde anlamlı fark görülmemiştir. RSLT ortalama kalınlıkları sağ ve sol göz ölçümlerinde H grubunda SK grubuna göre azalmış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla p=0,302; p=0,087). RSLT superior, inferior, nasal ve temporal kadran kalınlık parametrelerinde de 3 grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Cup volume sağ-sol göz ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla p=0,13; p=0,034). Yapılan post-hoc analizde cup volum; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sağ p=0,010; sol p=0,010). Cup volum; sağ gözde hasta kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sağ p=0,049; sol p=0,081). GHT-IPT ortalama kalınlık ve minimum kalınlık ölçümlerinde sağ göz için 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte sol göz için anlamlı fark bulunmuştur (p=0,048; p=0,050). Yapılan post-hoc analiz sonucunda GHT-IPT ortalama kalınlık hem H hem de HK grubunda SK grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde incelmiş görülmüştür (p=0,026; p=0,042). Grup ortalamaları Tablo 10 ve Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 10: Grupların OKT ölçümlerinin karşılaştırılması-I

	H	HK	SK	F	post-hoc
	Ort/SD	Ort/SD	Ort/SD		
Makula foveal kalınlık sağ	242,32 ±16,221	248,43 ±23,882	250,07 ±20,96	1,100 p=0,338	
Makula foveal kalınlık sol	246,93 ±18,736	246,39 ±21,19	248,63 ±20,40	0,095 p=0,910	
Makula volume sağ	10,04 ±0,47	10,00 ±0,62	10,25 ±0,45	1,804 p=0,171	
Makula volume sol	10,02 ±0,47	10,0 ±0,62	10,24 ±0,45	1,898 p=0,075	
RSLT kalınlık ort sağ	93,83 ±8,70	91,18 ±8,94	95,32 ±8,97	1,577 p=0,302	
RSLT kalınlık ort sol	93,71 ±8,38	91,29 ±8,23	96,29 ±8,29	2,539 p=0,087	
RSLT superior sağ	117,87 ±15,30	109,29 ±24,19	119,439 ±18,16	2,042 p=0,262	
RSLT superior sol	119,36 ±18,59	116,50 ±17,12	122,89 ±18,30	0,885 p=0,243	
RSLT inferior sağ	122,04 ±15,71	119,57 ±13,54	124,68 ±12,16	1,357 p=0,263	
RSLT inferior sol	122,04 ±12,20	119,32 ±11,45	127,57 ±13,55	2,803 p=0,067	
RSLT nasal sağ	69,30 ±10,54	69,47 ±10,06	69,86 ±14,51	0,020 p=0,991	
RSLT nasal sol	69,89 ±11,31	66,61 ±13,45	68,25 ±9,45	0,569 p=0,568	
RSLT temporal sağ	64,39 ±7,88	65,67 ±8,11	67,17 ±9,25	0,720 p=0,601	
RSLT temporal sol	63,0 ±8,13	63,14 ±8,39	65,79 ±9,20	0,933 p=0,444	

**One way Anova, ** Tukey, p<0,05*

Tablo 11: Grupların OKT ölçümlerinin karşılaştırılması-II

	H		HK		SK		X2	Post-hoc
	Ort/SD	Min-Max	Ort/SD	Min-Max	Ort/SD	Min-Max		
Cup volume sağ	0,194 ±,20	0,01-0,785	0,153 ±0,13	0,01-0,436	,093 ±0,11	0,01-0,365	6,941 **p=0,013***	**H>SK p=0,010** HK>SK p=,049**** H,HK p=0,700
Cup volume sol	,188 ±,16	0,02-0,598	0,159 ±0,15	0,01-0,603	,084 ±0,09	0,01-0,413	6,780 **p=0,034***	**H>SK p=0,010** HK>SK p=0,081 H,HK p=0,502
GHT-IPT ortalama kalınlık sağ	79,61 ±9,91	37-91	79,54 ±12,3	25-95	84,61 ±6,80	73-108	5,456 p=0,065	
GHT-IPT ortalama kalınlık sol	78,64 ±13,3	31-91	81,64 ±6,18	72-95	85,32 ±6,64	75-106	6,087 **p=0,048***	**H<SK p=0,026* HK<SK p=0,042*** H,HK p=0,902
GHT-IPT minimum kalınlık sağ	74,89 ±13,5	22-90	76,39 ±13,9	20-92	79,68 ±8,38	55-97	2,333 p=0,312	
GHT-IPT minimum kalınlık sol	74,89 ±16,06	22-90	79,25 ±7,23	62-93	83,04 ±6,49	69-97	5,972 **p=0,050***	**H<SK p=0,022*** HK,SK p=0,59 H,HK p=0,755

**Kruskal-Wallis, **Mann Whitney, p<0,05*

Klinik Özellikler, Kognitif Parametreler ve OKT bulgularının İlişkisi

Hasta grubunun klinik özellikleri ile OKT bulgularının korelasyonu

Şizofreni hastalarının klinik özellikleri ve makula ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde hastalığın başlama yaşı, BKI ölçümleri ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi ile makula volum sol göz ölçümü arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r=-0,419 p=0,026). Klorpromazin eşdeğer dozu, Panss total, Panss pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçek puanları ile sağ göz makula kalınlığı ve makula volum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Hesaplanan değerler Tablo 12' de belirtilmiştir.

Tablo 12: OKT ölçümlerinin klinik özellikler ile korelasyonu-I

	Makula foveal kalınlık sağ	Makula foveal kalınlık sol	Makula volum sağ	Makula volum sol
Hastalığı başlama yaşı	r: ,945 p: ,175	r: ,862 p: ,976	r: ,433 p: ,195	r: ,666 p: ,197
Hastalık süresi	r: ,896 p: ,194	r: ,642 p: ,242	r: ,984 p: ,232	**r:-,419 p:0,026***
Tedavisiz geçen süre	r: ,654 p: ,197	r: ,414 p: ,178	r: ,250 p: ,745	r: ,953 p: ,186
Sigara kullanım paket/yıl	r: ,250 p: ,745	r: ,953 p: ,184	r: ,395 p: ,179	r: ,658 p: ,646
BKI	r: ,395 p: ,141	r: ,647 p: ,139	r: ,658 p: ,191	r: ,679 p: ,373
Klorpromazin eşdeğer dozu	**r:-,421* p:0,020**	r: ,194 p: ,374	**r:-,418* p:0,022**	r: ,564 p: ,646
Panss total	**r:-,461* p:0,010**	r: ,146 p: ,677	**r:-,451 p:0,012***	r: ,818 p: ,191
Panss negatif	r: ,651 p: ,136	r: ,841 p: ,732	r: ,398 p: ,141	r: ,658 p: ,646
Panss pozitif	**r:-,362* p:0,049**	r: ,773 p: ,099	**r:-,351* p:0,057**	r: ,379 p: ,378
Panss genel	**r:-,376 p:0,048***	r: ,397 p: ,202	**r:-,581* p:0,001**	r: ,303 p: ,123

Pearson korelasyon

Klinik özellikler ile RSLT, cup volüm ve GHT-IPT ölçümler arasında korelasyonlar incelenmiştir. Hastalık süresi ile RSLT inferior kadran sol göz ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır (r=-,395 p=0,037). Tedavisiz geçen süre ile RSLT nasal kadran sağ göz değeri arasında negatif bir ilişki görülmüştür (r=-,379 p=0,046). BKI ile RSLT ortalama kalınlık ve RSLT inferior kadran kalınlığı sağ göz ölçümlerinde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,043; p=0,017). Klorpromazin eşdeğer dozu ile RSLT inferior sağ göz değerleri de negatif korele bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (r=-,423 p=0,025). Panss total, negatif ve pozitif alt ölçek puanları ile RSLT temporal kadran sağ göz ölçümleri arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiş olup; panss pozitif alt ölçek puanları ile bu ilişki RSLT temporal kadranın hem sağ hem sol göz ölçümleri ile korele bulunmuştur. Korelasyonlara ilişkin değerler Tablo 13' te gösterilmiştir.

Tablo 13: OKT ölçümlerinin klinik özellikler ile korelasyonu-II

	RSLT ort sağ	RSLT superios sağ	RSLT superior sol	RSLT inferior sağ	RSLT inferior sol	RSLT nasal sağ	RSLT nasal sol	RSLT temporal sağ	RSLT temporal sol	Cup volum sağ
Hastalık başlama yaşı	r: ,654 p: ,197	r: ,414 p: ,178	r: ,636 p: ,145	r: ,356 p: ,554	r: ,542 p: ,398	r: ,964 p: ,185	r: ,562 p: ,942	r: ,414 p: ,178	r: ,656 p: ,161	r: ,952 p: ,184
Hastalık süresi	r: ,250 p: ,745	r: ,953 p: ,184	r: ,254 p: ,777	r: ,945 p: ,486	**-,395* ,037***	r: ,622 p: ,114	r: ,642 p: ,769	r: ,264 p: ,186	r: ,256 p: ,362	r: ,965 p: ,098
Tedavisiz geçen süre	r: ,324 p: ,117	r: ,737 p: ,123	r: ,654 p: ,245	r: ,455 p: ,178	r: ,633 p: ,614	**-,379 ,046***	r: ,784 p: ,237	r: ,214 p: ,235	r: ,363 p: ,212	**-494 0,008***
Sigara kullanım paket/yıl	r: ,250 p: ,265	r: ,623 p: ,364	r: ,235 p: ,368	r: ,953 p: ,184	r: ,654 p: ,157	r: ,564 p: ,148	r: ,260 p: ,245	r: ,945 p: ,186	r: ,235 p: ,368	r: ,953 p: ,184
BKI	**-385 0,043***	r: ,235 p: ,368	r: ,953 p: ,184	**-,448* ,017**	r: ,250 p: ,745	r: ,953 p: ,184	r: ,564 p: ,157	r: ,412 p: ,176	r: ,654 p: ,165	r: ,953 p: ,114
Klorpromazin eşdeğer dozu	r: ,562 p: ,942	r: ,414 p: ,178	r: ,6312 p: ,566	**-,423* ,025**	r: ,121 p: ,156	r: ,863 p: ,184	r: ,250 p: ,745	r: ,301 p: ,104	r: ,250 p: ,745	r: ,903 p: ,684
PANSS total	r: ,642 p: ,769	r: ,264 p: ,186	r: ,414 p: ,578	r: ,644 p: ,197	r: ,412 p: ,168	r: ,604 p: ,197	r: ,124 p: ,098	**-,491* ,008**	r: ,603 p: ,302	r: ,952 p: ,164
PANSS negatif	r: ,132 p: ,154	r: ,250 p: ,745	r: ,950 p: ,323	r: ,989 p: ,740	r: ,956 p: ,181	r: ,250 p: ,715	r: ,223 p: ,124	**-,557* ,002***	r: ,210 p: ,125	r: ,993 p: ,254
PANSS pozitif	r: ,554 p: ,627	r: ,664 p: ,528	r: ,636 p: ,065	r: ,344 p: ,963	r: ,132 p: ,197	r: ,044 p: ,763	r: ,553 p: ,197	**-,498* ,007***	**-,409* ,025**	r: ,414 p: ,178
PANSS genel	r: ,121 p: ,156	r: ,863 p: ,184	**-,455* ,015**	r: ,654 p: ,197	r: ,414 p: ,178	r: ,636 p: ,145	r: ,356 p: ,554	r: ,654 p: ,197	r: ,414 p: ,178	r: ,356 p: ,554

Pearson korelasyon

H-HK ve SK gruplarının kognitif testleri ve OKT ölçümleri ile korelasyonu:

H ve HK gruplarının OKT ölçümleri ile; Gözler Testi, Yüzde Dışavuran duyguların Ayırt Edilmesi Testi ve İma Testi arasındaki korelasyonları incelenmiştir. H grubunda Yüzde dışavuran duyguların ayırt edilmesi testi doğru sayısı fazla olanlarda sadece gangliyon hücre kompleksi (GHT-IPT)

kalınlığı sol göz için artmış olarak pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=,421 p=0,026). Ancak İma testi puanları ile herhangi bir OKT ölçümü arasında bir ilişki saptanamamıştır. HK grubu incelendiğinde ise herhangi bir sosyal biliş testi ile OKT ölçümü arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde SK grubu ile de sosyal biliş testleri ile ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Anlamlı olan sonuçlar Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14: H-HK-SK gruplarının sosyal biliş testleri ve OKT ölçümleri ile korelasyonu-I

	H				HK				SK			
	cup volüm		GHT-IPT komplesi		cup volum		GHT-IPT komplesi		cup volum		GHT-IPT komplesi	
	sağ	sol	sağ	sol	Sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	sağ	Sol
Gözler Testi	r=-,220 p=,261	r: ,121 p: ,303	r: ,23 p: ,181	r: ,365 p: ,731	r: ,465 p: ,156	r: ,263 p: ,384	r: ,200 p: ,740	r: ,301 p: ,104	r: ,130 p: ,741	r: ,953 p: ,184	r: ,250 p: ,764	r: ,953 p: ,184
Yüzde Dışavuran D.A.T	r: ,102 p: ,169	r: ,323 p: ,099	r: ,220 p: ,303	**r=,421 p=,026***	r: ,465 p: ,223	r: ,863 p: ,565	r: ,303 p: ,698	r: ,621 p: ,164	r: ,260 p: ,754	r: ,282 p: ,212	r: ,465 p: ,745	r: ,653 p: ,326
İma Testi	r: ,465 p: ,139	r: ,864 p: ,114	r: ,250 p: ,245	r: ,135 p: ,158	r: ,863 p: ,180	r: ,350 p: ,245	r: ,951 p: ,116	r: ,864 p: ,984	r: ,216 p: ,745	r: ,171 p: ,156	r: ,463 p: ,199	r: ,260 p: ,745

Spearman korelasyon

H-HK-SK gruplarının bilişsel testleri ve OKT ölçümleri ile korelasyonu-II:

H, HK ve SK gruplarında Stroop testi, İz sürme testi ve WKET puanları ile OKT ölçümleri korelasyonları incelenmiş olup sadece anlamlı çıkan değerler Tablo 15' te belirtilmiştir. H grubunda OKT ölçümleri ile WKET ve İz sürme A ve B testleri arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

HK grubu ölçümlerine bakıldığında İz sürme testi ile herhangi bir OKT ölçümü ile bir korelasyon gösterilememiştir. İz sürme B testi hata sayısı ile GHT-IPT kalınlığı (sol) göz ile de pozitif bir ilişki saptanmıştır (r=,386 p=0,042). Retina cup volum sol göz ölçümü ile WKET tamamlanan kategori arasında negatif yönde (r=-,399 p=0,036) ve kategori deneme arasında ise pozitif bir ilişki saptanmıştır (r=,407 p=0,031). Retina cup volum (sol) ile WKET öğrenmeyi öğrenme arasında ise pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r=,427,p=0,023).

SK grubunun nörobiliş testleri ile OKT ölçümleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde WKET kategori deneme puanları ile GHT-IPT her iki göz ölçümü içinde pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (r=,422 p=0,025; r=,407 p=0,032). Stroop 4. test düzeltme sayısı ile GHT-IPT sağ göz ölçümü ile pozitif bir ilişki saptanmıştır (r=,389 p=0,036).

Tablo 15: H-HK-SK gruplarının bilişsel testleri ve OKT ölçümleri ile korelasyonu-II

	H				HK				SK			
	cup volume		GHT-IPT komplesi		cup volume		GHT-IPT komplesi		cup volum		GHT-IPT komplesi	
	sağ	sol	sağ	sol	Sağ	sol	sağ	sol	sağ	sol	Sağ	Sol
Stroop 1 süre	r=,386 p=,985	r=,356 p=,942	r=,595 p=,323	R:,354 p=,452	r=,569 p=,892	r=,384 p=,363	r=,556 p=,512	r=,594 p=,295	r=,566 p=,142	r=,152 p=,092	r=,386 p=,662	r=,363 p=,952
Stroop 2 süre	r=,584 p=,572	r=,633 p=,952	r=,230 p=,132	r=,636 p=,322	r=,364 p=,322	r=,559 p=,162	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042
Stroop 3 süre	r=,586 p=,653	r=,232 p=,242	r=,226 p=,323	R:,369 p=,375	r=,369 p=,837	r r=,124 p=,280	r=,554 p=,482	r=,124 p=,280	r=,786 p=,142	r=,152 p=,092	r=,386 p=252	r=,523 p=,822
Stroop 4 süre	r=,586 p=,595	r=,626 p=,962	r=,559 p=,574	R:,284 p=,575	r=,145 p=,232	r=,365 p=,363	r=,568 p=,515	r=,554 p=,265	r=,586 p=,121	r=,394 p=,248	r=,212 p=,582	r=,325 p=,952
Stroop 4 hata sayısı	r=,226 p=,385	r=,366 p=,329	r=,595 p=,303	R:,564 p=,452	r=,569 p=,892	r=,384 p=,663	r=,596 p=,562	r=,654 p=,985	r=,566 p=,882	r=,152 p=,312	r=,686 p=,562	r=,353 p=,662

Stroop 4 düzeltme sayısı	r=,256 p=,555	r=,666 p=,629	r=,645 p=,302	r=,226 p=,323	r=,124 p=,280	r=,124 p=,280	r=,596 p=,562	r=,554 p=,265	r=,394 p=,248	r=,369 p=,837	**r=,389 p=,036**	r=,230 p=,132
Stroop süre farkı	r=,226 p=,385	r=,366 p=,329	r=,595 p=,303	R:,564 p=,452	r=,569 p=,892	r=,384 p=,663	r=,596 p=,562	r=,654 p=,985	r=,566 p=,882	r=,152 p=,312	r=,226 p=,323	R:,369 p=,375
İz sürme B süre	r=,386 p=,985	r=,356 p=,942	r=,595 p=,323	R:,354 p=,452	r=,569 p=,892	r=,384 p=,363	r=,556 p=,512	r=,594 p=,295	r=,566 p=,142	r=,152 p=,092	r=,386 p=,662	r=,363 p=,952
İz sürme B düzeltme sayısı	r=,145 p=,232	r=,365 p=,363	r=,586 p=,121	r=,394 p=,248	r=,586 p=,595	r=,626 p=,962	r=,226 p=,323	**r=,386 p=,042**	r=,559 p=,162	r=,386 p=,042	r=,145 p=,232	r=,365 p=,363
WKEThata sayısı	r=,369 p=,837	r r=,124 p=,280	r=,386 p=252	r=,523 p=,822	r=,554 p=,265	r=,586 p=,121	r=,595 p=,303	R:,564 p=,452	r=,586 p=,121	r=,394 p=,248	r=,226 p=,385	r=,366 p=,329
WKET doğru sayısı	r=,145 p=,232	r=,365 p=,363	r=,212 p=,582	r=,325 p=,952	r=,654 p=,985	r=,566 p=,882	r=,645 p=,302	r=,226 p=,323	r=,566 p=,882	r=,152 p=,312	r=,256 p=,555	r=,666 p=,629
WKET perseveratif hata sayısı	r=,554 p=,265	r=,586 p=,121	r=,586 p=,653	r=,232 p=,242	r=,226 p=,323	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,042	r=,386 p=,985	r=,356 p=,942	r=,595 p=,323	R:,354 p=,452
WKET perseveratif yanıt sayısı	r=,654 p=,985	r=,566 p=,882	r=,152 p=,312	r=,226 p=,323	r=,613 p=,321	r=,516 p=,522	r=,252 p=,112	r=,160 p=,322	R:659 p=,675	r=,522 p=,962	r=,566 p=,252	r=,162 p=,315
WKET tamamlanan kategori	r=,566 p=,882	r=,152 p=,312	r=,226 p=,323	r=,566 p=,855	r=522 p=,612	**r=-,399 p=,036**	r=,262 p=,320	r=,262 p=,323	r=,226 p=,323	r=,323 p=,213	r=,513 p=,302	R=,506 p=,752
WKET öğrenmeyi öğrenme	r=,566 p=,142	r=,152 p=,092	r=,286 p=,652	r=,190 p=,335	r=,226 p=,096	**r=,427 p=,023**	r=,566 p=,142	r=,135 p=,662	r=,366 p=,323	r=,132 p=,632	r=,626 p=,633	r=,256 p=,263

Spearman korelasyon

Sosyal bilişi (Yüzde Dışavuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi) açıklayan değişkenlerin regresyon analizi:

Yüzde dışavuran duyguların ayırt edilmesi testinin bağımlı değişken olduğu lineer regresyon modelinde; bağımlı değişkeni en iyi açıklayan model bağımlı değişkendeki varyasyonun %38'ini açıklamaktadır. İndirgenmiş son modelde PANSS pozitif alt ölçek puanları bağımlı değişkeni etkilememekte

iken, eğitim yılı arttıkça sosyal biliş test puanlarının arttığı görülmüştür. Ancak sosyal biliş üzerine retina GHT-IPT kalınlığının bir etkisi saptanmamıştır. Tablo 16' da gösterilmiştir.

Tablo 16: Sosyal bilişi (Yüzde Dışavuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi) açıklayan değişkenlerin regresyon analizi

R:0.38	**Stand Beta**	**T**	**p**	**VIF**
Eğitim durumu	0.828	3.359	**0.003***	1.087
PANSS pozitif	-0,464	-1.871	0.074	1.008

*p≤0.05

Başlangıçta modele alınan değişkenler: Yaş, eğitim durumu, PANSS pozitif alt ölçek puanı, ort GHT-IPT kalınlığı

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı şizofreni hastalarının bilişsel kapasitelerini, sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak; şizofreni hastalarının retina katmanlarını, sağlıklı kardeş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve retina katmanlarının sosyal biliş ve nörobilişsel kapasite ile ilişkisini incelemektir.

Bu doğrultuda 30 şizofreni hastası, bunların kardeşleri ve cinsiyet, eğitim ve yaş açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edilmesi planlanmıştır. OKT çekimlerinde yetersiz sinyal gücü saptanan 2 aile çalışma dışı bırakılarak kalan 28 şizofreni hastası, 28 hastalıktan etkilenmemiş sağlıklı kardeş ve cinsiyet, eğitim ve yaş açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol istatistiksel analize dahil edilmiştir.

Grupların sosyodemografik verilerine bakıldığında hasta, hasta kardeşi ve sağlıklı kontrol grupları yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Grupların cinsiyet dağılımı ve eğitim süreleri yıl olarak incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veriler gruplarımızın sosyodemografik olarak benzer olduğunu göstermektedir. Bu yapılacak olan değerlendirmelerde de bilişsel kapasiteler üzerinde etkili olan eğitim ve retina katman ölçümlerinde etkili olduğu bilinen yaş ve cinsiyet değişkenlerinin karıştırıcı etkisini ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.

Araştırma öncesinde gruplar arasında hem nörobilişsel hem de sosyal bilişsel kapasitenin şizofreni hastalarında en kötü, hasta kardeşlerinde daha iyi ve sağlıklı kontrol grubunda ise en iyi olacağı öngörülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda sağlıklı kontrol grubunun bilişsel kapasitesinin hastalardan anlamlı derecede iyi olduğu, sağlıklı kardeş grubunun bilişsel kapasitesinin ise şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yer aldığı görülmüştür.

Araştırma öncesinde hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre maküler kalınlık, maküler hacim, retina sinir lifi tabakası kalınlığı, gangliyon

hücre kompleksi kalınlığında azalma; cup hacim değerlerinde ise artma olacağı öngörülmüştür. Ayrıca benzer değişikliklerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sağlıklı kardeş grubu arasında da saptanacağı öngörülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda maküler hacim, maküler kalınlık ve retina sinir lifi tabakası kalınlıklarında bir fark saptanmamıştır. Cup hacmi ölçümlerinde hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre her iki göz içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Ancak hasta kardeşi grubunda sağlıklı kontrol grubu arasındaki benzer fark sadece sağ göz cup hacim ölçümlerinde saptanmıştır. GHT-İPT kompleksi sol göz ortalama kalınlığı, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olmakla birlikte benzer fark hasta kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu arasında da saptanmıştır.

Araştırma öncesinde hem hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda retina katman kalınlıkları ile bilişsel testler arasında özellikle de sosyal biliş testleri ile korelasyon göstereceği öngörülmüştür. Yapılan analizler sonucunda hasta grubunda ve sağlıklı kardeş grubunda retina katmanları ile hem nörobilişsel hem de sosyal biliş testleri ile bu korelasyon zayıf bulunmuştur. Regresyon analizinde ise sosyal biliş testleri ile herhangi bir retina kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir neden sonuç ilişkisi saptanmamıştır. Dolayısı ile bu hipotezimiz doğrulanamamıştır.

Grupların OKT değerlerinin tartışması

Son dönem OKT ile ölçülen retina katmanları çalışmalarına bakıldığında elde edilen verilerin metodolojik farklılıklar nedeniyle çelişkili olduğu görülmektedir. Hastaların RSLT kalınlığının özellikle kronik, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında retinal katmanlarda incelme olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla beraber (Chu ver ark., 2012; Lee ve ark., 2013; Ascaso ve ark., 2015; Yılmaz ve ark., 2016), farklılık bildirmeyen çalışmalarda bulunmaktadır (Celik ve ark., 2015; Cabezon ve ark., 2012; Silverstein ve ark., 2018). RSLT, retina gangliyon hücrelerinden çıkan sinir hücre aksonlarından oluşan retina tabakasıdır. Bu nedenle nörodejeneratif doğada hastalıkların araştırıldığı çoğu çalışmada hem kortikal incelme hem

de bilişsel performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shi ve ark., 2014). Çalışmalardaki farklılıkların RSLT' nin etkilenebildiği glokom, myopi, hipermetropi gibi göz hastalıkları ve diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi metabolik hastalalıkların yeterince dışlanamamasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (Melo ve ark., 2006; Silverstein ve ark., 2018). Bu alandaki araştırmalarda RSLT yanında maküler hacim de incelenmiştir. Lee ve arkadaşları (2013) şizofreni hastalarının hem RSLT kalınlığında hem de maküler hacimde bir azalma bulmuşken, sadece RSLT kalınlığında azalma (Ascaso ve ark., 2010; Cabezon ve ark., 2012*)* bildiren çalışmalarda mevcuttur. Buna karşılık, Silverstein ve arkadaşları sistemik hastalıkları kontrol ederek yaptığı araştırmada şizofreni hastaları ve yaşa uygun sağlıklı kontroller arasında RSLT veya maküler kalınlıkta bir azalma bildirmemiştir (Silverstein ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında RSLT kalınlığı, maküler kalınlık ve maküler hacim açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulgularımız bu konuda önceki çalışmaların bazılarından farklılık gösterse de Silverstein ve arkadaşlarının sistemik hastalıkları kontrol ederek yaptığı araştırma ile uyumlu görülmektedir. Çalışmamızda ortalama hasta grubu yaşı 34,61±9,39 olarak saptanmış olup, nispeten genç örneklem kümesinin sistemik hastalıkların kontrolünde etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Yukarıda da tartışıldığı üzere literatürdeki bulgular tam bir tutarlılığa sahip değildir. Çalışmalar arasındaki farkın; farklı ve daha düşük çözünürlük sağlayan OKT cihazlarının kullanılmış olmasıyla veya yeterince kontrol edilememiş sistemik hastalıklarla açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Ascaso ve arkadaşlarının son altı ay içerisinde akut atak öyküsü olmayan hastalarda kontrollere göre RSLT kalınlığının azalmış olduğunu ancak yakın zamanda atak geçirmiş olanların RSLT kalınlığının kontrol grubundan farklılık göstermediğini saptamış ve akut atak sırasında gözlenen inflamatuar süreçlerin retinal katmanlardaki incelmeyi baskılıyor olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim hasta grubumuzun da %32,1 (n=9)' inin son 6 ay içinde yatışı olmayan ancak son 1 yıl içinde yatışı olan hastalardan oluşmasının RSLT bulgularımızdaki farklılığı açıklayabileceği düşünülmektedir.

Literatür cup hacim ve gangliyon hücre kompleksi açısından incelendiğinde bu alanla ilgili çalışmaların daha güncel ve nispeten az sayıda olarak iki çalışmada araştırıldığı görülmektedir. GHT-İPT kalınlığını inceleyen ilk çalışma olan Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da GHT-İPT hacimlerinde hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptanmıştır (Çelik ve ark., 2016). Kurtulmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sağlıklı kontrol grubuna göre hem hasta hem de sağlıklı kardeş grubunda İPT kalınlığında azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında sol göz GHT-İPT ortalama kalınlık ölçümü için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Yapılan post-hoc analiz sonucunda GHT-İPT ortalama kalınlık hem H hem de HK grubunda SK grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde incelmiş görülmüştür. Bu anlamda bakıldığında literatürdeki az sayıda çalışma ile uyumlu görünmekte ve bu anlamda bulgunun tekrarlanması açısından literatüre katkı sağlamaktadır. GHT-İPT kompleksi hücre gövdesi ve dentritlerden oluşan bir tabakadır ve bu nedenle şizofreni etiyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen sinaptik budamayı gösterebileceği düşünülmektedir. Ayrıca Samani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görsel işleme eksikliklerinin gangliyon hücre kompleksi incelmesi ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (Samani ve diğerleri, 2017). Bu kanıtlar dolayısı ile GHT-İPT kompleksinin bir endofenotip adayı olarak görülüp, genetik çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç duyulduğunu önerebiliriz.

Literatür cup hacim açısından incelendiğinde ise güncel ve tek çalışma olduğu görünmektedir. Silverstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tıbbi komorbidite ve yaş gibi karıştırıcı faktörler ortadan kaldırıldığında, hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında maküler hacim, maküler kalınlık ve RSLT ölçümlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, her iki grupta da genişlemiş cup hacmi gözlemlenmiş ve bu duruma yeterince kontrol edilemeyen metabolik hastalıkların neden olabileceği öne sürülmüştür (Silverstein ve ark., 2018). Optik sinir başının ortasında sinir liflerinden yoksun çukurluğa “cup” denir. Fizyolojik çukurluk denen bu bölgenin ortasından santal retinal arter ve santral ven çıkar. Bu çukurlaşmanın artmasının nedeni herhangi bir nedenle olan aksonal doku kaybıdır. Glokom,

kronik hipoglimesik, hipoksik, iskemik hasara yol açabilen hastalıklar ve ateroskleroz cup hacminin artmasına neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki tek çalışmaya benzer şekilde her iki göz ölçümünde hasta grubunda kontrol grubuna göre genişlemiş cup hacmi saptanmıştır. Bu duruma hastalık patofizyolojisi yol açmış olabileceği gibi, kontrol edemediğimiz vasküler patolojiler, yeterince dışlayamadığımız iskemik hasara yol açabilen diğer metabolik hastalıklar veya antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri neden olmuş olabilir. Bu nedenle her iki gözde de saptanan cup hacmi artışı hastalık patofizyolojisine bağlı olabileceği gibi antipsikotik ilaçların metabolik yan etkilerine de bağlı olabilir. Çalışmamızın deseni bu soruyu yeterince açıklamamaktadır. Antipsikotik kullanmayan ilk atak hastalarda cup hacim araştırmalarının bu konuya açıklık getireceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sadece sağ göz cup hacminde, hasta kardeşlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre zayıf istatistiksel anlamlılık gösteren bir artış saptanmıştır (p=0,049). Bu durum cup hacmine etki edebilecek olan myopi/hipermetropi değerlerinin homojen olmaması, kardeşler arası yaş aralığının, her ne kadar kontrol edilmeye çalışsa da, farklı olması, optik disk boyutlarının gruplararası karşılaştırılmamış olması veya hasta kardeşleri grubunda kontrol edemediğimiz vasküler patolojiler gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Örneğin diyabetik retinopati gibi majör retina komplikasyonları olan hastalar dışlanmış olsa da, hafif retina değişikliklerine neden olabilecek hastalar dışlanamamış olabilir. Bu anlamda karıştırıcı faktörlerin ayrı ayrı kontrol edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Çalışmamızda bazı ölçümlerde tek göz için istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. İki göz arasındaki olası farklılıklar hakkında bir açıklama yapabilmek bugünkü bilgilerimiz ile sınırlıdır. Bununla birlikte şizofrenide (Chu ve ark., 2012; Lee ve ark., 2013) ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda (Kirbas ve ark., 2013) daha önce yapılan çalışmalarda da kadranlar arasında farklılıklar bulunmuştur. Bu çalışmalarda, bu farklı etkileri açıklamak için birkaç hipotez önerilmesine rağmen bunların hiçbiri bugüne kadar kanıtlanamamıştır.

Retina ile bilişsel işlevlerin ilişkisi

OKT ile bilişsel işlevlerin ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, çoğunlukla nörolojik hastalıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler; özellikle Alzheimer ve Multiple Skleroz hastalarında, OKT ölçümlerinin MRG bulguları ile korelasyon gösterdiğini ve hem RSLT hem de GHT-İPT tabakalarının bilişsel performansla ilişkili olduğunu göstermektedir (Frohman ve ark., 2008; Siger ve ark., 2008). OKT ve bilişsel işlev çalışmaları yalnızca hasta grupları ile sınırlı olmamakla birlikte, sağlıklı populasyonda da ilişkili bulunmuştur (Méndez-Gómez ve ark., 2017). Ayrıca 60-80 yaş arası yaşlılarla yapılan bir çalışmada da GHT-İPT incelmesinin özellikle oksipital ve temporal lobta gri madde hacim azalması ile ilişkili olduğu ve GHT-İPT kalınlığının nörodejenerasyonun bir belirteci olduğu gösterilmiştir (Ong ve ark., 2015).

Çalışmamızda H grubunda sadece yüzde dışa vuran duyguların ayırt edilmesi testi doğru sayısı ile GHT-İPT kalınlığı arasında pozitif yönde ancak zayıf bir korelasyon saptanmış olup; HK ve SK gruplarında herhangi bir sosyal biliş testi ile ilişki saptanmamıştır. Her 3 grupta da sosyal biliş ve nörobiliş testleri ile OKT ölçümleri zayıf bir ilişki göstermiş veya hiçbir ilişki saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda retina ölçümleri ile bilişsel bozukluklar arasında ilişkinin daha çok nörolojik hastalıklarda araştırıldığı görülmüştür. Özellikle multiple skleroz, alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk gibi nörodejeneratif hastalıklarda; gri madde hacmi ölçümleri nöronal kaybı ve bilişsel gerilemenin ilerlemesini tespit etmede çok önemli biyobelirteçler olarak belirtilmiştir (Shi ve ark., 2014). Bu nedenle nörodejeneratif doğada hastalıkların araştırıldığı çoğu çalışmada hem RSLT hem de GHT-IPT tabakaları kalınlığının bilişsel performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar hücre gövde ve dentritlerinin bulunduğu alanda azalmanın retina gangliyon hücre ölümü ve kaybından önce meydana geldiğini bu nedenle GHT-İPT' nin RSLT' ye kıyasla hasara karşı daha duyarlı olabileceğini göstermiştir (Shi ve ark., 2014). Ayrıca GHT-İPT kalınlığının RSLT kalınlığına kıyasla bireysel varyasyonlardan daha az etkilendiği de bilinmektedir (Mwanza ve ark., 2011). Şizofrenide ise bilişsel

bozuklukların çekirdek belirti olduğundan ve kardeş ve yüksek risk gruplarında da gösterildiğinden bahsetmiştik. Şizofreni hastalarında bilişsel belirtiler ile kortikal kalınlık arasındaki ilişki incelendiğinde işleyen bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel belirtilerin prefrontal ve ön singulat kortekslerdeki hacimsel değişikliklerle doğrudan ilişkilendirilemeyebileceği, ilerleyici kortikal incelmeye rağmen bazı bilişsel işlevlerin nispeten sabit kalabileceği, bazılarının ise zamanla bozulabileceği, aradaki ilişkinin net olmadığı görülmektedir (Jessen K., 2018).

Bu nedenle, nörodejeneratif doğada olan hastalıklarda gösterilmiş olan ilişkinin bu çalışmada gösterilememesi ancak sağlıklı kardeşlerinde benzer retinal değişikliklerin gösterilmesi; nörogelişimsel hipotezi destekleyen bir bulgu olarak şizofrenide hastalık süresinden etkilenmeyen beyaz cevher bütünlüğünde bir bozulmanın var olması gibi mekanizmalarla kısmen açıklanabilir. Bu nedenle sonuçlarımız değerlendirildiğinde, bilişsel belirtilerin kortikal hacim kalınlıkları ile parallellik göstermediği bilgisine dayandırılarak retinal değişikliklerin bilişsel işlevlerin prognozunu öngörmede kullanılabilmesi için henüz yeterince kanıt olmadığını söyleyebiliriz. Bu nedenle şizofreni hastalarında yapısal retinal değişikliklerin bilişsel belirtilerin veya işlevselliğin prognozundan ziyade; yüksek riskli grupların belirlenmesinde önemli bir yeri olabileceği araştırılmaya devam edilmelidir.

Sosyodemografik verilerin tartışılması

Gruplar sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu. Şizofreninin ortaya çıkışı özellikle yüksek öğrenim sürecine denk geldiği için özellikle eğitim süresi genel topluma göre daha düşük olma eğiliminde olduğu bilinmektedir (Öztürk&Uluşahin., 2016). Çalışmamızdaki bu farklılığı; bilişsel testleri tamamlayamayan hastaların çalışmaya alınmaması nedeniyle eğitim sürelerinin nispeten yüksek saptanmış olabileceği düşüncesiyle açıklayabiliriz. Mesleki açıdan değerlendirildiğinde ise işsizlik oranının şizofreni hastalarında (%53,6), sağlıklı gruba (%3,6) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatür bu anlamda incelendiğinde sosyal refah

ülkelerinde dahi genel topluma göre işsizliğin şizofreni hastalarında daha yüksek saptandığı bilinmektedir (Evansen ve ark., 2016). Şizofreni hastaları için çalışmamızla uyumlu olarak bahsedilen bu düşük çalışma oranları hastaların üretken oldukları yaş aralığında bilişsel bozulmaların ortaya çıkabilmesi ile ilişkili olabilir. Medeni halleri açısından değerlendirdiğimizde şizofreni hastalarında bekarların oranı %75, sağlıklı grupta ise bu oranın %35,7 olduğu görülmektedir. Binbay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastaları içinde bekar ve boşanmışların oranının %70, evlilerin oranının %30 olması çalışmamızdaki dağılımla benzerlik göstermektedir (Binbay ve ark., 2012). Belirtilerin ve tedavi süreçlerinin getirdiği zorluklar, kişilerin uzun süreli ilişkiler oluşturabilme ve sürdürülebilme kapasitesinde güçlüğe neden olabilir.

Hasta grubunun klinik özellikleri ile bilişsel belirtileri ilişkisinin tartışılması

Hastalar klinik özellikler ve bilişsel belirtiler arasındaki ilişki açısından da incelenmiştir. Hastalık süresi ve yaş ile herhangi bir sosyal biliş testi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Savla ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde hastalık süresi ile zihin teorisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Savla ve ark., 2013). Literatürle uyumlu olarak bulduğumuz bu durum şizofreni hastalarındaki bozulmuş zihin teorisi yetilerinin durumsal olmaktan öte şizofreninin yapısal bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda PANSS negatif alt ölçek puanları arttıkça, gözler testi doğru sayısı ve ima testi puanlarının azaldığı saptanmıştır. Literatüre bakıldığında çok sayıda çalışmada negatif semptomları belirgin olan hastaların daha zayıf bir zihin teorisi performansı gösterdikleri bulunmuştur (Bora ve ark., 2008; Lincoln ve ark., 2011). Sosyal bilişsel yetilerde saptanan bu eksikliklerin ve negatif belirtilerin varlığı sosyal yaşamda aksamalara ve işlevsellik kaybına yol açmaktadır (Urbach ve ark., 2013). Çalışmamızın bulguları zihin teorisi yetileri ile negatif belirtiler arasında anlamlı ilişki kuran literatür çalışmalarıyla bu anlamda uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda bir diğer incelenen parametre ise nörobilişsel

test puanları ile klinik belirtiler arasındaki ilişkidir. Nörobilişsel testler ile de PANSS pozitif alt ölçek ve total puanlar ile bir ilişki saptanmış olup, negatif alt ölçek puanı ile bir ilişki gösterilememiştir. Literatüre bakıldığında nörobilişsel belirtiler ile negatif belirtiler arasındaki ilişkinin net olmadığı görülmektedir. Bilişsel performans ve negatif belirtilerin birbirinden bağımsız olduğunu destekleyen çalışmalar (Harvey ve ark., 2005; Bagney ve ark., 2015) olduğu gibi nörobilişsel belirtiler ile ilişki saptayan çalışmalarda bulunmaktadır (Mosiołek ve ark., 2016; Fakra ve ark., 2015). Bu konudaki farklı sonuçlar, kullanılan bilişsel testlerin standart olmaması ve test sonuçlarının birden çok bilişsel merkezden etkilenebilmesi nedenleriyle açıklanmaktadır. Çalışmamızın sonuçları nörobilişsel bozukluklar ile negatif belirtiler arasında ilişki saptamayan çalışmalar ile uyumlu olup literatüre bu yönde bir katkı sağlamaktadır.

Fett ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize bakıldığında hastalık şiddeti, ilaç dozu ve psikotik dönemlerin sayısı gibi diğer değişkenlerin bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabileceği ancak bu konularda yapılan çalışmaların oldukça az olduğu bildirilmiştir (Fett ve ark., 2011). Çalışmamızda klorpromazin eş değer dozu arttıkça hem nörobilşsel testlerde hem de sosyal biliş test performanslarında kötüleşme saptanmıştır. Her ne kadar antipsikotik kullanımı şizofreni hastalarında ilaçsız duruma kıyasla bilişsel işlevler üzerine olumlu etkiler gösterse de bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri de olabildiği bilinmektedir. Özellikle yüksek doz antipsikotik kullanımı ve çoklu ilaç kullanımı bilişsel işlevlerde özellikle de çalışma belleği, öğrenme ve motor beceriler ile ilişkili testlerde bozulmaya neden olabilmektedir (Élie ver ark., 2009; Kontis ve rk., 2010; Collamati ve ark., 2015). Yine antikolinerjik yan etkiler nedeni ile dikkatte bozulma ve işlem hızında yavaşlamada bir etken olabilmektedir.

Hasta grubunun klinik özellikleri ile retina ilişkisi

Hasta grubunun klinik özellikleri ile OKT ölçümleri ilişkisine baktığımızda hastalık süresi ile RSLT kalınlığı ve maküler hacim arasında negatif yönde bir ilişki bildirilen çalışmalar mevcuttur (Samani ve ark., 2018;

Lee ve ark., 2013; Schönfeldt ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak hastalık süresi ile sadece RSLT inferior kadran ve makular hacim sol göz ölçümü arasında zayıf bir negatif korelasyon saptanmıştır. Makular hacim ile ilişkili olan bu korelasyonlar zayıf da olsa, gri cevher hacim kaybının MRI değişiklikleri ile paralel olarak görülen ilerleyici nörodejenerasyonu düşündürmektedir (Vita ve ark., 2012) ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çelik ve arkadaşları ayrıca hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı dahil olmak üzere GHT-İPT kompleksi ve hastalık parametreleri arasında negatif korelasyonlar bildirmiştir (Çelik ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise hastalık süresi ile GHT-İPT kompleksi ile bir ilişki saptanmamış olup literatürde bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtebiliriz. Ayrıca tedavisiz geçen süre ile cup hacim sağ göz ölçümleri arasında da zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu çok güçlü olmamakla beraber, RSLT inferior kadran, maküler hacim ve cup hacminin, gri cevher hacim kaybının nörodejenerasyonuna bir kanıt olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Semptom şiddeti ile retina katmanları değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptayan çalışmalar vardır (Chu ve ark., 2012; Çelik ve ark., 2016). Çelik ve ark. (2016) ayrıca hastalık süresi, semptom şiddeti ve hastaneye yatış sayısı dahil olmak üzere GHT ile İPT kalınlığı ve hastalık parametreleri arasında negatif korelasyonlar bildirmiştir. Yaptıkları çalışmada RNFL, GHT ve İPT'nin incelmesinin, PANSS ile ölçülen hastalık şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Çelik ve ark., 2016). Chu ve arkadaşları da benzer şekilde maküler hacimdeki azalma ile, pozitif ve negatif belirtilerim değerlendirilmesi ölçekleri kullanılarak semptomların daha yüksek şiddeti ile ilişkilendirmiştir (Chu ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da PANSS ölçeği total, negatif ve pozitif alt ölçek puanları ile RSLT temporal kadran sağ göz ölçümleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiş olup; PANSS pozitif alt ölçek puanları ile bu ilişki RSLT temporal kadranın hem sağ hem sol göz ölçümleri ile korele bulunmuştur. Bu nedenle hastalık şiddeti

izleminde RSLT temporal kadran ölçümlerinin kullanılabileceği düşünülmüştür.

Sonuçları etkileyebilecek bir diğer değişken olan antipsikotik ilaç kullanımı da değerlendirilmiştir. Gözden geçirdiğimiz sadece bir çalışma antipsikotiklerin OKT anormallikleri üzerindeki rolünü aktif olarak değerlendirmiş ve tedavi ile anlamlı bir ilişki saptamamıştır (Samani ve ark., 2018). Çalışmamızda ise klorpromazin eşdeğer dozu, PANSS ölçeği total, pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçek puanlarıyla; sağ göz maküler kalınlık ve maküler hacim ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Klorpromazin eşdeğer dozu ile RSLT inferior sağ göz değerleri de negatif korele bulunmuş diğer OKT ölçümleri ile anlamlı bulunmamış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Gruplar arası bilişsel bozukluğun incelenmesi

Çalışmamızda nörobilişsel bozuklukları değerlendirebilmek amacıyla Wiskonsin Kart Eşleme Testi, Stroop Testi ve İz Sürme Testi kullanılmıştır. Bilişsel işlevler karşılaştırıldığında hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre hem nörobiliş hem de sosyal bilişsel teslerinde yaygın bir bozulma saptanmıştır. Başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, çalışma belleği, perseverasyon eğilimini değerlendirmede kullanılan Wiskonsin Kart Eşleme Testi' nde toplam yanlış cevap, perseveratif hata, perseveratif tepki ve yüzdelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu; tamamlanmış kategori sayısı ve toplam doğru sayısının ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Karmaşık dikkat, tepki inhibisyonu ve bilgi işleme hızını değerlendirmeye yarayan Stroop Testi' nde de iki okuma arası süre farkı, toplam hata sayısı ve toplam düzeltme sayısının hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Yine dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirmeye yarayan İz Sürme Testi A ve B formlarında toplam düzeltme sayısı ve test süresi de sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatür bu anlamda incelendiğinde son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmada hasta yakınları da dahil olmak üzere yüksek

psikoz riski taşıyan bireylere odaklanıldığı görülmektedir (Bora ve diğerleri, 2014; Chu ve diğerleri, 2019). Hasta yakınlarında sağlıklı gruba göre nörobilişsel bozulmaların olduğu çoğu çalışmada tutarlı olarak bildirilmiştir (Snitz ve ark., 2016; Bora ve ark. 2017). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak şizofreni hastalarında sıkça görülen dikkat, çalışma belleği gibi yürütücü alanlardaki nörobilişsel bozuklukları desteklemektedir. Bu alanda çalışmamız da nörobilişsel bozuklukların endofenotip olarak desteklenmesine katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızda sosyal bilişsel bozuklukları değerlendirebilmek amacıyla Gözler Testi, Yüzde Dışavuran duyguların Ayırt Edilmesi Testi ve İma Testi kullanılmıştır. Çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak, gözler testini kullanan çeşitli çalışmalarda hasta kardeşleri sağlıklı kontrollerden daha düşük performans gösterdiği saptanmıştır (Montag ve ark., 2012; Tikka ve ark., 2019; Lui ve ark., 2015). Bora ve Pantelis'in meta-analizinde de şizofreni yakınlarındaki zihin kuramı bozukluklarının ultra yüksek psikoz riskli grupla benzer olduğu ve şizofreni yakınlarının performanslarının hastalar görece iyi ancak sağlıklı kontrol grubundan kötü olduğu saptanmıştır (Bora ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumlu olmakla beraber zihin kuramı bozukluklarının durumsal olmaktan ziyade yapısal bir özellik olduğunu ve endofenotip olabileceği yönündeki varsayımları desteklemektedir.

Sonuç olarak, şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla hem nörobilişsel hem de sosyal bilişsel bozulmaların görüleceği yönündeki hipotezimizin doğrulandığı görülmektedir.

SONUÇ

Çalışma sonuçları endofenotip adayı potansiyeli yönünden incelendiğinde, karıştırıcı faktörlerin olduğu görülmektedir. Şizofrenide OKT değişikliklerini gösteren çalışmalar çoğunlukla RSLT ve makulaya odaklanmıştır, ancak GHT- İPT kompleksi ve cup hacim gibi diğer retina parametreleri de yakın zamanda değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu bir dizi karıştırıcı faktör içerir. Bu faktörler arasında yaş etkisi; çalışma grupları arasında etnik köken, BMİ düzeyleri ve sigara içme durumundaki farklılıklar ve antipsikotik ilaç kullanımı bulunmaktadır. Diyabetik retinopati gibi majör retina komplikasyonları olan denekler genellikle çalışmaların dışında bırakılsa da pek çoğunda tek başına tıbbi komorbiditeleri olan ve hafif retina değişikliklerine neden olabilecek deneklerin de dışlanıp dışlanmadığı açıkça belirtilmemiştir. Diyabetik ve hiperkolesterolemik hayvan modelleri incelendiğinde şizofrenide sık görülen bu komorbid hastalıkların retina katmanlarında yapısal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir (Acharya ve ark., 2017). Ayrıca Zarei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metabolik sendromlu katılımcılarda RSLT kalınlığının azaldığı da bildirilmiştir (Zarei ve ark., 2017). Bu nedenle çoğu zaman kontrol edilmesinde güçlük yaşanan çeşitli karıştırıcı faktörlerin OKT değişiklikleri üzerindeki etkisini anlama yolunda kardeş çalışmalarının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde retina ölçümlerinin bir endofenotip adayı olma potansiyeli yönünden şizofreni hastalarının sağlıklı yakınlarını inceleyen tek çalışma bulunmaktadır. Kurtulmuş ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada; şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabaları (ebeveyn, çocuk veya kardeş) ile sağlıklı kontrol arasında RSLT ve maküler kalınlık farkı gözlenmemiş olup, İPT ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (Kurtulmus ve ark., 2020). İPT, retinanın sinaptik katmanıdır ve ganglion hücre dendritlerinden ve sinaptik bağlantılardan oluşur. Bu nedenle İPT, iç sinaptik katman olarak da adlandırılır. İPT'nin histolojik yapısı göz önüne alındığında, bu bulguların şizofreninin anormal sinaptik / dendritik organizasyonunu

yansıtabileceği, sinaptik budamayı gösterebileceğini düşünmekteyiz. Ancak Kurtulmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bilindiği gibi yaşlanma retina tabakası kalınlıklarında azalma ile ilişkilidir (Ooto ve ark., 2015). Ayrıca hepsi birinci derece akraba olarak kabul edilse bile, hastalarla paylaşılan genetik yük düzeyi ve şizofreni geliştirme riski açısından farklılık gösterebileceği bilinmektedir (Gottesman ve ark., 1991; Kahn ve ark., 2015). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda sadece kardeşleri çalışmaya dahil ederek hem yaş değişkenini hem de genetik yük değişkenini kontrol etmeye çalıştık. Bizim çalışmamızda da GHT-İPT ortalama kalınlık ve minimum kalınlık ölçümlerinde 3 grup arasında sol göz için anlamlı fark bulunmuş olup bu fark hem H hem de HK grubunda SK grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde incelmiş olduğu görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak sağlıklı kardeşlerde de gösterilmiş olan bu bulguların şizofreninin anormal sinaptik / dendritik organizasyonu/sinaptik budamayı yansıtabileceği, dolayısıyla endofenotip adayı olabileceği yönünde kanıt sağlamaktadır.

KISITLILIKLAR

Son yıllarda şizofreni hasta grubunda retinal katmanları değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışmaların hiçbirinde bilişsel belirtiler ile OKT bulguları ilişkisi değerlendirilmemiştir. Ayrıca şizofreninin çekirdek belirtisi olduğu kabul edilen bilişsel belirtiler değerlendirildiğinde OKT bulguları ile sosyal biliş arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamız şizofreni hastalarında ve sağlıklı kardeşlerinde retinal değişiklikler ile nörobiliş ve sosyal biliş arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Literatürde retina ölçümlerinin bir endofenotip adayı olma potansiyeli yönünden şizofreni hastalarının sağlıklı yakınlarını inceleyen tek çalışma bulunmaktadır. Kurtulmuş ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada örneklem kümesi şizofreni hastalarının etkilenmemiş akrabaları (ebeveyn, çocuk veya kardeş) ile sağlıklı kontrol grubu olarak seçilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda sadece kardeşleri çalışmaya dahil ederek hem yaş değişkenini hem de genetik yük değişkenini kontrol etmeye çalıştık. Bu nedenle de çalışmamızın literatüre değerli bir katkı sağlayacağını umuyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Bu durum neden sonuç ilişkisini kurmamızı zorlaştırmaktadır. Hastalığın progresyonu açısından daha net bilgiler sağlayabilecek olan, hastalığın erken aşamalarında başlayıp düzenli OKT çekimlerinin yapıldığı uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın başka kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Birincisi, örneklem büyüklüklerinin (grup başına 28) nispeten küçük olması nedeniyle bazı testlerin muhtemelen yeterince güçlü olmamasıdır. Öte yandan, üç grup için örneklem büyüklüklerimiz benzer olup, gruplar arası farklılıkların bildirildiği diğer birkaç çalışmanınkinden daha büyüktür. Bu nedenle, en azından çoğu durumda etki gücü için yeterli kabul edilebileceğini düşünmekteyiz.

Diğer bir kısıtlılık, hastanemizde kullanılan OKT ile tek katmanlı bir

ganglion hücre tabaksı (GHT) veya iç pleksiform tabaka (IPT) ölçülebilmesi mümkün olmamıştır; daha ziyade kümülatif bir gangliyon hücre kompleksi (GHT-İPT) ölçülebilmiştir. Gangliyon hücre kompleksinin ayrı ayrı ölçülmesi, daha ileri çalışmalar için daha iyi bir yöntem olabilir (Schönfeldt-Lecuona ve ark., 2020). Ayrıca OKT cihazlarının uzaysal çözünürlüğündeki iyileşme ile birlikte kohort çalışmaları şizofreni hastalarının retinalarındaki patolojik değişiklikleri araştırmak için daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise kronik şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımının araştırılan parametreler üzerine etkisini dışlamanın mümkün olmamasıdır. Hastaların tedavi özelliklerine bakıldığında (Tablo-2) hepsinin (%100) kombine tipik veya atipik antipsikotik tedavisi altında olduğu görülmektedir. Antipsikotik ilaçlar adı altında toplanan ilaçların farklı reseptör düzeyinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu ilaç gruplarının retinal değişiklikler üzerine etkisi bilinmemektedir. Literatürde antipsikotik ilaçların retinal katmanlara etkisini inceleyen herhangi bir çalışma olmaması, tedavi bakımından böylesine çeşitlilik gösteren bir grupta sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Ayrıca OKT verilerinin bir başka nörogörüntüleme yöntemi ve inflamatuar belirteçlerle desteklenmemiş olması da bulguların değerlendirilmesinde bir diğer kısıtlılığa neden olmaktadır.

Diğer bir sınırlılık ise, bu çalışmada sadece birkaç retina tabakasının araştırılmış olmasıdır. Çalışmamız şizofreni hastalarında, hastalıktan etkilenmemiş kardeşlerde retina tabakası değişiklikleri ve biliş ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmanın keşif niteliği göz önüne alındığında yalnızca önceki OKT çalışmalarının en yaygın odak noktası olan belirli retina katmanlarına odaklanma tercih edilmiştir. Hem şizofreni hastalarında hem de etkilenmemiş akrabalarında retinanın daha derin katmanlarını araştıran daha ileri çalışmalar, şüphesiz literatüre katkı sağlayacaktır.

Son olarak, sigara kullanımı şizofrenide çok yaygındır. Yokoyama ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, sigara

kullanımı ve MRI' da prefrontal hacim azalması ile şiddetli semptomlar arasında bir ilişki bulunmasına rağmen, pozitif semptomlar üzerinde prokognitif bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (Yokoyama ve ark., 2018). Buna dayanarak sigara kullanımının, retina incelmesi ve şizofreni arasındaki ilişkinin etkisini karıştırabileceğini veya değiştirebileceğini düşünmekteyiz.

ÖNERİLER

Sonuç olarak, bulgularımız gangliyon hücre kompleksi incelmesinin şizofrenide karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak potansiyel bir endofenotip adayı olabileceğini düşündürmektedir. Cup hacim ölçümlerinin şizofreni etyolojisindeki yerinin aydınlatılması için ise ilaçlara bağlı metabolik hastalıklardan etkilenebilmesi nedeni ile ilk atak şizofreni hasta çalışmalarına ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca gangliyon hücre kompleksi ve cup hacim ölçümleri ile hem nörobiliş hem de sosyal biliş testleri arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde gangliyon hücre kompleksinin sosyal bilişi öngörmediği de saptanmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız değerlendirildiğinde, bilişsel belirtilerin kortikal hacim kalınlıkları ile paralellik göstermediği bilgisine dayandırılarak retinal değişikliklerin bilişsel işlevlerin etiyolojisini anlamada ve prognozunu öngörmede kullanılabilmesi için henüz yeterince kanıt olmadığını söyleyebiliriz. Bu bulguların daha büyük kohortlarla tekrarlanması gereklidir.

Genel olarak, şizofrenide OKT çalışmaları tutarlı bir şekilde yapısal retina patolojisinin kanıtlarını göstermekle beraber, bulgular genellikle metadolojik farklılıklar nedeniyle tutarsızdır. Bu noktada tüm bu değişkenlerin ne olduğu ve katkılarının neler olduğu araştırılmaya değer konular olarak karşımıza çıkmaktadır (örneğin, farklı OKT cihazları, marihuana kullanımı, ilaç geçmişi, diyabet varlığı vb.).

OKT halihazırda çeşitli tıp disiplinlerinde sıkça kullanılmasına rağmen, psikiyatri alanında kullanımı yaygın değildir. Mevcut veriler şizofreni gibi

muhtemelen nörogelişimsel bir bileşeni olan psikiyatrik bozukluklarda, OKT kullanımını, gelecekteki çalışmalarla birlikte yararlı bir tanı aracı olarak kullanılmasını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak retinal yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi, şizofreninin bazı nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerinin aydınlatılması için önemli bir açılım sağlayabilir. Hastalıkla ilgili endofenotip adaylarının araştırılması, genetik keşif için bir rehber görevi görebilir ve altta yatan patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Klinik ortamlarda, iyi bilinen endofenotipler risk altındaki bireyleri belirlemek ve erken müdahaleyi kolaylaştırmak için de kullanılabilir. Bu nedenle; gelecekteki çalışmalar beyin MRG ile kortikal kalınlık ölçümleri ile desteklenmeli, retinal değişiklikler ile bilişsel belirtiler gibi diğer endofenotip adayları arasındaki ilişkiyi araştırmalıdır.

ÖZET

Akın F., Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kardeşlerinde Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı ve Makula Kalınlığının Karşılaştırılması ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri, Uzmanlık Tezi, Manisa 2021

Amaç: Geçmiş yıllarda çok sayıda çalışma hem şizofreni hastalarında hem de sağlıklı kardeşlerinde çeşitli yapısal değişiklikler, erken duyusal anormallikler ve bilişsel eksikler göstermiştir. Optik koherens tomografi (OKT), retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini elde etmek için kullanılan nispeten yeni, invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, şizofreni hastalarında, merkezi sinir sisteminin dolaylı bir göstergesi kabul edilen retina tabakalarının inceldiğini bildirmektedir ancak bilişsel işlevler ile ilişkisi henüz yeterince araştırılmamış bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilişsel işlevler ile ilişkisini araştırmak ve potansiyel bir endofenotip adayı olarak hastalarda görülenlere paralel olarak sağlıklı kardeşlerinde de retina tabakası değişikliklerinin gözlenip gözlenmeyeceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne bağlı olarak poliklinikte izlenen DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olan ve çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan 28 adet remisyonda şizofreni hastası ve yaşam boyu herhangi bir kronik psikiyatrik, nörolojik veya organik hastalık tanısı konmamış 28 sağlıklı kardeş ve 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllülere Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz sürme Testi, Gözler Testi, Yüzde Dışa Vuran Duyguların Ayırt Edilmesi Testi, İma Testi uygulanmış, OKT çekimleri yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS Statistics 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda; kontrol grubunun bilişsel kapasitesinin hastalardan anlamlı derecede iyi olduğu, sağlıklı kardeş grubunun bilişsel kapasitesinin ise şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu

arasında yer aldığı görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda makular hacim, makular kalınlık ve retina sinir lifi tabakası kalınlıklarında bir fark saptanmamıştır. Bunula birlikte cup hacim ölçümlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre her iki göz içinde istatistiksel olarak bir artış bulunmuştur. GHT-İPT kompleksi sol göz ortalama kalınlık hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olmakla birlikte benzer fark hasta kardeşi ve kontrol grubu arasında da saptanmıştır. Ancak hasta grubunda ve sağlıklı kardeş grubunda retina katmanları ile hem nörobilişsel hem de sosyal biliş testleri ile zayıf bir korelasyon bulunmuştur. Retina katmanlarının sosyal bilişi öngörmediği yapılan regresyon analizi sonucunda saptanmıştır.

Sonuç: Bulgularımız, GHT-İPT incelmesinin genetik ve erken teşhis çalışmaları için yararlı bir endofenotip olarak umut verici olabileceğini, kullanılan antipsikotik ilaçlar ve metabolik değişkenler gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenebilme olasılığı nedeni ile cup hacim ölçümlerinin ise tanı ve takipte kullanımı için henüz yeterli kanıt bulunmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle şizofreni hastalarında yapısal retinal değişikliklerin bilişsel belirtilerin veya işlevselliğin prognozundan ziyade; yüksek riskli grupların belirlenmesinde önemli bir yeri olabileceği araştırılmaya devam edilmelidir. Bu alanın değerlendirilmesi, şizofreninin nörogelişimsel hipotezinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Optik Koherens Tomografi, Retina, Sosyal Biliş, Nörobiliş, Endofenotip

ABSTRACT

Akın F., Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Macular Thickness in Schizophrenia Patients and Their Healthy Siblings and Its Effect on Cognitive Functions. Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Manisa 2021

Objectives: A large number of studies showed various structural changes, early visual deficits, and cognitive deficits both in schizophrenia patients and their healthy siblings over the past years. Optical coherence tomography (OCT) is a relatively new, non-invasive imaging method used to obtain high-resolution cross-sectional images of the retina. A growing body of evidence reports thinning of retinal layers in patients with schizophrenia which is considered as a proxy for CNS alterations. Numerous studies conducted in recent years report that retinal layers, which are considered an indirect indicator of the central nervous system, are thinning in patients with schizophrenia, but its relationship with cognitive functions has not yet been investigated sufficiently. It was aimed to investigate its relationship with cognitive functions and to show whether retinal layer changes can be observed in healthy siblings in parallel with those seen in patients as a potential endophenotype candidate.

Method: 28 patients with schizophrenia in remission who met the inclusion and exclusion criteria and who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria followed in the outpatient clinic of the Psychotic Disorders Unit of Celal Bayar University Hospital Psychiatry Department. 28 healthy siblings who were not diagnosed with organic disease and 28 healthy controls were included in the study. Stroop test, Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Eyes Test, Percentage Discrimination of Emotions Test, Implication test were applied to the volunteers and OCT scans were performed. Statistical analyzes were performed using SPSS Statistics 22.0 program.

Results: As a result of the analysis made; It was observed that the cognitive capacity of the control group was significantly better than the patients, and the cognitive capacity of the healthy sibling group was among the schizophrenia patients and the healthy control group. There was no difference in thicknesses of MK, MV, RNFL in the comparisons between groups. However, there was a statistically significant increase in cup volume measurements in both eyes in the patient group compared to the controls group. Although the GHT-IPT complex in the left eye mean thickness decreased in the patient group compared to the control group, a similar difference was found between the healthy sibling group and control groups. However, a weak correlation was found between the retinal layers in the patient group and the healthy sibling group with both neurocognitive and social cognition tests. Also, it was determined as a result of regression analysis that retinal layers do not predict social cognition.

Conclusion: Our findings suggest that GHT-IPT thinning may be promising as a useful endophenotype for genetic and early diagnosis studies, and because of the possibility of being affected by confounding factors such as antipsychotic drugs and metabolic variables, there is not enough evidence yet for the use of cup volume measurements in diagnosis and follow-up. Therefore, structural retinal changes in schizophrenia patients are more important than prognosis of cognitive symptoms or functionality; It should continue to be investigated that it can have an important place in identifying high risk groups. Evaluation of this area may contribute to elucidating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Optical Coherence Tomography, Retina, Social Cognition, Neuro-cognition, Endophenotype.

KAYNAKLAR

Abravanel E., Sigafoos A. D.1984 Exploring the presence of imitation during early infancy. Child Dev. 55, 381–392.

Acharya, N. K., Qi, X., Goldwaser, E. L., Godsey, G. A., Wu, H., Kosciuk, M. C., … Nagele, R. G. (2017). Retinal pathology is associated with increased blood–retina barrier permeability in a diabetic and hypercholesterolaemic pig model: Beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor Darapladib. Diabetes and Vascular Disease Research, 14(3), 200–213.

Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı' ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.

Ascaso, F.J., Laura, C., Quintanilla, M.Á., Gutiérrez Galve, L., 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. Eur. J. Psychiat. 24 (4), 227–235.

Ascaso, FJ, Rodriguez-Jimenez, R, Cabezon, L, Lopez-Anton, R, Santabarbara, J, De La Camara, C et al. (2015) Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: influence of recent illness episodes. Psychiatry Research 229, 230–236.

Aydın O.; Balıkçı K., Şizofrenide Endofenotipler. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. 2. baskı: Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 379-90.

Bagney, A., Dompablo, M., Santabárbara, J., Moreno-Ortega, M., Lobo, A., Jimenez-Arriero, M.-A., … Rodriguez-Jimenez, R. (2015). Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? Psychiatry Research, *230(2), 377–382.*

Balıkçı K.; Aydın O., Şizofrenide Sosyal Biliş ve Metabiliş. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. 2. baskı: Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 321-48.

Balikci, K., Aydin O., Taş C., Danacı A.E. (2018). The Effect of Theory of Mind Capacities of Mothers of Patients with Schizophrenia on the Severity of The Diseases.Turk Psikiyatri Dergisi: Turkish Journal of Psychiatry; Ankara Vol. 29, Iss. 2: 87-91.

Becker, T.M., Kerns, J.G., MacDonald Iii, A.W., Carter, C.S., 2008. Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a stroop task. Neuropsychopharmacology 33, 2619.

Berisha, F., et al., Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. Investigative ophthalmology & visual science, 2007. 48(5): p. 2285-2289.

Binbay T., Alptekin K., Elbi H. ve ark. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. Türk Psikiyatri Dergisi 2012;23

Bora, E., Eryavuz, A. (2006). Social funcitioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. Psychiatry Research, 145(2-3), 95-103.

Bora E., Gökçen S., Kayahan B ve ark. Deficits of Social-Cognitive and Social-Perceptual Aspects of Theory of Mind in Remitted Patients With Schizophrenia Effect of Residual Symptoms. J Nerv Ment Dis 2008; 196(2): 95-9.

Bora E, Pantelis C (2013) Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Res, 144: 31-36.

Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. Schizophr Res [Internet]. 2013;144(1–3):31–6.

Bora, E. (2017). A comparative meta-analysis of neurocognition in firstdegree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. European Psychiatry, 45, 121–128.

Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, 130(1), 1–15.

Bora, E., Yucel, M. & Pantelis, C. 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. Schizophr. Res. 109, 1–9.

Braff DL, Heaton R, Kuch J ve ark. (1991) The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. Arch Gen Psychiatry, 48: 891-898.

Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Ramoz, N., and Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. Neuropsychologia 49, 203–208.

Brüne M ve Brüne-Cohrs U (2006) Theory of Mind—Evolution, Ontogeny, Brain Mechanisms and Psychopathology. Neurosci Biobehav Rev 30(4): 437-455.

Cabezon L, Ascaso F, Ramiro P, et al. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. Acta Ophthalmologica 2012 90: 1755.

Carrington, S. J. & Bailey, A. J. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. Hum. Brain Mapp. 30, 2313–2335 (2009).

Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, et al. 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.

Chu, A. O. K.,Chang, W. C.,Chan, S. K. W.,Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., &Chen, E. Y. H. (2019). Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, thein unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. Psychological Medicine,

49(11), 1929–1936.

Chu, EM, Kolappan, M, Barnes, TR, Joyce, EM and Ron, MA (2012) A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. Psychiatry Research 203, 89–94.

Collamati, A., Martone, A. M., Poscia, A., Brandi, V., Celi, M., Marzetti, E., … Landi, F. (2015). Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. Aging Clinical and Experimental Research, 28(1), 25–35.

Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The ambiguous intentions hostility questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social- cognitive biases in paranoia. Cogn Neuropsychiatry 2007; 12:128-143.

Demiralp T, Uçok A, Devrim M ve ark (2002) N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. Psychiatry Res, 111:167-79.

Devrim-Uçok M, Keskin-Ergen HY, Üçok A (2006) Novelty P3 and P3b in First -Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 30:1426-34.

Eack, S. M., Wojtalik, J. A., Newhill, C. E., Keshavan, M. S. & Phillips, M. L. Prefrontal cortical dysfunction during visual perspective-taking in schizophrenia. Schizophr. Res. 150, 491–497 (2013).

Elbir, M., Topbaş, Ö., Bayad, S. (2019). DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinil Görüşmenin Klinisyen Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çaloşması. Türk Psikiyatri Dergisi, 30(1), 52-56.

Élie, D., Poirier, M., Chianetta, J., Durand, M., Grégoire, C., & Grignon, S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Psychopharmacology, 24(7), 1037–1044.

Erol A. Şizofrenide Belirti Örüntüsü, Klinik ve Seyir. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. 2. baskı: Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 21-22.

Erol et al. (2009) ‘‘Yüzde dışavuran duyguların tanınması ve ayırt edilmesi testlerinin Türk toplumunda güvenilirlik ve geçerlilik çalışması.’’ Anadolu Psikiyatri Derg, 10(2): 116-123.

Evansen S, Wisloff T et al. (2016) Prevalence, Employment Rate and Cost of Schizophrenia in a High İncome Welfare Society: A Population Based Study using Comprehensive and Welfare Registers. Schizophr Bull, 42:476-83.

Fakra E, Belzeaux R, Azorin J-M, Adida M (2015) Negative symptoms, emotion and cognition in schizophrenia. L’Encéphale 41: 6S18-21.

Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35(3), 573–588.

Frohman, E.M., et al., Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 2008. 4(12): p. 664.

Giakoumaki S. G., Roussos, P., Pallis, E. G., & Bitsios, P. (2011). Sustained Attention and Working Memory Deficits Follow a Familial Pattern in Schizophrenia. Archives of Clinical Neuropsychology, 26(7), 687–695.

Gottesman, I.I., 1991. Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness. Freeman, New York, NY.-- Kahn, R., Sommer, I., Murray, R., et al., 2015. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers 1, 15067.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the “right stuff? Schizophr. Bull. 2000;26:119–136.

Green, M.F., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Hellemann, G.S., Horan, et al., 2012. Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. Schizophr. Bull. 38, 854–864.

Guimond S, Chakravarty MM. 2016 Verbal memory impairments in schizophrenia associated with cortical thinning.NeuroImage: Clinical 11, 20-29.

Haenschel, C., Bittner, R. A., Haertling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., Singer, W., & Linden, D. E. J. (2007). Contribution of Impaired Early-Stage Visual Processing to Working Memory Dysfunction in Adolescents With Schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 64(11), 1229.

Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Erratum: Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. Molecular Psychiatry, 10(8), 804–804.

Harvey PD, Reichenberg A, Bowie CR, Patterson TL, Heaton RK. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay. Biol Psychiatry. 2010;67(10):933–939.

Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2005). Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? Schizophrenia Bulletin, 32(2), 250–258.

Haxby, J. V., Hoffman, E. A. & Gobbini, M. I. Human neural systems for face recognition and social communication. Biol. Psychiatry 51, 59–67 (2002).

Heaton RK, C.G., Talley JL ve ark. , Wisconsin card sorting test. Psychological Assessment Resources., 1993.

Ho KKY, Lui SSY, Hung KSY, Wang Y, Li Z, Cheung EFC, et al. Theory of mind impairments in patients with first-episode schizophrenia and their unaffected siblings. Schizophr Res [Internet]. 2015;166(1–3):1–8.9.

Ho, B.-C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R., Magnotta, V., 2011. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 68, 128–137.

Jessen, K., Mandl, R. C. W., Fagerlund, B., Bojesen, K. B., Raghava, J. M., Obaid, H. G., … Ebdrup, B. H. (2018). Patterns of cortical

structures and cognition in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia: A partial least squares correlation analysis. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging.

Johnston, P. J., Stojanov, W., Devir, H., & Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. European Journal of Neuroscience, 22(5), 1221–1232.

Keane, B. P., Cruz, L. N., Paterno, D., & Silverstein, S. M. (2018). Self-Reported Visual Perceptual Abnormalities Are Strongly Associated with Core Clinical Features in Psychotic Disorders. Frontiers in Psychiatry, 9.

Kirbas, S., Turkyilmaz, K., Tufekci, A., & Durmus, M. (2013). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease. Journal of Neuro-Ophthalmology, 33(1), 62–65.

Komlósi, S., Csukly, G. (2010). Facial emotion recognition in schizophrenia: an electrophysiological review. Psychiatr Hung, 25(1):9-18.

Kontis, D., Theochari, E., Kleisas, S., Kalogerakou, S., Andreopoulou, A., Psaras, R., … Tsaltas, E. (2010). Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 34(7), 1333–1341.

Kostakoğlu AE, B.S., Tiryaki A, Göğüş A., “Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği.”. Türk Psikoloji Dergisi, 1999. 14: p. 23-32.

Kuperberg, G., and Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. Curr. Opin. Neurobiol. 10, 205–210.

Kurtulmus, A., Elbay, A., Parlakkaya, F. B., Kilicarslan, T., Ozdemir, M. H., & Kirpinar, I. (2020). An investigation of retinal layer thicknesses in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. Schizophrenia Research.

Kültür S, Mete L. Şizofreni. İçinde: Güleç C, Köroğlu E editörler. Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1, Ankara:Hekimler Yayın Birliği,341-342.

Lee, WW, Tajunisah, I, Sharmilla, K, et al. 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.

Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: Clinical and Functional Outcomes in Schizophrenia. The Canadian Journal of Psychiatry, 59(1), 5–12.

Li, H., Chan, R. C., McAlonan, G. M. & Gong, Q. Y. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. Schizophr. Bull. 36, 1029–1039 (2010).

Lincoln T. M., Mehl S., Kesting M. L., Rief W. (2011). Negative symptoms and social cognition: identifying targets for psychological interventions. Schizophr. Bull. 37, 23–3210.

Lizano, P., Bannai, D., Lutz, O., Kim, L.A., Miller, J., Keshavan, M., 2019. A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. Schizophr. Bul.

Martin, J.A. andD.L. Penn, Attributional style in schizophrenia: an investigation in outpatients with and without persecutory delusions. Schizophrenia Bulletin, 2002. 28(1): p. 131-141.

McCleery, A. et al. Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. Biol. Psychiatry 77, 116–126 (2015).

Meijer J, Simons CJP, Quee PJ, Verweij K, Kahn RS, Cahn W, et al. Cognitive alterations in patients with non-affective psychotic disorder and their unaffected siblings and parents. Acta Psychiatr Scand. 2012 Jan;125(1):66–76.

Melo GB, Libera RD, Barbosa AS, Pereira LM, Doi LM, Melo LA Jr. Comparison of optic disc and retinal nevre fibre layer thickness in nonglaucomatous and glaucomatous patients with high myopia. Am J Ophthalmol 2006.142:858–60.

Méndez-Gómez, J.L., et al., Peripapillary retinal nerve Fiber layer Thickness and the evolution of cognitive Performance in an elderly Population. Frontiers in neurology, 2017.8.

Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ ve ark (2009) Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neropsychology, 23 (3): 319-336.

Montag C, Neuhaus K, Lehmann A, Krüger K, Dziobek I, Heekeren HR, et al. Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2012 Apr;262(3):217–226.

Mosiołek, A., Gierus, J., Koweszko, T., & Szulc, A. (2016). Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: a case–control study. BMC Psychiatry, 16(1).

Mwanza, J.-C., Oakley, J.D., Budenz, D.L., Chang, R.T., O'Rese, J.K., Feuer, W.J., 2011. Macular ganglion cell–inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain–optical coherence tomography in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52, 8323–8329.

Narayanaswamy, J. C., Venkatasubramanian, G., & Gangadhar, B. N. (2012). Neuroimaging studies in schizophrenia: An overview of research from Asia. International Review of Psychiatry, 24(5), 405–416.

Ocakoğlu Ö: Optik Sinir Başı Muayene Yöntemleri. In Turaçlı ME, Önol M, Yalvaç IS (eds) : Glokom. Ankara SFN Yay 2003:25-34.

Ong, Y.-T., et al., Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. Neuroscience letters, 2015. 584: p. 12-16.

Ooto, S., Hangai, M., Yoshimura, N., 2015. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. Curr. Eye Res. 40 (2), 213–225.

Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 14 Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2016;189-24.

Pan, J, Zhou, Y, Xiang, Y, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. Psychiatry Res 2018; 270: 786–791.

Paquet, C., et al., Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neuroscience letters, 2007. 420(2): p. 97-99.

Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic ner ve head measurements using stratusoct. Invest Ophthal mol Vis Sci 2004;45:1s716-1724.

Penn, D.L., L.J. Sanna, and D.L. Roberts, Social cognition in schizophrenia: an overview. Schizophrenia bulletin, 2008. 34(3): p. 408-411.

Pinkham, A.E., et al., Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry, 2003. 160(5): p. 815-24.

Polat I.; Gönül A.S. Şizofrenide Nörogörüntüleme. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. 2. baskı: Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 292-97.

Sabatinelli, D. et al. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. Neuroimage 54, 2524–2533 (2011).

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri: Davranış Bilimleri ve Klinik Psikiyatri çev: Ali Bozkurt. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2016.

Samani, NN, Proudlock, FA, Siram, V, et al. Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia. Schizophr Bull 2018; 44: 876–885.

Savla, G.N., Vella, L., Armstrong, C.C., Penn, D.L., Twamley, E.W., 2013. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. Schizophr. Bull. 39, 979–992.

Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R. W., … Pinkhardt, E. H. (2019). Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophrenia Research.

Sergi MJ, Green MF. Social perception and early visual processing

in schizophrenia. Schizophr Res 2006; 59:233–241.

Shi Z, Wu Y, Wang M, et al. Greater attenuation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2014; 40:277–283.

Siger, M., Dzięgielewski, K., Jasek, L., Bieniek, M., Nicpan, A., Nawrocki, J., & Selmaj, K. (2008). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Journal of Neurology, 255(10), 1555–1560.

Silverstein, S.M., Paterno, D., Cherneski, L., Green, S., 2018. Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. Psychol. Med. 48, 2023–2033.

Snitz, B. E.,MacDonald, A. I., &Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A metaanalytic review of putative endophenotypes. Schizophrenia Bulletin, 32 (1), 179–194.

Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J. & van Engeland, H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. Br. J. Psychiatry 191, 5–13 (2007).

Tas, C., Brown, E., Cubukcuoglu, Z., Aydemir, O., Danaci, A. E., & Brüne, M. (2013). Towards an integrative approach to understanding quality of life in schizophrenia: the role of neurocognition, social cognition, and psychopathology. Comprehensive Psychiatry, 54(3), 262–268.

Tas, C., Danaci, A. E., Cubukcuoglu, Z., & Brüne, M. (2012). Impact of family involvement on social cognition training in clinically stable outpatients with schizophrenia — A randomized pilot study. Psychiatry Research, 195(1-2), 32–38.

Thermenos, H.W., Keshavan, M.S., Juelich, R.J., Molokotos, E., Whitfield-Gabrieli, S., Brent, B.K., Makris, N., Seidman, L.J., 2013. A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics 162b (7), 604–635.

Thompson A.K. The effect of peripheral visual motion on focal contrast sensitivity in positive- and negative-symptom schizophrenia Neuropsychologia, 41 (2003), pp.968-980.

Tikka, D. L., Singh, A. R., & Tikka, S. K. (2019). Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial- “at-risk” for psychosis. Schizophrenia Research.

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

Trick GL, Beyond visual acuity: new and complementary tests of visual function Neurol Clin, 21 (2003), pp. 363-386.

Urbach M., Brunet-Gouet E., Bazin N. ve ark. Correlations of theory of mind deficits with clinical patterns and quality of life in schizophrenia. Front Psychiatry 2013; 4: 30.

Üçok D. M., Şizofrenide Olaya İlişkin Potansiyeller. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. 2. baskı: Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 280-92.

Van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., … Haukvik, U. K. (2015). Erratum: Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Molecular Psychiatry, 21(4), 585–585.

Vita A, De Peri L, Deste G, et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. Transl Psychiatry 2012; 2: e190.

Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, Maqno E, Garavan H, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in schizophrenia and their relationship to disease state. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258,305-316.

Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M. Gözlerden Zihin Okuma Testi’ nin

Türkçe güvenirlik çalışması. Türk Psikiyatr Derg. 2011;22(3):177-186.

Yıldız M. Şizofrenide Toplumsal Beceri Eğitimi. İçinde Danacı AE, Böke Ö, Erol A editörler. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitabı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018; 535-547.

Yildirim, E. and K. Alptekin, Sizofrenide Öne Çikan Yeni Bir Boyut: Sosyal Bilis. Dusunen Adam, 2012. 25(4): p. 368.

Yilmaz, U, Kucuk, E, Ulgen, A, Ozkose, A, Demircan, S, Ulusoy, DM et al. (2016) Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. European Journal of Ophthalmology 26, 375–378.

Yokoyama N. Sasaki H. Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia (2018)Schizophr Bull Apr 6;44(3):535-541.

Zarei, R., Anvari, P., Eslami, Y., Fakhraie, G., Mohammadi, M., Jamali, A., … Moghimi, S. (2017). Retinal nerve fibre layer thickness is reduced in metabolic syndrome. Diabetic Medicine, 34(8), 1061–1066.

EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI : Şizofreni hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde retina ve optik sinir (görme siniri) ölçümlerini yapmak; bu ölçümlerin dikkat, bellek gibi bilişsel işlevler üzerine etkisini ölçmek ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırmak.

1. Bir **araştırma** çalışmasına katılmanız istenmektedir.

2. Araştırmanın konusu şizofreni hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde görme siniri ölçümlerinin benzer olup olmadığının açığa çıkarılması ve hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler ile karılaştırılmasıdır. Yapılması planlanan **araştırmanın amacı**, şizofreni hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde görme siniri ölçümlerinin; hastalığı erken aşamada tanıyabilmek için fayda sağlayıp sağlamadığını incelemektir.
3. Araştırmada herhangi bir tedavi **uygulanmayacak** olup, mevcut tedavilerde herhangi bir değişiklik **yapılmayacaktır**.

4. Bu araştırma sırasında size öncelikle ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme amacı ile yaklaşık 30 dakikalık bir görüşme yapılacaktır. Görüşmenin ardından Göz Anabilim Dalı Retina Birimi' ne yönlendirilecek ve 5 dk süren 2 ölçüm yapılacaktır. Daha sonra zihinsel becerinizi değerlendiren, yaklaşık 30 dk süren, bilgisayar programları ve yazılı materyallerden oluşan özel gereçler uygulanacaktır.
5. Araştırmaya katılıp katılmama kararı **tamamen size aittir**. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer araştırmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz da ayrıca bilgilendirilecektir.

6. Bu araştırma sırasında, eğer var ise kullandığınız ilaçlarda bir değişiklik **olmayacaktır.** Bu araştırma size ya da bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir mali yük **getirmeyecektir**. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz, araştırmadan çıkmaya karar vermeniz ya da araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılmanız, size uygulanan tedavileri **değiştirmeyecektir.** Bu araştırmaya katılmakla birlikte gelecekte şizofreni hastalarının sorunlarının çözümü için ayrıntılı bilgi edinilmesine ve tedavi uygulamalarında olumlu yönde atılacak adımlara ve kaydedilecek gelişmelere ışık tutmamıza yardımcı olacaksınız.

7. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz halinde tarafınıza ulaşım,yemek vb. yardım amacıyla herhangi bir **ödeme yapılmayacaktır**.

8. Araştırmaya katılmanız **tamamen** sizin isteğinize bağlıdır. İstediğiniz zaman herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz **kalmaksızın**, hiçbir hakkınızı **kaybetmeksizin** araştırmaya katılmayı reddedebilir ya da araştırmadan çekilebilirsiniz.

9. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler,etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir ancak bu bilgiler **gizli tutulacaktır**. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü olarak siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime **izin vermiş olacaktır**.

10. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar **gizli tutulacak** ve kamuoyuna **açıklanmayacaktır.** Araştırma sonuçları yayımlansa bile gönüllünün kimliği **gizli kalacaktır**.

11. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında **bilgilendirilecektir.**

12. Gönüllü; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için **günün 24 saatinde** erişebileceği telefon numaraları aşağıdaki gibidir:

1. Funda AKIN: 0543 541 85 32 gul.fundaa@gmail.com

13. Araştırmadan kendi isteğiniz ile çekilebileceğiniz gibi, araştırmayı yürüten araştırmacılar tarafından da uygulanacak ölçekleri dolduracak yeterlilikte zihinsel becerilere sahip olmadığınız anlaşıldığında **çalışmadan çıkarılabileceksiniz**. Araştırmadan çıkarıldığınız zaman herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz **kalmayacak,** hiçbir hakkınızı **kaybetmeyeceksiniz.**

14. Araştırmaya katıldıktan sonra belirtilen süre içindeki testler tarafınıza uygulandıktan sonra başka herhangi bir işlemde yer **almayacaksınız**.

15. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı **90 kişi** olarak planlanmaktadır.

16. “Şizofreni hastaları ve sağlıklı kardeşlerinde retina ve optik sinir ölçümlerinin dikkat, bellek ve sosyal biliş gibi bilişsel işlevler üzerine etkisini ölçmek ve sağlıklı gönüllü ölçümleri ile karşılaştırmak” adlı araştırma kapsamında tarafıma yapılacak olan ölçümlerin

a) Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum……

☐

b) İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum……

☐

c) Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum……

17. Çalışmaya Katılma Onayı:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları **okudum**. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından **yapıldı**. Doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini **okudum ve anladım**. Araştırmaya **gönüllü** olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği **geçersiz kılmaz**. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın **kendi rızamla** katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Veli / Vasinin Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*

Adres ve Telefon:	

Tanık[1] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı[2] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

1: *Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi,* *2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi*

EK:2

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU- Hasta

1. Adı Soyadı: **Tarih:**

2.Cinsiyeti: (1) Erkek (2) Kadın **Yaşı:**

3.Medeni hali: 1) Bekar (2) Evli (3) Dul/ayrı yaşıyor

4.Eğitim Düzeyiniz: ……. Yıl

5. Meslek: (0) Çalışmıyor (1) Düzensiz işte çalışıyor (2) Düzenli işte çalışıyor

6. Yaşadığınız yer: (1) Köy (2) İlçe (3) Kent (4) Yurtdışı

7. Büyüdüğünüz yer: (1) Köy (2) İlçe (3) Kent (4) Yurtdışı

8. Birlikte yaşadığı kişiler: (1) Tek başına (2) Aile üyelerinden biriyle (3) Çekirdek

aile(anne, baba, çocuk) (4) Geniş aile (anne, baba, çocuk, aile büyükleri, kardeşler)

(5) Arkadaşı/partneri

9.Aylık eve giren toplam gelir:……..

10.Alışkanlıkları: (0)Yok (1)Sigara……adet/gün ……..yıl (2)Alkol: ……miktar/gün /…….yıl

11. Hastalığınızın başlama yaşı:……..

12. Hastalık süresi(klinik olarak anlamlı belirtilerin başladığı tarihten bugüne kadar yıl olarak geçen süre):

13. Tedavisiz geçen süre:

14.Şu anki psikiyatrik tedavi(ilaç etken madde ve dozu): ……

15.Düzenli psikofarmakolojik tedavi süresi:.....ay

16. Hastaneye yatış öyküsü: 1) Var 2) Yok

17. Hastaneye yatış sayısı: .....

18. Hastaneye son yatış tarihi:..

19. EKT uygulaması: 1) Evet 2) Hayır

Evet ise kaç seans/ dönem:

20. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

(0) Hayır (1) Evet (tanısı.....)

21. Psikiyatrik ilaçlar haricinde sürekli kullanmak zorunda olduğunuz ilaç var mı?

(0) Hayır (1) Evet (Adı:……..)

22. Beden kitle indeksi: …… (kg/m^2)

23. İntihar girişimi sayısı: ……kez (Daha önce olmadıysa 0 yazılabilir.)

24. Mevcut tedavisi: Atipik antipsikotik Tipik antipsikotik Antidepresan Depo tedavi Diğer

Son dönem tedavisi, ilaç doz ve kullanım süreleri:

Klorpromazin eş değer dozu:……

PANNS total skoru:

PANNS negatif:

PANNS pozitif:

PANNS genel:

EK:3

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU-Kontrol

1. Adı Soyadı: **Tarih:**

2.Cinsiyeti: (1) Erkek (2) Kadın **Yaşı:**

3.Medeni hali: 1) Bekar (2) Evli (3) Dul/ayrı yaşıyor

4.Eğitim Düzeyiniz: ……. Yıl

5. Meslek: (0) Çalışmıyor (1) Düzensiz işte çalışıyor (2) Düzenli işte çalışıyor

6. Yaşadığınız yer: (1) Köy (2) İlçe (3) Kent (4) Yurtdışı

7. Büyüdüğünüz yer: (1) Köy (2) İlçe (3) Kent (4) Yurtdışı

8. Birlikte yaşadığı kişiler: (1) Tek başına (2) Aile üyelerinden biriyle (3) Çekirdek

aile(anne, baba, çocuk) (4) Geniş aile (anne, baba, çocuk, aile büyükleri, kardeşler)

(5) Arkadaşı/partneri

9.Aylık eve giren toplam gelir:……..

10.Alışkanlıkları: (0)Yok (1)Sigara…….adet/gün ……..yıl (2)Alkol: ……miktar/gün /…….yıl

11. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

(0) Hayır (1) Evet (tanısı.....)

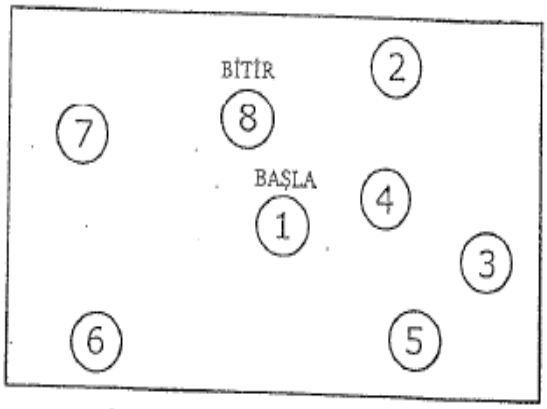
12. Beden kitle indeksi: …… (kg/m^2)

EK:4

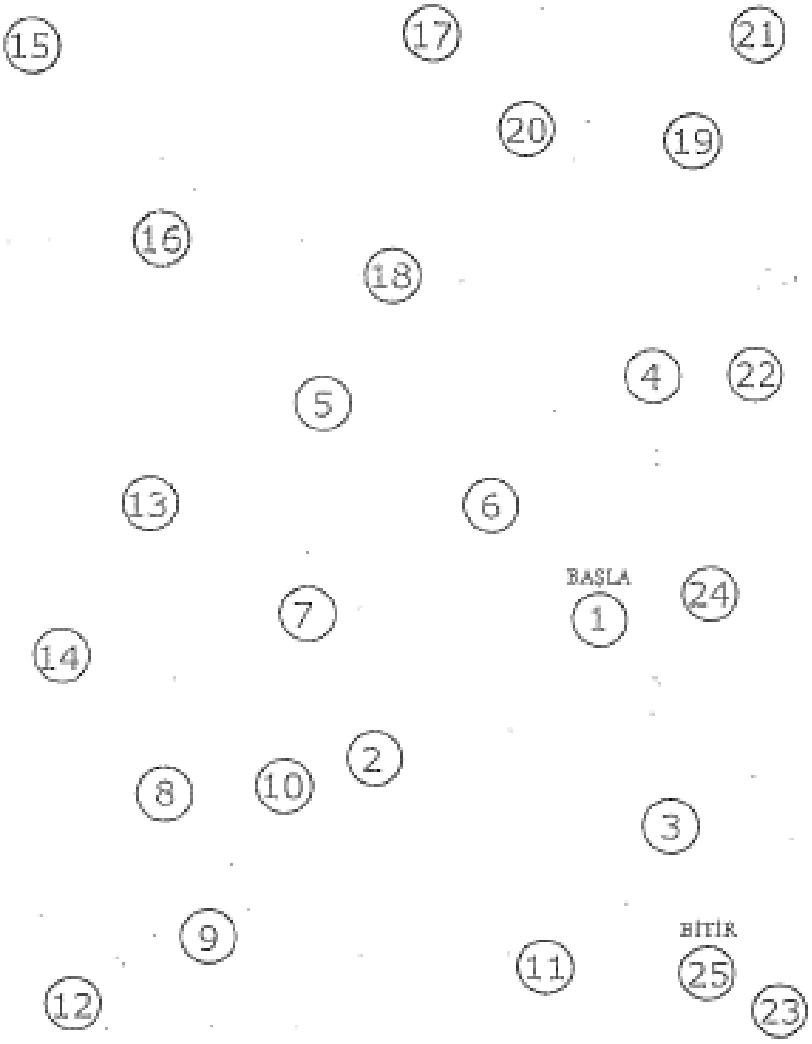
İZ SÜRME TESTİ

A FORMU

ALIŞTIRMA



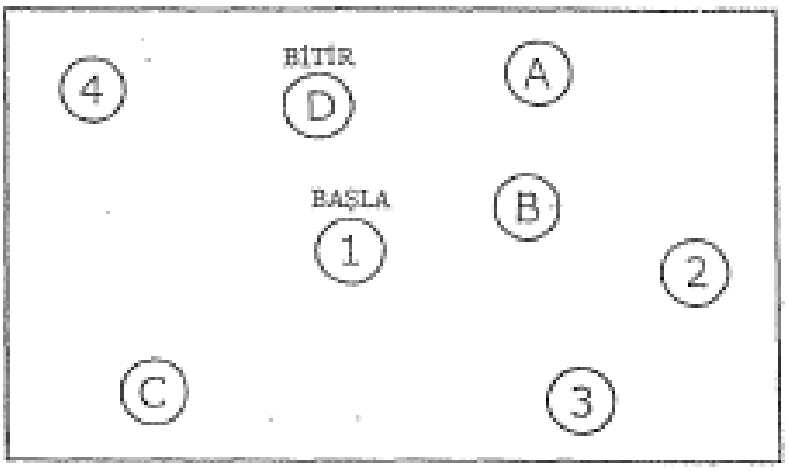
SÜRE:..... sn.


15
17
21
20
19
16
18
4
22
5
13
6
BAŞLA
1
24
7
14
2
8
10
3
9
BİTİR
25
11
12
23

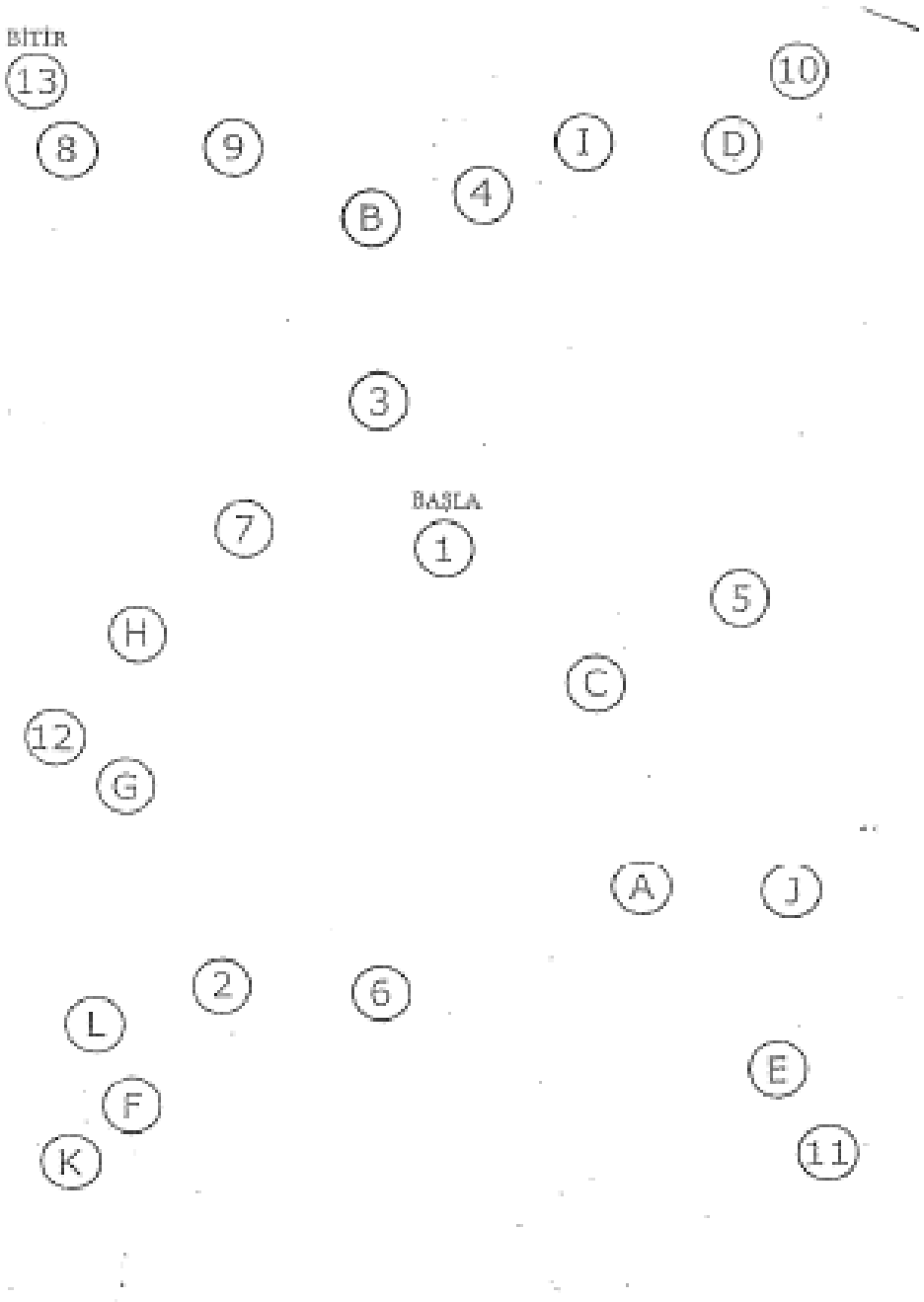
İZ SÜRME TESTİ

B FORMU

ALIŞTIRMA



SÜRE:..... sn.


BİTİR
13
10
8
9
I
D
4
B
3
BAŞLA
7
1
5
H
C
12
G
A
J
2
6
L
E
F
11
K

EK:5

STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

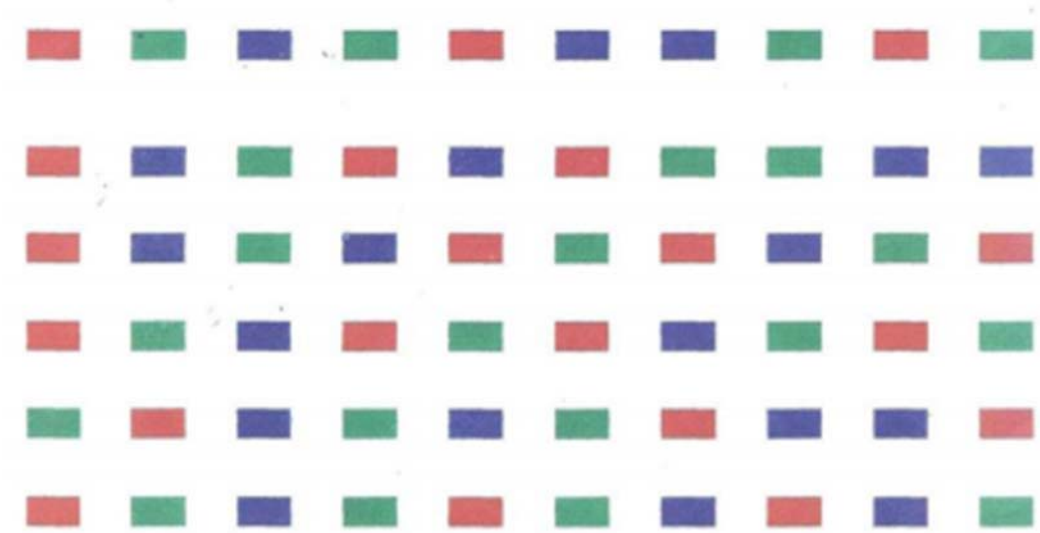
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



85

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YESİL	KIRMIZI	MAVİ	YESİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre : Yanlış : Spontan Düzeltme : Süre Farkı :

Açıklama

86

EK:6

İma Testi.

Yönerge.
Size 10 adet 2 kişi arasında geçen hikaye okuyacağım. Her hikaye karakterlerden birinin ifadesi ile son buluyor. Hikayeyi okuduktan sonra karakterin söylediği ile ilgili olarak birkaç soru soracağım.
İşte ilk öykü. Lütfen dikkatli dinleyin.

Ad: Cinsiyet: Yaş: No:

Öykü	**Tam yanıt 1 ve skor**	**Tam yanıt 2 ve skor**
Uzun sıcak yolculuk		
Kirli banyo		
Fındıklı gofret		
Buruşuk Gömlek		
Meteliksizim!		
İş yerindeki proje		
Doğum günü hediyesi		
Süs eşyaları		

Oyuncak tren seti		
Ağır bavullar		

1
Mehmet , sıcak ve uzun bir araba yolculuğundan sonra Zeynep' in çalıştığı iş yerine varır. Mehmet ofisten içeri girer girmez Zeynep hemen, iş ile ilgili konuşmaya başlar. Mehmet Zeynep' in sözünü keser ve şöyle söyler "Zeynep gerçekten çok sıcak ve uzun bir yolculuktu "

SORU: Mehmet böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Mehmet konuşmaya devam eder
"Çok sıcak içime fenalık geldi!"

SORU: Mehmet Zeynep'ten ne istemiş olabilir?

2
Melis duş almak için banyoya girer. Ayla Melis den hemen önce banyo yapmıştır. Melis banyoya girdiğinde banyonun kirli olduğunu fark eder, Sonrasında Ayla' ya şöyle seslenir:

" Ayla, Temizlik sabunu bulamadın galiba."

SORU: Melis böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Melis konuşmaya devam eder
"Ayla, bazen gerçekten tembelsin !"

SORU: Melis, Ayladan ne yapmasını istemiş olabilir?

3
Can Annesi ile markete gider. Şekerleme reyonuna geldiklerinde, Can Annesine döner ve şunu söyler:

"Bu fındıklı gofretler çok lezzetli görünüyor "

SORU: Can böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş

olabilir?
K: Can konuşmaya devam eder:
"Anne, Ben acıktım."

SORU: Can Annesinden ne yapmasını istemiş olabilir?

4
Ali'nin sabah bir iş görüşmesine yetişmesi gerekiyor. Ve geç kalacak gibi gözüküyor. Bir yandan ayakkabılarını temizlerken, eşi Melikeye şöyle sesleniyor:
"Mavi gömleğimi giymek istiyorum ancak, çok buruşuktu."

SORU: Ali böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Ali konuşmaya devam eder:
"Gömlek sepetin içinde."

SORU: Ali, Melikeden ne yapmasını istemiş olabilir ?

5
Nur son günlerde meteliksidir. Ancak bu akşamda dışarı çıkmak istemektedir. Burak' ın maaşını yeni aldığını bilmektedir. Burak ' a dönerek şöyle söyler:

" Resmen meteliksizim! Bu günlerde her şey çok pahalı."

SORU: Nur böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Nur konuşmaya devam eder:
" Sanırım bu gece dışarı çıkamayacağım"

SORU: Nur , Burak' tan ne yapmasını istemiş olabilir?

6
Osman'ın çalıştığı işyerinde üzerinde çalışmak istediği bir proje var. Ve bu projeyi kendisi yürütmek istiyor. Ancak patronu Kemal Bey, bu projeyi başka bir personele veriyor.. Bunun üzerine Osman patronuna dönerek şöyle söyler:

"Sanki, ben şu anda çok meşguldüm de" .

SORU: Osman böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Osman konuşmaya devam eder:
"Bu proje için biçilmiş kaftanım."

SORU: Osman, Kemalden ne yapmasını istemiş olabilir?

7

Ayşe'nin doğum günü yaklaşıyor. Ayşe Babasına dönerek şöyle söyler:

"Hayvanları çok seviyorum, özellikle köpekleri."

SORU: Ayşe böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Ayşe konuşmaya devam eder:
"Doğum günümde "petshop" lar açık olur mu , Baba?"

SORU: Ayşe, Babasından ne yapmasını istemiş olabilir?

8

Betül ve Mustafa 1 hafta önce yeni evlerine yerleştiler. Betül süs eşyalarını paketlerden çıkartıyordu. Mustafa'ya dönerek şöyle söyledi:

"Mustafa, yeni aldığım rafları paketlerden çıkarttın mı?"

SORU: Betül böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Betül konuşmaya devam eder:

" Eğer bir şey istiyorsan, kendi işini kendin görmelisin! ".

SORU: Betül, Mustafa'dan ne yapmasını istemiş olabilir?

9

Nilüfer ve Mehmet oyuncak tren seti ile oynuyorlar. Nilüfer'in treni mavi, Mehmet'in ki ise kırmızı renkte. Nilüfer, Mehmet'e dönerek şöyle söylüyor:

"Bu treni hiç sevmedim."

SORU: Nilüfer böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Nilüfer konuşmaya devam eder:
"Benim en sevdiğim renk kırmızı."

SORU: Nilüfer , Mehmet' ten ne yapmasını istemiş olabilir?

10

Canan otobüsten elinde 3 tane ağır çanta ile iniyor. Canan arkasında bekleyen Ahmet' e doğru dönerek.

"Off, Bu çantalar tam bir baş belası."

SORU: Canan böyle bir ifade ile gerçekte ne söylemek istemiş, neyi kastetmiş olabilir?

EK: Canan konuşmaya devam eder:
" Üçü ile birden baş edebilirliyim bilmiyorum. "

SORU: Canan , Ahmet' ten ne yapmasını istemiş olabilir?

EK:7

Gözler testi

Alıştırma	Kıskanmış	***Panik içinde***	Kendini beğenmiş	Nefret Dolu
1	***Gülüp oynayan/neşeli***	Teselli edici	Tedirgin olmuş/rahatsız	Canı sıkılmış
2	Ödü kopmuş/korkmuş	***Üzülmüş***	Kendini beğenmiş/kibirli	Kızgın
3	Şala yapıyor	Telaş etmiş	***Heveslenmiş/arzulu***	İkna olmuş
4	Şaka yapıyor	***Israrcı***	Eğlenen/keyifli	Gevşemiş
5	Tedirgin olmuş/rahatsız	Alaycı/iğneleyici	***Endişeli***	Arkadaş canlısı
6	Dona kalmış	***Hayallere dalmış/hayal kuran***	Sabırsızlanmış	Dikkat kesilmiş/diken üstünde
7	Özür dileyen	Arkadaş canlısı	***Huzursuzlanmış/tedirgin***	Cesareti kırılmış/şevksiz
8	***Umutsuzluğa kapılmış/ kötümser***	İçi rahatlamış	Çekinmiş/utangaç	Heyecanlanmış
9	Kızgın	Düşmanca	Dehşete düşmüş	***Zihni meşgul***
10	***Tedbirli***	Israrcı	Canı sıkılmış	Dona kalmış
11	Ödü kopmuş/korkmuş	Eğlenen/keyifli	***Pişman***	Cilveli/işveli
12	Kayıtsız kalmış/aldırmaz	Mahçup olmuş	***Kuşkuyla karşılamış/şüpheci***	Şevki kırılmış/şevksiz
13	Azimli	***Beklenti içinde/bekleyen***	Tehditkar	Çekinmiş/utangaç

14	Tedirgin olmuş	Hayal kırıklığına uğramış	Çökkün/keyifsiz	***Suçlayıcı***
15	***Dalgın/ mütefekkir***	Telaş etmiş	Cesaretlendiren	Eğlenen/keyifli
16	Tedirgin olmuş/rahatsız	***Düşünceli***	Cesaretlendiren	Cana yakın
17	***Kuşkulanmış***	Şefkatli	Gülüp oynayan/neşeli	Dona kalmış
18	***Azimli/kararlı***	Eğlenen/keyifli	Dona kalmış	Canı sıkılmış
19	Sözü geçen/baskın	***Arkadaş canlısı***	Kabahatli/suçlu	Dehşete kapılmış
20	***Kafası meşgul***	Minnettar	Israrcı	Merhamet dileyen/yalvaran
21	Tatmin olmuş/memnun	Özür dileyen	***Meydan okuyan/küstah***	Meraklı/ilgili
22	***Düşünceli/tereddütlü***	Tedirgin olmuş/rahatsız	Heyecanlanmış	Düşmanca

23	Dikkat kesilmiş/diken üstünde	Çekinmiş/utangaç	***Düşmanca***	Endişeli/gergin
24	Şaka yapıyor	***Tedbirli/temkinli***	Kendini beğenmiş/kibirli	Güven verici
25	***İlgili /merak eden***	Şaka yapıyor	Şefkatli	Hoşnut/memnun
26	Sabırsızlanmış	Dona kalmış	Tedirgin olmuş/rahatsız	***Derinlere dalmış/dalgın***
27	Minnettar	***Cilveli/işveli***	Düşmanca	Hayal kırıklığına uğramış
28	Mahçup/utanmış	***Kendinden emin***	Şaka yapıyor	Cesareti kırılmış/şevksiz

29	***Ciddi***	Mahçup/utanmış	Afallamış/şaşırmış	Dikkat kesilmiş/diken üstünde
30	Mahçup olmuş	Kabahatli/suçlu	Hayal kuran	***Endişe duymuş/kaygılı***
31	Dona kalmış	Şaşkına dönmüş/hayrete düşmüş	***güvenilmez***	Ödü kopmuş/korkmuş
32	Mahçup/utanmış	Gergin/sinirli	***Şüpheci /kuşkucu***	Tereddütlü/kararsız