

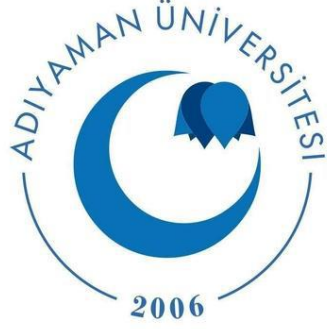
**T.C.**  
**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ KUŞAK ANTİPSİKOTİK, KLOZAPİN VE KLOZAPİN DIŞINDAKİ  
DİĞER İKİNCİ KUŞAK ANTİPSİKOTİKLERİ KULLANAN ŞİZOFRENİ  
HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ SONUÇLARININ  
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MEHMET HAMDİ ÖRÜM**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. AYSUN KALENDEROĞLU**

**ADYAMAN - 2019**



**T.C.**  
**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ KUŞAK ANTİPSİKOTİK, KLOZAPİN VE KLOZAPİN DIŞINDAKİ  
DİĞER İKİNCİ KUŞAK ANTİPSİKOTİKLERİ KULLANAN ŞİZOFRENİ  
HASTALARININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ SONUÇLARININ  
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MEHMET HAMDİ ÖRÜM**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. AYSUN KALENDEROĞLU**

**ADYAMAN – 2019**

## ONAY SAYFASI

**Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu danışmanlığında Dr. Mehmet Hamdi Örum tarafından yapılan “Birinci Kuşak Antipsikotik, Klozapin ve Klozapin Dışındaki Diğer İkinci Kuşak Antipsikotikleri Kullanan Şizofreni Hastalarının Optik Koherens Tomografi Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması ...../...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr. ....

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, asistanlık eğitimimde emekleri olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu hanımefendiye ve ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Mahmut Bulut beyefendiye teşekkürlerimi sunuyorum.

Psikiyatri Anabilim Dalında saygı ve sevgi içerisinde birlikte çalıştığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum, geçmişte birlikte mesai yaptığımız saygıdeğer hocam Uzm. Dr. Mustafa Çelik'e; birlikte çalışmaya devam ettiğimiz değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Oğuzhan Bekir Eğilmez'e; diğer psikiyatri uzman hekimlerimize; beraber birçok akademik çalışmayı yürüttüğüm Dr. Öğretim Üyesi Mahmut Zabit Kara'ya; psikiyatri servisi sorumlu hemşireleri Nejla ve Kudret hanıma; aktif çalışan ve emekli olmuş diğer hemşirelerimize; servis ve poliklinik sekreterlerimize; güvenlik görevlilerimize; servis personellerimize; araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tez çalışmalarım sırasında katkıları olan Göz Hastalıkları bölümü hekim ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları olan üzerimdeki haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, beni yetiştiren tüm öğretmenlerime, arkadaşlarıma, meslektaşlarıma ve hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Hayat yolculuklarında; bazen bir süre, bazen son dönemlerine kadar yanlarında olmak ve onların mücadelelerine ortak olmak için adım attığım ve halen yürümeye devam ettiğim mesleğimde, bana bilmediklerimi öğreten, bildiklerime farklı açılardan bakmamı sağlayan ve sosyal bir varlık olarak uyumumu artıran tüm hastalarıma minnettarım.

Son olarak, hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme ve sevdiklerime şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Mehmet Hamdi Örum

Adıyaman, 2019

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI .....	II
TEŞEKKÜR SAYFASI .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ .....	XI
ÖZET.....	XIII
SUMMARY .....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ŞİZOFRENİ.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tarihçe .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.1. Sıklık ve Yaygınlık .....	3
2.1.3.2. Risk Faktörleri .....	3
2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji .....	4
2.1.4.1. Psikanalitik Görüş.....	4
2.1.4.2. Genetik Faktörler .....	4
2.1.4.3. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.4.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları .....	5
2.1.4.5. Nöropatolojik Bulgular .....	5

2.1.4.6. Nörokimyasal Etmenler .....	6
2.1.4.7. Nörogelişimsel Varsayım .....	6
2.1.5. Tanı Ölçütleri .....	7
2.1.5.1. DSM-5'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri .....	7
2.1.5.2. ICD-10'a Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri .....	9
2.1.6. Ayırıcı Tanı .....	11
2.1.7. Tedavi .....	11
2.1.8. Seyir .....	12
2.2. ANTİPSİKOTİKLER .....	12
2.2.1. Genel Bilgiler .....	12
2.2.2. Birinci Kuşak Antipsikotikler .....	13
2.2.3. İkinci Kuşak Antipsikotikler .....	13
2.2.3.1. Klozapin .....	14
2.3. ŞİZOFRENİ VE SİNİR HÜCRESİ DEJENERASYONU .....	14
2.4. ŞİZOFRENİ VE NÖROGÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI .....	15
2.4.1. Optik Koherens Tomografi Hakkında Genel Bilgiler .....	17
2.4.2. Optik Koherens Tomografi Yardımıyla Ölçülebilen Önemli Parametreler .....	18
2.4.2.1. Ganglion Hücre Kompleksi .....	18
2.4.2.2. Koroid Kalınlık .....	19
2.4.3. Optik Koherens Tomografi ve Şizofreni .....	19
2.5. ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN BEYİNDEKİ SİNİR HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1. ÖRNEKLEM .....	24
3.2. İÇLEME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ .....	25

3.3. TEDAVİYE DİRENÇ KRİTERLERİ.....	26
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	26
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu .....	26
3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği .....	26
3.4.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği.....	27
3.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İŞLEMİ.....	27
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE ÖLÇEK VERİLERİ .....	32
4.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİ.....	43
5. TARTIŞMA .....	69
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE ÖLÇEK VERİLERİ .....	69
5.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİ.....	70
5.2.1. Retinal Sinir Lifi Tabakası Verileri .....	70
5.2.2. Ganglion Hücre Tabakası ve İç Pleksiform Tabaka Verileri.....	71
5.2.3. Koroid Tabakası Verileri .....	73
5.3. KISITLILIKLAR .....	77
5.4. SONUÇLAR .....	78
6. KAYNAKLAR .....	80
7. EKLER.....	92

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	Serotonin
<b>AH</b>	Alzheimer Hastalığı
<b>ALS</b>	Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>AP</b>	Antipsikotik
<b>BB</b>	Bipolar Bozukluk
<b>Bcl-2</b>	B-hücre Lenfoma
<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BKA</b>	Birinci Kuşak Antipsikotik
<b>BKAG</b>	Birinci Kuşak Antipsikotik Kullanan Grup
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CATIE</b>	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
<b>CYP450</b>	Sitokrom P450
<b>D</b>	Dopamin
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSM-5</b>	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı
<b>DSM-5 (İngilizce)</b>	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5 <sup>th</sup> Edition
<b>EPS</b>	Ekstra Piramidal Sistem
<b>FGF</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GABA</b>	Gama Aminobütirik Asit
<b>GHK</b>	Ganglion Hücre Kompleksi
<b>GHT</b>	Ganglion Hücre Tabakası
<b>H</b>	Histamin
<b>HH</b>	Huntington Hastalığı
<b>ICD-10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10
<b>ICD-10 (İngilizce)</b>	International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> Version



<b>IM</b>	İntra Müsküler
<b>İKA</b>	İkinci Kuşak Antipsikotik
<b>İKAG</b>	İkinci Kuşak Antipsikotik Kullanan Grup
<b>İPT</b>	İç Pleksiform Tabaka
<b>KG</b>	Klozapin Kullanan Grup
<b>KGİÖ</b>	Klinik Global İzlenim Ölçeği
<b>KPDÖ</b>	Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
<b>MDB</b>	Majör Depresif Bozukluk
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>mRNA</b>	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
<b>MS</b>	Multiple Skleroz
<b>MV</b>	Maküler Volüm
<b>N</b>	Nasal
<b>NGF</b>	Nörotrofin Sinir Büyüme Faktörü
<b>NI</b>	Nasal-İnferior
<b>NMDA</b>	N-Metil-D-Aspartat
<b>NS</b>	Nasal-Süperior
<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OKT</b>	Optik Koherens Tomografi
<b>PANSS</b>	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>PKA</b>	Protein Kinaz A
<b>PO</b>	Per Oral
<b>RSLT</b>	Retina Sinir Lifi Tabakası
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>T</b>	Temporal
<b>TDOŞ</b>	Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni
<b>TDS</b>	Tedaviye Dirençli Şizofreni
<b>TI</b>	Temporal-İnferior
<b>TS</b>	Temporal-Süperior
<b>VTM</b>	Voksel Tabanlı Morfometri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1</b>	Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı	33
<b>Şekil 2</b>	Hasta Grubunun İlaç Alt Gruplarına Göre Dağılımı	33



## RESİMLER DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1</b>	Hastanemizde Bulunan ve Çalışmamızda Kullanılan Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı	27
<b>Resim 2</b>	Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile RSLT Ölçümü	28
<b>Resim 3</b>	Koroid Tabakasının Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazındaki Görünüşü	29
<b>Resim 4</b>	Ganglion Hücre Tabakası ve İç Pleksiform Tabakanın Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile Ölçümü	30

## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1</b>	Eğitim Durumlarına Göre Grupların Dağılımı	35
<b>Tablo 2</b>	Medeni Durumlarına Göre Grupların Dağılımı	36
<b>Tablo 3</b>	Tedaviye Direnç Açısından Grupların Cinsiyet Dağılımı	37
<b>Tablo 4</b>	Tedaviye Direnç Açısından Grupların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı	38
<b>Tablo 5</b>	Tedaviye Direnç Açısından Grupların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı	39
<b>Tablo 6</b>	Tedaviye Direnç Açısından Grupların alışma Durumlarına Göre Dağılımı	40
<b>Tablo 7</b>	İlaç Alt Gruplarına Göre Üçlü Karşılaştırma Sonuçları	41
<b>Tablo 8</b>	Tedaviye Direnç Durumuna Göre İkili Karşılaştırma Sonuçları	42
<b>Tablo 9</b>	Tedaviye Direnç Değişkeni Açısından Sağ Göze Ait lüm Değerleri	44
<b>Tablo 10</b>	Tedaviye Direnç Değişkeni Açısından Sol Göze Ait lüm Değerleri	45
<b>Tablo 11</b>	Sağ Göze Ait RSLT lüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	46
<b>Tablo 12</b>	Sol Göze Ait RSLT lüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	48
<b>Tablo 13</b>	Sağ Göze Ait Koroid, GHT, İPT lüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	50
<b>Tablo 14</b>	Sol Göze Ait Koroid, GHT, İPT lüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlılık Karşılaştırması	52
<b>Tablo 15</b>	İlaç Alt Gruplarına Göre Sağ Göze Ait lüm Değerleri	54
<b>Tablo 16</b>	İlaç Alt Gruplarına Göre Sol Göze Ait lüm Değerleri	55

<b>Tablo 17</b>	Sağ Göz Nasal Bölgeye ve Sağ Göz Ortalamasına Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	56
<b>Tablo 18</b>	Sağ Göz Temporal Bölgeye Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	58
<b>Tablo 19</b>	Sol Göz Nasal Bölgeye ve Sol Göz Ortalamasına Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	60
<b>Tablo 20</b>	Sol Göz Temporal Bölgeye Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması	62
<b>Tablo 21</b>	Sağ Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin İlaç Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması	64
<b>Tablo 22</b>	Sol Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin İlaç Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması	66

## ÖZET

### **Birinci Kuşak Antipsikotik, Klozapin ve Klozapin Dışındaki Diğer İkinci Kuşak Antipsikotikleri Kullanan Şizofreni Hastalarının Optik Koherens Tomografi Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması**

Mehmet Hamdi Örum, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

Son yıllarda, invaziv olmaması, kolay uygulanması ve zaman kazandırması gibi özellikleri nedeniyle optik koherens tomografi (OKT), şizofrenideki nöronal dejenerasyonu araştırmak amacıyla çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmış ve sağlıklı kontrollere göre retinal yapılarda bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak, Antipsikotik (AP) ilaçların şizofrenideki OKT bulguları üzerine etkisi henüz aydınlatılmamıştır. Biz bu çalışmada, şizofreni hastalarının aldıkları AP tedavi alt grubunun OKT bulgularına etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışma, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) tanı kriterlerine göre şizofreni tanısıyla takip edilen; düzenli olarak birinci kuşak antipsikotik grubu (BKAG), ikinci kuşak antipsikotik grubu (İKAG) ve klozapin grubu (KG) olmak üzere üç farklı gruptan antipsikotik ilaç kullanan hastalar ve sağlıklı kontrollerden oluşturuldu. Bu geriye dönük çalışmada, hasta grubu aynı zamanda tedaviye dirençli şizofreni (TDS) ve tedaviye dirençli olmayan şizofreni (TDOŞ) diye iki ayrı gruba ayrıldı. Hasta kayıt sisteminden elde edilen sosyodemografik veri formu ve psikometrik ölçekler kullanıldı. Bir spektral OKT cihazı vasıtasıyla ölçülmüş, her iki göze ait retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre tabakası (GHT), iç pleksiform tabaka (İPT) ve koroid tabakası kalınlığı verileri incelendi. Sağlıklı kontrol grubu olarak hastalık tanısı olmayan ve ilaç kullanmayan kişiler alındı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi ( $p$  değeri) 0.05 ya da altı olarak belirlendi.

İçleme ve dışlama kriterleri esas alınarak çalışmaya, 82 hasta (18 kadın, 64 erkek) ve 50 sağlıklı kontrol (18 kadın, 32 erkek) dâhil edildi. Her iki cinsiyet için de kontrol grubu ile hasta grubu arasında; BKAG, İKAG ve KG'nin kendileri arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p<0.05$ ). Hasta grubunun eğitim ve çalışma durumunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, medeni durum açısından da evlenmemiş olma oranlarının hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). TDŞ grubunda, TDOŞ grubuna göre bozukluk şiddeti göstergesi olan pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) ve klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) skorları, yatış ve atak sayısı daha yüksekti ( $p<0.05$ ). RSLT ve alt parametreleri açısından, hasta grubu ile kontrol grubu arasında; kontrol grubu ile TDŞ ve TDOŞ grupları arasında ve kontrol grubu ile BKAG, KG, İKAG arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ( $p<0.05$ ). Şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre TDŞ grubunda daha belirgin olmak üzere GHT ve İPT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ); BKAG, İKAG ve KG kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Koroid tabakası kalınlığı açısından her iki göz için de İKAG'ın en yüksek değere sahip olduğu, kontrol, KG ve BKAG değerlerinin sırasıyla azalarak İKAG'ı takip ettiği, İKAG ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadığı ( $p>0.05$ ); İKAG ile KG ve BKAG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ( $p<0.05$ ); kontrol grubu ile BKAG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ( $p<0.05$ ) görüldü.

Bulgularımız literatür eşliğinde değerlendirildiğinde; sosyodemografik verilerimizin, şizofreniye bağlı ortaya çıkan bilişsel ve sosyal işlevsellik kaybını destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Tedaviye direnç, hastalık süreci ile ilişkili parametreleri olumsuz yönde etkilemektedir. RSLT alt parametlerinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre farklı olması, aksonal dejenerasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Şizofreninin GHT ve İPT'de incelmeye neden olduğu, bu parametreler ile tedaviye direnç arasında negatif yönde ilişki olduğu görülmüştür. Bu bulgular şizofreninin nörodejeneratif bir bozukluk olduğunu ve yine bozukluğun şiddeti ile doğru orantılı olarak bu nöronal dejenerasyonun arttığını göstermiştir. İKAG, KG, BKAG arasında, GHT ve İPT açısından anlamlı fark olmaması, nöronal dejenerasyonun patofizyolojisinde kullanılan ilaçlardan ziyade

hastalığın seyri ve şiddetinin daha önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür. Koroid tabakası açısından, İKAG'ın kontrolden daha kalın, BKAG ve KG'den daha ince olması, İKA'ların metabolik parametreleri bozması ile ilişkilendirilmiştir. KG'de koroid kalınlığının İKAG ve kontrollere daha ince olması, klozapin kullanan hastaların tedaviye dirençli olması ve klozapinin antiinflamatuvar özelliği ile ilişkilendirilmiştir. BKAG'ın koroid tabaka kalınlığının diğer ilaç alt gruplarına ve kontrol grubuna göre daha ince olması, BKA'ların literatürle de uyumlu olarak günlük pratikte İKA'lara yeterli cevap alınmadığında kullanılması, klozapine geçiş öncesinde bir ara basamak tedavisi gibi değerlendirilmesi ve hatta klozapine cevap vermeyen tedaviye dirençli şizofrenide yeniden BKA'ların kullanılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Antipsikotik, Ganglion hücre tabakası, İç pleksiform tabaka, Koroid kalınlık, Optik koherens tomografi, Şizofreni



## SUMMARY

### **Comparison of Optical Coherence Tomography Findings of Patients Diagnosed with Schizophrenia Using First Generation Antipsychotic, Clozapine, and Second Generation Antipsychotics Other than Clozapine with Control Group**

Mehmet Hamdi Orum, MD; Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Psychiatry; Adiyaman

In recent years, optical coherence tomography (OCT) has been used by various researchers to investigate neuronal degeneration in schizophrenia due to its features such as noninvasive, easy to apply and time-saving, and some changes in retinal structures have been detected according to healthy controls. However, the effect of antipsychotic (AP) drugs on OCT findings in schizophrenia has not yet been fully elucidated. In this study, we aimed to investigate the effects of AP treatment subgroup on OCT findings in patients diagnosed with schizophrenia.

The study consisted of three subgroups of patients diagnosed with schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition (DSM-5) criteria and treated with the first generation antipsychotic group (FGAG), the second generation antipsychotic group (SGAG) and the clozapine group (CG) in the psychiatric outpatient clinic of Adiyaman University Training and Research Hospital. In this retrospective study, the patient group was also divided into two groups called treatment resistant schizophrenia (TRS) and non-treatment resistant schizophrenia (N-TRS). Sociodemographic data and psychometric scales obtained from the patient registration system were used. The thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL) and choroidal thickness for both eyes were measured using a spectral OCT device. As a healthy control group, patients who were not diagnosed

with disease and who did not use drugs were included. SPSS 22.0 was used for data analysis and 0.05 or below has been accepted as significant ( $p$  value).

Based on inclusion and exclusion criteria, the study included 82 (18 female, 64 male) patients, 50 healthy controls (18 female, 32 male). There was no a significant difference between the control group and the patient group and between FGAG, SGAG, and CG in terms of age for both genders ( $p < 0.05$ ). Education and work status of the patient group is lower than in the control group, the rate of being unmarried in terms of marital status was more frequent in the patient group ( $p < 0.05$ ). In the TRS group, the positive and negative syndrome scale (PANSS) and the clinical global impression scale (CGI) scores, the number of hospitalization, and attacks were higher than the N-TRS group ( $p < 0.05$ ). There were significant differences between the patient group and control group; between the control group and TRS, N-TRS groups; and between control group and FGAG, SGAG, and CG in terms of RNFL and its sub parameters ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found between FGAG, SGAG, and CG ( $p > 0.05$ ) while there was a significant difference between the control group and the patients with schizophrenia group, more prominent in TRS, in terms of GCL and IPL ( $p < 0.05$ ). In terms of the choroidal thickness that SGAG has the highest value for both eyes; the choroidal layer thickness of control group, CG, and FGAG decreased with the same order. A non-significant difference between the SGAG and the control group ( $p > 0.05$ ), a significant difference between SGAG and CG, FGAG ( $p < 0.05$ ), a significant difference between control group and FGAG ( $p < 0.05$ ) were found.

When our findings were evaluated and interpreted in the light of the literature, it is observed that our sociodemographic data support the loss of cognitive and social functioning due to schizophrenia. Resistance to treatment adversely affects the parameters associated with the disorder process. The fact that RNFL sub parameters were different in the patient groups compared to the control group was considered as an indicator of axonal degeneration. It was observed that schizophrenia caused thinning in GCL and IPL and there was a negative correlation between these parameters and resistance to treatment. These findings suggest that schizophrenia is a neurodegenerative disorder and this neuronal degeneration correlated with the

severity of the disorder. The absence of a significant difference between FGAG, CG, and SGAG in terms of GCL and IPL suggests that the course and severity of the disorder play an important role in the pathophysiology of neuronal degeneration, rather than the AP drugs used. The presence of the choroidal layer thickness of SGAG was thicker than the control group, and the choroidal layer thickness of SGAG was less than FGAG and CG were associated with the deterioration of the metabolic parameters of the SGA use. Thinner choroidal layer thickness in the CG compared to the SGAG and control group was thought to be related to the patients with schizophrenia using clozapine had a resistance to the treatment and antiinflammatory properties of clozapine. Thinner choroidal layer thickness in the FGAG compared to the other drug sub groups and control group was associated with the use of FGAG in accordance with the literature in daily practice when there was not sufficient response to the SGAG, evaluation of an intermediate stage treatment prior to the switch to clozapine, and re-use of FGAs in TRS that did not respond to clozapine treatment.

**Keywords:** Antipsychotics, Ganglion cell layer, Inner plexiform layer, Choroidal thickness, Optical coherence tomography, Schizophrenia

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; genetik, nöronal gelişim ve çevre gibi birçok faktörün etiolojisinde suçlandığı düşünce, duygulanım ve davranışlarda belirgin bozulmalarla giden ilerleyici bir bozukluktur, ancak bugüne kadar açık bir nöropatolojik açıklama yapılamamıştır. Şizofreni ile ilişkili anormallikleri tanımlamak için farklı nörogörüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Bu nörogörüntüleme çalışmaları şizofreninin belirgin nöronal dejenerasyon ile giden bir bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır. Optik koherens tomografi (OKT), şizofrenideki nöronal dejenerasyonu araştırmak amacıyla çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmış ve sağlıklı kontrollere göre retinal yapılarda bazı değişiklikler tespit edilmiştir (1).

OKT ilk olarak oftalmoloji alanında kullanılan nispeten yeni, invaziv olmayan, diğer birçok nörogörüntüleme yöntemine göre daha kolay uygulanan ve zamandan tasarruf sağlayan bir görüntüleme yöntemidir ve yüksek uzamsal çözünürlüğe sahip peripapiller retinayı ölçer. Ektoderm kökenli, beyin anatomik bir uzantısı ve adeta dışarıya açılan bir penceresi gibi olan retinada meydana gelen değişiklikler, merkezi sinir sistemine paralel olarak ortaya çıkabilir (1, 2). Şizofreni hastalarını değerlendirmek için OKT, son dekatta kullanılmaya başlanmıştır (3). Bu çalışmalarda, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre retinal sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığında belirgin bir azalma ve RSLT kalınlığı ile hastalık süresi arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (1, 3). Ancak, Antipsikotik (AP) ilaçların şizofrenideki OKT bulguları üzerine etkisi henüz aydınlatılmamıştır (1, 3, 4).

Biz bu çalışmada, şizofreni hastalarının aldıkları AP tedavi alt grubunun OKT bulgularına etkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ŞİZOFRENİ

#### 2.1.1. Tanım

Şizofreni, düşünce, duygulanım ve davranışlarda belirgin bozulmalarla giden klinik bir sendromdur (5). Çoğunlukla yanlış inanışlar nedeniyle toplumda korku uyandıran bu bozukluk; genellikle genç yaşlarda başlayarak, kişilerarası ilişkileri etkiler ve gerçeklerden uzaklaştırarak kendine özgü bir içe kapanmaya neden olur (6, 7). Değişik seyirler göstermesine rağmen kronik gidişli olduğu kabul edilir. Erken yaşlarda başlaması, kişilerarası ilişkileri etkilemesi, damgalama ve kronik gidiş nedeniyle insanı gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen; bireye, aileye ve topluma maliyeti yüksek olan ve gittikçe artan bir ruhsal bozukluktur (7, 8).

#### 2.1.2. Tarihçe

Şizofreni ile ilgili en eski bilgiler milattan önce 15. yüzyıla uzanmaktadır. Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofreni belirtilerine benzer belirtiler gösteren ruh hastalarının tanımlandığı bilinmektedir. Orta Çağ Avrupası'nda şizofreni hastalarının şeytana tutulduğu düşünülmüştür. 17. yüzyılda Wills'in, 18. yüzyılda Pinel'in bu hastalığı tanıdıklarına dair bilgiler vardır (9). Belçikalı psikiyatrist Morel, erken dönemde başlayan ve yıkımla giden bu bozukluk için erken bunama anlamına gelen 'Dementia Praecox' kavramını ilk kullanan kişidir (10). 1863 yılında Kahlbaum 'Praphrenia Hebetica' terimini kullanmıştır. 1871 yılında Hecker hebefreniyi; 1874'de Kahlbaum katatoniyi tanımlamıştır. Daha sonra 1896'da Emil Kraepelin, kapsamlı bir "şizofreni" tanımı yapmıştır (11). Eugen Bleuler, 1911'de yayımladığı 'Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu' adlı kitabında, bu bozukluğun yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek, dementia praecox yerine, yunanca 'zihin yarılması' anlamına gelen 'schizo-phrenia' teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür. Bleuler bunlara '4 A Belirtisi' adını vermiştir. Bu belirtiler çağrışımlarda (association) bozukluk, otizm (autism), ambivalans ve duygulanımda (affect) bozukluktur (12). Karl Jaspers, 1913 yılında yayınladığı 'Genel Psikopatoloji' isimli kitabında, şizofreni hastalarının davranışlarının, kendi kültüründe de tamamen akıl

dışı olarak nitelendirilmesi olarak kuramsallaştırmıştır. Kurt Schneider ise, 1930'larda, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi 'birinci sıra belirtiler' olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (13). 1980'li yıllarda; Amerikan Psikiyatri Birliği, şizofreni tanısı konusunda Andreasen'in yaklaşımını benimsemiştir. Diğer bir deyişle, şizofreniye eşlik edebilen zihinsel süreçler konusundaki tartışmalı çıkarımlar tanı ölçütleri dışında bırakılırken, tanımlayıcı düzeyde sınırlı bir şizofreni kavramı öne çıkmıştır (14).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

#### **2.1.3.1. Sıklık ve Yaygınlık**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, şizofreninin yıllık prevalansının 1.4-4.6/1000 ve insidansının da 16-42/100000 arasında olduğunu göstermektedir. Şizofreninin yaşam boyu prevalansı tüm şizofrenik bozukluklar için %1.5'tur. Psikiyatri kliniklerindeki oran ise %20.4 olarak bildirilmektedir. Şizofreninin yaygınlığı, klinik seyri, toplumsal özellikler, coğrafi yerleşim ve zaman dilimi açısından farklılık göstermektedir (15).

#### **2.1.3.2. Risk Faktörleri**

Hastalık başlangıç yaşının, erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaş arasında olduğu bildirilmektedir. Birçok psikiyatrik bozukluğun cinsiyete göre dağılımında önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Şizofreni sıklığının erkek/kadın oranı 1.4 olarak rapor edilmiştir (5, 6). Esrara artmış maruziyet, şizofreni geliştirme riskini arttırmaktadır. İnfluenza, rubella, toksoplazma gondii gibi enfeksiyon etmenleri ile gebelikte karşılaşılmasının şizofreni geliştirme riskini artırdığı bildirilmektedir. Antepartum kanama, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, küçük kafa çevresi, uterus atonisi ve asfiksi gibi gebelik ve doğumla ilişkili komplikasyonlarının şizofreni ile orta derecede ilişkisi bulunduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Şehirde doğumun kırsal alanda doğuma göre relatif riski 2.4 kat arttırdığı bulunmuştur. Göç, şizofreni riskini arttıran bir diğer etmen olarak kabul edilmiştir (16).

#### **2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji**

Her açıdan karmaşık bir sendrom olan şizofreninin ortaya çıkmasında birden fazla etiyolojik etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Daha çok kabul göre varsayımına göre; gelişimin erken dönemlerinde genetik ve çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta, bu bozukluk kişi için şizofreniye yatkınlık yaratmakta, yaşamın sonraki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtileri gelişmektedir (6, 7).

##### **2.1.4.1. Psikanalitik Görüş**

Libido normal gelişimde ilk çocukluk dönemlerinde çocuğun kendisinde, kendi benliğinde ve bedeninde tutulmaktadır. Buna birincil narsisizm denir. Çocuğun çevreyle ilişkileri arttıkça libido giderek çevredeki nesnelere yatırılır ve gerçek nesne ilişkileri gelişir. Değişik stresler ile ego ilkel bir düzeye regrese olabilir ve libido, nesnelere geri çekilerek benliğin kendisine yatırılır. Buna da ikincil narsisizm denir. Şizofreni hastalarında da nesne libidosu geri bedene, benliğe çekilir ve kişinin çevresiyle ilişkileri azalır. Kişi ileri derecede narsisistik duruma girer. Küçük bir çocuğa dönmüş gibidir. Bu ikincil narsisizm durumu şizofrenik hastaların kendi bedenleri ile aşırı uğraşmalarına ve otizm gibi belirtilere neden olur. Psikanalistler, şizofrenide yapısal bir yatkınlığın, ego zayıflığının ve birincil narsisistik duruma kolayca gerileme eğiliminin olduğunu kabul ederler (17).

##### **2.1.4.2. Genetik Faktörler**

Genetik geçiş şizofrenide en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu etki aile, evlat edinme, ikiz çalışmaları ile ortaya konmuştur. Evlat edinilen monozigot ikizlerin biyolojik ebeveynleri tarafından yetiştirilen ikizleri ile aynı oranda hastalığa sahip olması genetik etkinin çevre etkisinden daha kuvvetli olduğunu göstermektedir. Şizofrenik kişilerin birinci derece akrabaları, normal popülasyona göre 5-10 kat daha yüksek oranda hastalığa yakalanma riski altındadırlar (18).

Şizofreni birçok farklı genin rol oynadığı bir kalıtım göstermektedir. Bu nedenle daha ziyade Mendelyen kalıtım ile ilgili bilgi veren bağlantı çalışmaları, şizofrenide çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmışlardır. İlişkisi olduğu düşünülen

kromozomlar; 1q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q'dur. Neuroglylin-1 ve dysbindin şizofreni için en güçlü kanıt değerine sahip olan aday genlerdendir (19).

#### ***2.1.4.3. Çevresel Faktörler***

Şizofreni hastalarının öykülerinde obstetrik komplikasyonlara sık rastlanmaktadır. Fetal dönemde annenin yaşadığı çevresel stresin, fetüsü etkileyip şizofreni gelişimi için risk oluşturabileceği öne sürülmektedir. Yetersiz beslenmenin ilk trimester için artmış riske neden olduğu düşünülmektedir. Şizofreniye neden olduğu düşünülen obstetrik komplikasyonların ortak özelliği hipoksidir ve şizofrenide sıklıkla etkilendiği belirtilen bölgelerden hipokampus, beyinde hipoksiye en duyarlı bölgedir. Obstetrik komplikasyon öyküsü olan hastalarda, hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu tür hastalarda daha kronik bir seyir görülmekte ve negatif belirtiler daha belirgin olmaktadır (7, 16).

#### ***2.1.4.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları***

Şizofreni ile ilgili ilk görüntüleme çalışmaları pnömoensefalografi kullanılarak yapılmıştır. Daha sonra bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır. Bu çalışmalardan edinilen en önemli bulgu ventriküllerde ortaya çıkan dilatasyondur. MRG çalışmaları lateral ve üçüncü ventrikülde dilatasyon, hipokampus, amigdala ve üst temporal girusta hacmin azaldığını göstermiştir. Bu bulguların yeni tanı almış hastalarda da olması, şizofreninin nörogelişimsel bir süreci olduğunu göstermektedir. BT çalışmaları ventriküllerde genişleme ile birlikte kortikal atrofi ve serebellar atrofiyi göstermiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları frontal lob hipoaktivitesini ve serebral kortekse oranla bazal gangliyonlarda hiperaktiviteyi göstermiştir (5, 20).

#### ***2.1.4.5. Nöropatolojik Bulgular***

Şizofreni hastalarına ait postmortem çalışmalar, hastaların kortikal ve hipokampal nöronlarında küçülme, entorinal kortekslerinde displazi, hipokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerinde azalma bildirmiştir. Frontal kortekste beyaz maddenin derin katmanlarında artmış hücre yoğunluğu, yüzeysel katmanlarında



azalmış hücre yoğunluğu bulunmuştur. Nöropatolojik bulguların en sık bildirildiği bölgeler hipokampus, talamus ve entorinal kortekstir (6, 21).

#### ***2.1.4.6. Nörokimyasal Etmenler***

Şizofrenide biyokimya araştırmaları dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) üzerinde odaklanmaktadır. Şizofreni hastalarında kortekste dopamin azalması, subkortekste dopamin artışından söz edilmektedir. Pozitif belirtiler ventral tegmental alandan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik artışla; negatif ve bilişsel belirtiler ise tegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik yetersizlikle ilişkili bulunmuştur. Serotonin antagonistlerinin hem pozitif hem de negatif bulguları azaltmadaki etkinliği, şizofreni etiyolojisinde serotonerjik aktivitenin de rol oynadığını düşündürmektedir. Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbiriyle anatomik ve işlevsel olarak ilişkilidir. Fensiklidin, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösterir ve bu yolla şizofreni benzeri klinik bir tabloya neden olur. Noradrenalin düzeyinin paranoid belirtilerin baskın olduğu şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında yüksek bulunmuş olması, noradrenalinin şizofreni etiyolojisinde daha çok nörotransmitter sistemleri üzerinden etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar, şizofreni hastalarında özellikle prefrontal ve singulat kortekste GABAerjik nöronlarda azalma olduğunu göstermiştir (22, 23).

#### ***2.1.4.7. Nörogelişimsel Varsayım***

Nöronal gelişimin başlangıç dönemlerinde genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle oluşan beyin hasarı beynin normal olgunlaşma sürecini bozmaktadır. Yapısal beyin değişiklikleri hastaların birinci dereceden akrabalarında ve hastalığın başlangıcında görülebilmektedir. Şizofrenideki nöropatolojik değişikliklerin prenatal olduğunu destekleyen bir diğer bulgu ise hastaların beyinlerinde gliosis reaksiyonunun olmadığını bildirilmesidir. Psikoz belirtileri nedeni tam olarak bilinmese de ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde başlamaktadır. Önceden oluşmuş olan sinapsların ergenlik döneminde bir kısmının

ortadan kaldırılması beklenirken, şizofreni hastalarında aşırı sinaptik budanma olduğu iddia edilmektedir (7, 24).

## **2.1.5. Tanı Ölçütleri**

### **2.1.5.1. DSM-5'e Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri**

Günümüzde şizofreni tanısı sıklıkla, Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition; DSM-5) tanı kriterlerine göre konmaktadır. Şizofreni DSM-5 kitapçığında 'Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar' başlığı altında yer almaktadır (25).

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (I), (II) ya da (III) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Darmadağın konuşma (örneğin, 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. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda, ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk; ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) 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 ikiye bölünmüş (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin en az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili 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 en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur.

#### **Varsa belirtiniz:**

Aşağıdaki gidiş belirleyicileri, bu bozukluk ancak bir yıl sürdükten sonra ve tanısal gidiş ölçütüyle çelişmemeleri durumunda kullanılmak üzere tasarlanmıştır:

**İlk dönem, o sırada akut dönemde:** Bu bozukluğun tanımlayıcı tanısal belirti ve zaman ölçütünü karşılayan ilk ortaya çıkışıdır. Akut dönem, belirti ve tanı ölçütlerinin tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

**İlk dönem, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren:** Tam olmayan bir yatışma, önceki dönemden sonra görülen iyileşmenin sürdürüldüğü ve bu bozukluğun tanımlayıcı tanı ölçütlerinin yalnızca bir bölümünün tam olarak karşılandığı zaman dilimidir.

**İlk dönem, o sırada tam bir yatışma gösteren:** Tam bir yatışma, önceki dönemden sonra, bu bozukluğa özgü hiçbir belirtinin kalmadığı zaman dilimidir.

**Çoğul dönemler, o sırada akut dönemde:** En az iki dönem olmasından sonra çoğul dönemlerden söz edilebilir (ilk dönemden sonra bir yatışma ve en az bir kez depresme).

**Çoğul dönemler, o sırada tam olmayan bir yatışma gösteren**

**Çoğul dönemler, o sırada tam bir yatışma gösteren**

**Sürekli:** Bu bozukluğun tanı koydurucu belirti ölçütlerini tam olarak karşılayan belirtiler, hastalık sürecinin büyük bir kesiminde bulunur ve bu süreçte eşikaltı evrelerinin süresi, genel hastalık sürecine göre çok kısadır.

**Belirlenmemiş**

**Varsa belirtiniz:**

**Katatoni ile giden** (başka bir ruhsal bozukluğa eşlik eden katatoni için tanı ölçütlerine başvurun, tanım için s.58-59)

**Kodlama notu:** Katatoni eştanısının varlığını belirtmek için 293.89 (F06.1) şizofreniye eşlik eden katatoni ek kodunu kullanın.

**O sıradaki ağırlığını belirtiniz:**

Bu bozukluğun ağırlığı, sanrılar, varsanılar, darmadağın konuşma, olağandışı psikodevinsel davranışlar ve silik (negatif) belirtileri kapsayan birincil psikoz belirtilerinin nicel değerlendirilmesi ile ölçülür. Bu belirtilerden her biri, o sıradaki ağırlığına göre (son yedi gün içinde en ağır olmak üzere), 0'dan (belirti yok), 4'e (belirti var ve ağır) dek değişen, 5 değerli bir ölçek üzerinden ölçülebilir. (DSM-5'te, Anabölüm III'te 'Değerlendirmeye Yönelik Ölçme Gereçleri' bölümünde, Psikoz Belirtisi Ağırlığının Klinisyenlerce Ölçülen Boyutları'na bakınız.)

**Not:** Şizofreni tanısı, ağırlık belirleyicisi kullanılmadan da konabilir.

### **2.1.5.2. ICD-10'a Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri**

ICD-10 (International Classification of Diseases-10<sup>th</sup> Version)'a göre Şizofreni tanısı koyabilmek için: A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir (26).

A.

1. Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

2. Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen)

3. Sanrılı algılama, hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler

4. Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dinsel/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

B.

1. Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

2. Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (tutarsızlık), uygunsuz konuşma ya da sözcük uydurma

3. Donakalım davranışı, örneğin taşkınlık, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, olumsuzculuk, konuşmazlık ve yarıkoma hali.

4. Yoksunluk belirtileri, örneğin belirgin kayıtsızlık, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle toplumsal çekilme ve toplumsal başarının düşmesine yol açar; bu belirtiler çökkünlüğe ya da antipsikotik ilaç tedavisine bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için: A grubu belirtilerden en az 1 tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az 2 tanesi ya da B grubu belirtilerden en az 2 tanesi; en az 1 aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

**Alt tipler:** DSM-5'e göre şizofreninin tüm alt tipleri kaldırılmış olup, ICD-10'a göre şizofreninin dokuz alt tipi yer almaktadır. Bunlar: paranoid, hebefrenik, ayrışmamış, katatonik, postşizofrenik, basit, kalıntı, başka ve belirlenmemiş şizofreni alt gruplarıdır.

### **2.1.6. Ayrıcı Tanı**

Psikotik belirtiler yaygın olarak birçok organik ve fonksiyonel beyin sendromunda görülebilmektedir. Bu yüzden, şizofreni tanısı konulurken diğer bozuklukların dışlanması gerekmektedir. Bu amaçla ayrıntılı bir hastalık öyküsü, aile öyküsü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, laboratuvar bulguları incelenmeli ve madde kullanımının neden olduğu psikotik bozukluklar dışlanmalıdır. Ayrıca hastalık belirtilerinin zaman içinde değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalı ve kişinin eğitim düzeyi, entelektüel düzeyi ve ait olduğu sosyodemografik çevrenin-kültürün özellikleri değerlendirilmelidir (27). Uygulamada tanı karmaşasına en çok neden olan durumlar içinde akut mani, psikotik özellikli depresyon, sanrısız bozukluklar, şizotipal kişilik bozukluğu ve psikomimetik maddelerin (esrar, kokain, fensiklidin gibi) kötüye kullanımı sayılabilir (27, 28).

### **2.1.7. Tedavi**

Şizofreninin ilaç ile tedavisi 1952 yılında klorpromazin'in keşfi ile başlayıp Birinci Kuşak Antipsikotik (BKA)'ler ve 2000'li yıllara doğru da İkinci Kuşak Antipsikotik (İKA)'ler ile genel psikopatoloji ve özellikle pozitif belirtiler üzerine odaklanılarak yapılmaya çalışıldı (29). Pozitif belirtilerin başarıyla tedavisi ile şizofreni hastaları toplumdan izole bir şekilde yaşamaktan kurtulmuşlardır. BKA'lar beynin tüm dopamin yollarında dopamin 2 (D<sub>2</sub>) reseptör antagonizması yaptığından ekstrapiramidal (EPS) yan etkilere fazla neden olurken; İKA'lar EPS yan etki profili açısından daha güvenli bulunmuştur (30). Ancak İKA grubu ilaçlar reseptör afiniteleri, yarı ömür farklılıkları, çok farklı sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemleri üzerinden atılmaları nedeniyle hepsi birbirinden farklı ilaçlardır (29). Nitekim olanzapin, klozapin, ketiapin gibi İKA'lar, BKA'ların aksine EPS yan etkilerine neden olmamakla birlikte CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of

Intervention Effectiveness) çalışmasına göre ciddi kilo alımı ve metabolik yan etkilere neden olmaktadır (31). Şizofreni hastalarında değişik bedensel hastalıkların gelişme riski ve erken ölüm, genel toplumdaki çok daha fazladır. Şizofreni hastalarında, özellikle klozapin, olanzapin, ketiapin gibi bazı antipsikotikleri kullanan hastalarda sık rastlanan obezite, ve insülin direnci, yüksek trigliserid düzeyleri ile birlikte hipertansiyon, metabolik sendrom'un çekirdek bileşenleri ve belirleyicileridir (32). Şizofreni hastalarının tedavisi geleneksel olarak hastanede semptomlar üzerinde odaklanmış olmasına rağmen, günümüzde bu tedavi psikososyal yaklaşımları, aileyi ve toplumu da içine alacak şekilde daha kapsamlı hale gelmiştir (30, 31). Şizofreninin tedavisinde son yıllardaki bütün psikososyal yaklaşımlara rağmen, yine de günümüzde şizofreni tedavisinin esasını AP tedavi oluşturur (31, 32). Bunun en çarpıcı kanıtı Leucht ve ark. (33)'ün 2013'de yayınlanan 43049 katılımcı verisinin değerlendirildiği çok geniş kapsamlı bir meta-analizde, 15 AP molekülünün etkinlik ve tolere edilmesi ile ilgili bir karşılaştırmada gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, şizofreni tedavisinde tüm ilaçların plaseboya göre önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (32).

### **2.1.8. Seyir**

Şizofrenide ortaya çıkan epizodlar arttıkça hastaların bir önceki seviyelerine gelmeleri zorlaşır. Her relapstan sonra biraz daha ağırlaşır. İntihar riski hastalığın erken dönemlerinde daha fazladır. Bir stres durumunu takiben ortaya çıkan psikotik epizodların prognozu genel olarak iyidir. İlk epizod sonrasında hastaların %5-10'unun bir daha psikotik epizod geçirmediği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü izleme çalışmasında ilk epizod sonrasında hastalığın yinelenmesi için geçen ortalama süre 1.4 yıl, ikinci yatış için 1.75 yıl olarak bulunmuştur. Hastalığın yinelenmesinde en önemli prediktör tedavi uyumu olarak belirlenmiştir (34, 35).

## **2.2. ANTİPSİKOTİKLER**

### **2.2.1. Genel Bilgiler**

Şizofreni gibi psikotik bozukluklarda, bipolar bozukluk akut dönem tedavisinde, şiddetli anksiyete bozukluklarında ve depresif durumlarda kullanılırlar.

İki grup antipsikotik ilaç vardır: birinci kuşak antipsikotikler, ikinci kuşak antipsikotikler (30).

### **2.2.2. Birinci Kuşak Antipsikotikler**

Tipik antipsikotikler, dopamin agonistleri, nöroleptikler ve klasik antipsikotikler olarak da bilinen bu grup ilaçlar fenotiyazinler, bütirofenonlar, tiyoksantenler, dihidroindolonlar, dibenzepinler, difenilbütülpiperidinler gibi alt kimyasal gruplara ayrılırlar (36). Alifatik zincirli fenotiyazinler klorpromazin, levomepromazin, promazin, triflupromazin; piperidin zincirli olanlar mezoridazin, perikiazin, pipotiyazin, tioridazin; piperazin zincirli olanlar perifenazin, flufenazin, trifluoperazin gibi ilaçlardır. Benperidol, droperidol ve haloperidol gibi ilaçlar bütirofenon; kloptentiksol, flupentiksol, tiyotiksen ve zükloptentiksol gibi ilaçlar tiyoksanten; molindon, dihidroindolon; klotiyapin ve loksapin dibenzepin; fluspirilen ve pimozid difenilbütülpiperidinler grubuna ait ilaçlardır (30, 36, 37). AP ilaçların tam etki mekanizması bilinmemektedir. Şizofreninin dopamin teorisine göre, pozitif belirtiler, mezolimbik dopamin yolağındaki aşırı aktivitenin sonucudur. Bu ilaçlar, dopamin yolağındaki dopaminerjik nörotransmisyonu azaltırlar. Yürüme ve hareketlerde yavaşlama, konuşma güçlüğü, uyku hali, ağız kuruluğu, bulanık görme, istemsiz kasılma gibi yan etkiler yapabilirler (36-38).

### **2.2.3. İkinci Kuşak Antipsikotikler**

Atipik antipsikotikler olarak da bilinen bu grup ilaçlar ilk olarak 90'lı yıllarda üretilmeye başlanmıştır. Serotonin-dopamin antagonistleri olarak da bilinirler. Dibenzepinler, benzisoksazol, tiyenobenzodiyazepinler gibi kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar (30). Dopamini seçici olarak beynin bazı bölgelerinde etkileyen ve serotonin üzerinden de dolaylı etkileri olan bu ilaçlar son 15 yıl içinde şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde daha yoğun olarak kullanılmaya başlamıştır. Risperidon, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, amisülprid, sertindol, ziprasidon gibi çeşitleri bulunmaktadır. Klasik antipsikotiklerin yaptığı pek çok yan etkiyi yapmamasına rağmen, uyku ve iştah artışı, şişmanlık, üreme işlevlerinde bozulma gibi yan etkileri görülür (37-39).



### **2.2.3.1. Klozapin**

Aslında İKA olan klozapin bazı özellikleri nedeniyle otoriteler tarafından diğer İKA'lardan ayrı tutulur. 1958 yılında İsviçre'de keşfedilmiştir. Bir dibenzodiyazepindir ve dopamin, serotonin (5-HT), histaminerjik (H) ve adrenerjik reseptör antagonisti özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle geniş bir etki alanı vardır (40). Klozapin D<sub>4</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>5</sub> reseptörlerine daha düşük afinite ile bağlanır. Klozapinin yararlı etkileri muhtemelen onun mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik nöronlar üzerindeki seçici etkileri ile gerçekleşmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar klozapinin mezolimbik sistemde dopamini azaltırken prefrontal dopaminerjik aktiviteyi artırması sayesinde şizofreninin negatif semptomlarını azalttığını göstermektedir. Deneysel çalışmalar nigrostriatal dopaminerjik sistemin aktivitesi üzerinde daha düşük miktarda etki etmesi sayesinde klozapine bağlı EPS yan etkilerinin daha az görüldüğünü göstermektedir. Sık görülen yan etkileri agranülositoz, miyokardit, siyalore ve kilo alımıdır (41-43).

### **2.3. ŞİZOFRENİ VE SİNİR HÜCRESİ DEJENERASYONU**

Etimolojik olarak bu kelime, "nöro-" (Sinir hücrelerini, yani nöronları ifade eder.) ve "dejenerasyon" (Doku ve organlardaki yapı ve fonksiyon kaybını ifade eder.) kelimelerinin birleşiminden oluşur. Bu nedenle, kelimenin tam anlamıyla, nörodejenerasyon, öncelikle nöronları etkileyen herhangi bir patolojik duruma karşılık gelir (44). Pratikte nörodejeneratif hastalıklar, spesifik fonksiyonel anatomik sistemlerde nöronların alt kümelerini etkileyen heterojen klinik ve patolojik olarak büyük bir nörolojik bozukluk grubunu temsil eder. Tersine, primer nöronal hastalıklardan sayılmayan neoplazm, ödem, kanama ve sinir sistemi travması, nörodejeneratif bozukluklar olarak kabul edilmez (44, 45). Yüzlerce farklı nörodejeneratif hastalık arasında, şimdiye kadar dikkatler çoğunlukla Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklara verilmiştir. Şizofreni nörodejeneratif özellikleri olan bir diğer bozukluktur (46).

Şizofrenide "nörodejeneratif" süreci tanımlamaya yönelik ilk girişimler şizofreni hastalarının beyinlerinde gliozisi tespit etme çabalarına odaklanmış ancak

çok fazla kanıt bulunamamıştır (47). Çevresel stresörler tarafından tetiklenen glukokortikoid hormonların şizofreni için artmış bir risk taşıdığı düşünülmüştür (48). Şizofrenideki nöronal hasarı açıklamak için ortaya çıkan bir diğer teori ise apoptozun uygunsuz aktivitesidir. Şizofreni hastalarının beyin dokusunda gliozis bulgularının görülmediği ve kortikal hacmin azaldığı durumlar, nöronal ve glial yoğunluğun bölgesel azalmasına ilişkin postmortem kanıtlar göz önüne alındığında, şizofreni patogenezinde apoptozisin de rolünün olabileceğine ilişkin hipotezler geliştirilmiştir (49). Antiapoptotik B-hücre lenfoma 2 (Bcl-2) proteini, şizofrenide incelenen ilk apoptosis düzenleyici faktördür. Bcl-2 aşırı ekspresyonunun nöronları iskemi ve glutamat toksisitesi gibi çeşitli apoptotik uyaranlara karşı koruduğu bilindiği için, düşük Bcl-2 şizofreni hastalarının kortekslerinde bozulmuş nöroprotektif mekanizmaların potansiyel kanıtı olarak yorumlanmıştır. Ayrıca, Bcl-2, dendrit seviyesinde apoptozisten bağımsız nörotrofik özelliklere sahiptir. Tüm bu veriler Bcl-2'nin şizofrenideki önemini göstermektedir (49, 50). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronların rejenerasyonunda, gelişiminde ve nöronal fonksiyonların korunmasında önemli rol oynayan bir nörotrofindir. Nörotransmitter sentezini, metabolizmasını, salınımını ve sinaptik plastisiteyi etkileyen hücrel mekanizmaları düzenlemek BDNF'nin diğer görevleridir. Postmortem çalışmalar, şizofrenide BDNF protein düzeylerinin hipokampüste azaldığını göstermiştir. Serum BDNF düzeyleri ölçülerek yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının serum BDNF düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu gözlenmiştir (8).

#### **2.4. ŞİZOFRENİ VE NÖROGÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI**

Nörogörüntüleme yöntemleri nörodejeneratif hastalıklarda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Şizofreni patogenezinin araştırılması için çalışmalar, hastalığın nörodejenerasyon ile ilişkisine dair kanıtlar sunmaktadır (20). 1976 yılında, Johnstone ve ark. (51) BT'yi şizofreni hastalarının lateral serebral ventriküllerinin genişlediğini göstermek için kullanmıştır. Bu dönemden sonra ventriküler sistemdeki bu doku kaybını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu dönemde şizofreni hastalarının temporal loblarının, hipokampuslarının, parahipokampal girus hacimlerinin azaldığı ortaya çıkarılmıştır (52). Kortikal yapıların gri madde hacimlerinin azaldığı gösterilmiştir. MRG'nin ilk çalışmaları frontal lob hacmi,

frontal lobun beyaz ve gri madde hacminin azalmış olduğunu göstermiştir (53). Voksel tabanlı morfometri (VTM) gibi bazı istatistiksel teknikleri kullanarak beyinde lokal veya global değişiklikleri inceleyen yöntemlerle yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarının gri madde hacim kayıplarının homojen olmadığını göstermiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar fronto-temporal kortikal bölgelerdeki gri madde kayıplarının daha belirgin olduğunu göstermiştir (54). Talamus, serebral korteks ile yoğun resiprokal bağlantılara sahiptir. Şizofreni hastalarında talamik kompleksin hacminde de azalma gösterilmiştir. Postmortem çalışmalar talamik kompleksin şizofreninin nörodejeneratif özelliğinden en fazla etkilenen kısımlarının anterior nükleus, mediodorsal nükleus ve pulvinar yapı olduğunu göstermiştir (55). Bu anlamlı sonuçlara karşılık şizofreni ile ilgili bazı çalışmalarda belirgin farklılıklar gösterilememiştir. Bunun ölçüm hatalarına, hastaların biyolojik heterojenite özelliklerine bağlı olduğu düşünülmüştür (53). Bazı yazarlar ventriküler genişlemenin ve gri madde kaybının ilerleyici olduğunu belirtirken, diğerleri bu değerlerin hastalık boyunca benzer olduğunu ifade etmiştir (54). Progresif nöroanatomik değişikliklerin hastalığın seyri sırasında değişme olasılığını incelemek için, ilk hastalık döneminden başlayarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. VTM çalışmalarında, prodrom döneminden şizofreni tanı kriterlerini karşılama dönemine kadar hastaların parahipokampal, fusiform, orbitofrontal ve singulat gri madde kayıplarının belirginleştiği ortaya çıkarılmıştır. Singulat girusla ilgili kesitsel çalışmalarda ise; bu bölgedeki değişikliklerin klinik ilerlemeyi gösteren bir öncül bölge olabileceğini göstermektedir (56).

OKT, nöronal dejenerasyonu, retinal sinir hücresi hasarını göstermede kullanılan bir diğer yöntemdir. Bazı çalışmalarda nörodejenerasyonun araştırılması için ideal bir doku olarak, vizüel yolaklar gösterilmiştir. Son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarda OKT yöntemi ile retinanın sinir ağlarındaki değişiklikleri izleyen birçok çalışma yapılmıştır. İlk çalışmalar multiple skleroz (MS), AH, PH gibi nörolojik hastalıklarda yapılmış ve hastalığın kliniğine paralel olarak retinal dejenerasyon tespit edilmiştir. Böylece retina tabakası anatomik olarak beyinin bir uzantısı ve santral sinir sisteminin bir parçası olarak düşünüldüğünde nöronal dejenerasyonu takip edebileceğimiz önemli bir anatomik yapı haline gelmiştir (2). Retina ve beyin dokusu nörogelişimsel olarak ektodermden gelişmekte olup ortak biyolojik kökenlere

sahiptir ve merkezi sinir sisteminin dışarıya açılan bir parçasıdır. Bu nedenle beyin yapısında ya da fonksiyonlarında oluşabilecek bir değişikliğin retinaya yansiyabileceği düşünülmüştür. İlerleyici beyin dokusu kaybının olduğu durumlarda (şizofreni gibi) retinada da bazı değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüş ve bu alanda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3).

#### **2.4.1. Optik Koherens Tomografi Hakkında Genel Bilgiler**

OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır. Oftalmolojide OKT'nin ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde, Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (4). OKT, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultrasonografiye benzer bir şekilde herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron ( $\mu\text{m}$ ))kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Yansıyan ışığın OKT'de bir reflektivite oluşturur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler (retina pigment epiteli gibi). Işığı geriye yansıtma özelliği düşük olan dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler (vitreus gibi). Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonografide olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Burada

hiperreflektif dokular (retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif dokular (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmaktadır (2-4).

## **2.4.2. Optik Koherens Tomografi Yardımıyla Ölçülebilen Önemli Parametreler**

Retina, ganglion hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur (3);

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

### **2.4.2.1. Ganglion Hücre Kompleksi**

RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. RSLT tabakası temporal (T) ve nasal (N) ana segmentlerden oluşmaktadır (54). Bunlarda kendi içinde süperior kadran ( TS, NS ) ve inferior (TI, NI ) kadran olarak değerlendirilmektedir. Neticede sağ ve sol gözde 6 adet bölgeden (N, NS, NI, T, TS, TI) toplam 12 bölge analiz edilmektedir. Anatomik olarak; RSLT, inferior ve süperiorde kalın, nazal ve temporalde ise incedir. Yaş, aksiyel uzunluk ve optik disk çapı OKT ile ölçülen RSLT kalınlığını etkileyen faktörlerdir. OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde; her 10 yıllık yaşlanma ile ortalama RSLT kalınlığında yaklaşık 1-2  $\mu\text{m}$ 'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Farklı spektral OKT'lerle yapılan normal popülasyon değerlendirmelerinde ise ortalama RSLT kalınlığı yine 90-113  $\mu\text{m}$  aralığında bildirilmiştir (3, 57).

RSLT beyindeki gri cevher dokusu ile benzerlik göstermekte olup RSLT kalınlığındaki değişiklikler retinal sinir dokusundaki aksonal hasara bağlı gelişmektedir. Ancak bu hasarın göz dibi muayenesi ve fotoğraflarla gösterilebilmesi için, ganglion hücrelerinin %50'sinin hasar görmesi ile mümkün

olabilmektedir. Yapılan çalışmalar; OKT ölçümlerindeki RSLT hasarı ile beyin atrofilerinin şiddeti arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (3).

OKT ile yapılan ilk çalışmalarda ganglion hücre kompleksi (RSLT+GHT+İPT) kalınlıklarına total olarak bakılabiliyordu. Ancak yeni gelişmiş OKT cihazları ile GHK denilen retinal sinir hücresinin tamamı cihaz tarafından otomatik olarak segmente edilerek RSLT, GHT, IPT şeklinde üç ayrı parametrenin ölçüm sonuçlarını çıkarabilmektedir (3).

#### **2.4.2.2. Koroid Kalınlık**

Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, retinanın pozisyonel durumunda, retinal artık maddelerin uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenmektedir. Bu nedenle kan akımını etkileyen her türlü sistemik olaydan etkilenmektedir (58).

Koroid kalınlığı dik olarak retina pigment epitelinin hiperreflektivitesinin dış kenarı ile koroid-sklera bileşkesinin iç kenarı arasında kalan mesafenin manuel olarak ölçülmesi ile bulunmaktadır. Ayrıca beyaz üzerine siyah OKT görüntülerinin siyah üzerine beyaz ya da renkli OKT görüntülere tercih edilmesi önerilir. Yapılan incelemeler sonucunda koroid, fovea altında en kalın ve temporale göre nazal retinada daha ince olarak bulunmuştur. Foveadan uzaklaşıldıkça koroid kalınlığı incelmektedir. Foveanın altında koroidin en kalın olmasının sebebi foveadaki retina hücrelerinin yüksek oksijen gereksiniminin karşılanabilmesidir. Subfoveal koroid kalınlığı oldukça değişken olup ırk ve cinsiyet arasında farklılıklar olabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmada erkeklerde  $291.3 \pm 53.1$   $\mu\text{m}$  ve kadınlarda  $252.7 \pm 40.9$   $\mu\text{m}$  bulunmuştur (3, 58).

#### **2.4.3. Optik Koherens Tomografi ve Şizofreni**

OKT'nin psikiyatride fark edilip kullanılmaya başlanması yakın zamanda yapılan birkaç çalışmayla kendini göstermiştir. Şizofrenin erken döneminde vizuel süreçlerde defisitinin tespit edilmiş olması, daha sonraki çalışmalarda dopaminin

retinada modölatör 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 (1). Daha sonra diğer psikiyatrik hastalıklarla (bipolar bozukluk, major depresyon, anksiyete bozuklukları vs.) ilgili çalışmalar yapılmıştır (2, 4, 59, 60).

Şizofreni progresif seyreden, tekrarlayıcı, genelde tam remisyonu olmayan ve serebral yapısal anormalliklerle seyrettiğine dair oldukça güçlü kanıtları olan bir hastalıktır (8). 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 (5-7). Nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan bazı araştırmalarda şizofreni olgularının bazı beyin işlevlerinde ve yapılarında değişimler olduğu gösterilmiştir. Beynin total hacminde azalmanın da olması hastalığın ilerleyici olduğunun bir işareti sayılmıştır (52-54). Bu nedenle şizofreni hastalarında retinal sinir ağında da dejenerasyon olabileceği düşüncesiyle bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda OKT'de aksonal dejenerasyonu gösterebilmek için genelde RSLT kalınlığına ve maküler volüme (MV) bakılmıştır (3).

Bu konuda yapılmış ilk çalışma 2010 yılında Ascaso ve ark. (61)'ın yapmış olduğu çalışma olup; Şizofreni hastalarında RSLT tabakasında incelleme ve MV'de azalma gösterilmiştir. Aynı çalışma grubu 2012 yılında benzer çalışmayı daha geniş hasta grubu ile tekrarladığında bir önceki çalışmalarını destekler nitelikte sonuçlar bulmuşlardır (62). 2013 yılında Lee ve ark. yüksek çözünürlüğü olan OKT ile şizofreni hastalarında yapmış oldukları çalışmada Hem RSLT hem de MV anlamlı azalmayı göstermiş olup ayrıca hastalığın şiddeti ve süresi ile RSLT ve MV anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (63). En son yapılmış olan çalışmada ise (1); tedaviye dirençli şizofreni ile remisyonda şizofreni hastalarının kontrol grubunu kıyaslanmış; bu çalışmada GHT ve İPT hasta grubunda belirgin olarak incelendiği tespit edilmiştir. Ayrıca GHT ve İPT'nin nörodejenerasyonu göstermede, RSLT ve MV'den daha spesifik olabileceği iddia edilmiş olup RSLT hasarının %50 ganglion hücre hasarı sonrası mümkün olabileceği düşüncesinden hareketle, dejenerasyonun RSLT'den önce nöronun hücre gövdesinde (GHT) başlamış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yine bu çalışmada (1) RSLT'nin bazı alt segmentlerinde incelmeye olsa da anlamlı düzeyde olmadığı ancak koroid kalınlığında anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. GHT ve İPT hacimlerinin şizofrenideki nörodejenerasyon takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak; şizofreni hastalarında, hem retinal sinir dejenerasyonu hem de mikrovasküler patoloji gelişmiş olduğu gösterilmiştir.

## **2.5. ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN BEYİNDEKİ SİNİR HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Şizofreni tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu AP'lerdir (30). Etki ve yan etkileri ilk keşfedildikleri zamandan bu yana sıklıkla araştırılan AP'lerin nöronların yapısını ve işlevini bir dizi mekanizma ile etkileyebileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (32). Bu mekanizmalar, çevreye cevap olarak kademeli hücresel değişikliklerin geliştiği nöronal plastisiteyi; hücre zarlarının hidrolizi ve bir inflamatuvar yanıtın neden olduğu nörotoksisiteyi; ve nükleer parçalanma, kromatinin yoğunlaşması ile karakterize apoptozisi içerir (64).

Nöroplastisite, sinaptik plastisite ve nörogenezisle karakterize olan ve sinir sisteminin çevresel değişikliklere adapte olabilme yeteneğini ifade eder (64). Nöroplastik değişiklikler dopamin 2 reseptör blokajı sonrası artan siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışına bağlıdır. cAMP, NMDA ve diğer reseptörleri fosforile eden protein kinaz A (PKA)'yı aktive eder. PKA, nöronal büyüme faktör genlerinin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda rol alır. Ayrıca, AP kullanımı sonrası nörotrofin sinir büyüme faktörü (NGF) artışı bildirilmiştir. NGF artışı D<sub>2</sub> reseptör blokajı ile ilişkilidir (64, 65). Jeste ve ark. (66) AP kullanımına bağlı striatal nöron kaybı, nöron boyutunda artışlar ve perfore sinapslar üzerinde durmuştur. Harrison (67) AP'ye bağlı inhibe edici sinapslarda artış, dendritik değişiklikler ve kaudat nükleusta gliozis ortaya çıktığını bildirmiştir. Hayvan çalışmalarında da haloperidol kullanımının parietal ve frontal loblarda NMDA reseptör bağlanma düzeyini artırdığı ve NMDA yoğunluğunu artırdığı bulunmuştur (65). Konradi ve Heckers (68) insan çalışmaları ile ilgili derlemelerinde, haloperidol kullanımına bağlı akson terminallerinin arttığını, denritlerde yoğunluk ve şekil değişikliklerinin ortaya çıktığını belirtmiştir. BDNF, AP'lerden etkilenen bir diğer nörotrofindir (8). Hayvan çalışmalarında kronik



olanzapin kullanımının hipokampus ve dentat girusta BDNF artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Ayrıca, hayvan çalışmalarında olanzapinin haloperidole bağlı BDNF düzeyi azalışını normalize ettiği bildirilmiştir (70). İnsanlarda yapılan MRG çalışmalarında, iki yıllık takip sonrasında olanzapin kullanımının haloperidol kullanımına göre anlamlı derecede daha düşük beyin gri cevher azalışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). İKA'lar açısından bakıldığında, 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması ile BDNF üretimini artırdıkları ve D<sub>2</sub> reseptör antagonizması ile BDNF düzeyini azalttıkları bilinmektedir (65). Bu durum olanzapinin BDNF-uyarıcı etkisini açıklamaktadır. Risperidon bir diğer 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonistidir, fakat D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinite göstermesi nedeniyle BDNF üretimini baskılamaktadır. Bu açıdan risperidon, BDNF üzerinde haloperidole benzer etkilere sahiptir. Bir diğer İKA olan ketiapin, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve BDNF ekspresyonunu indükler ve strese bağlı BDNF azalışını tersine çevirir (72). İKA'ların sadece striatum değil şizofreni nörobiyolojisi ile ilişkili diğer beyin bölgelerinde de nöroplastik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.

Haloperidol başta olmak üzere BKA'lar nöronların içerisine kalsiyum girişini artırarak nörotoksik etki gösterebilir. Andreassen ve ark. (73) AP'lerin nörotoksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, haloperidolün glutamat salınımında artışa ve glutaminerjik terminallerin boyutunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Bir diğer nörotoksisite çalışmasında, Sram ve ark. (74) hücre canlılığının haloperidole bağlı kaybolduğunu ve deoksiribo nükleik asit (DNA) onarımının engellendiğini bildirmiştir. Çalışmalar, AP'lerin apoptozisin düzenlenmesinde rol aldığını göstermektedir (65). AP'lere bağlı apoptozis ile ilgili çalışmalardan Noh ve ark. (75)'in haloperidol ile ilgili çalışması, DNA parçalanması ve nükleer membran parçalanması ile kortikal hücre kültürlerinde gliosis olmaksızın 24 saat içinde hücre ölümü ortaya çıktığını göstermiştir. Hieronymus ve ark. (76) klorpromazin kullanımına bağlı DNA parçalanması ve lenfoblastlarda hücre ölümü ortaya çıktığını belirtmiştir. Loeffler ve ark. (77) klozapinin nötrofil apoptozisine neden olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında olanzapin ve klozapin kullanımının frontal kortekste %30-50 Bcl-2 mesajcı ribo nükleik asit (mRNA) ve protein artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78). Jarskog ve ark. (79), AP'lerle tedavi edilen şizofreni hastalarında, daha önce AP ilaç kullanmamış gruba göre kortikal Bcl-2

düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar in vitro koşullarda gösterilmiş olan İKA'ların apoptozisi yavaşlattığı ve BKA'lardan haloperidolün seçici olarak proapoptotik Bcl-XS düzeylerini artırdığı bilgileri ile uyumludur (79).

Şizofreni, nörodejenerasyon ve buna bağlı nöroanatomik değişikliklerle seyreder; amigdala-hipokampus kompleksinin yapısal anormallikleri patogenezinde önemli rol oynar; nöroanatomik değişiklikler sabit değil, ilerleyicidir (80). Bu nöronal değişiklikler MRG, VTM, BT ve OKT gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (1, 51, 53, 54, 56). Şizofreni hastalarının OKT incelemelerinde, beynin bir uzantısı olan retina bölgesinde sağlıklı kontrol gruplarına göre değişiklikler tespit edilmiştir. Anlamlı sonuçlar bulunmuş olmakla birlikte çeşitli AP ilaçların şizofrenideki OKT bulguları üzerine etkisi henüz araştırılmamıştır (1). Bu yüzden OKT-şizofreni ilişkisini inceleyen çalışmaların önemli kısıtlılıklarından biri, beyinde farklı etki oluşturdukları bilinen AP ilaç alt gruplarının retina bulguları üzerinde ne şekilde etki ettiğinin bilinmemesidir (1). Literatürdeki çalışmalar AP ilaçları genel olarak ikiye ayırmaktadır (30). Ancak reseptör profili nedeniyle klozapini ayrı bir grup olarak değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır (41). Biz bu çalışmada, şizofreni hastalarının aldıkları AP tedavi alt grubunun OKT bulgularına etkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamız bu yönüyle AP tedavinin OKT bulgularına etkisini araştıran ilk çalışmadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamız, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğinde DSM-5 (25) tanı kriterlerine göre 01.07.2018-28.09.2018 tarihleri arasında şizofreni tanısıyla takip edilen, hastalıklarını tedavi amacıyla düzenli olarak birinci kuşak antipsikotik (BKAG), ikinci kuşak antipsikotik (İKAG) ve klozapin (KG) olmak üzere üç farklı gruptan ilaç kullanan hastalardan oluşmaktadır, geriye dönüktür ve bilgiler hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Çalışma evreninde 483 şizofreni hastasına ait veri bu çalışmayı yapmak amacıyla değerlendirildi. Polikliniğe başvurmuş şizofreni tanılı hastalardan klozapin kullanan 26 hasta, diğer İKA'ları kullanan 34 hasta, BKA kullanan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu aynı zamanda tedaviye dirençli olan veya olmayan şizofreni diye de iki gruba ayrıldı. Hastaların kullandıkları ilacın belirli doz aralıklarında olmasına dikkat edildi. Sağlıklı kontrol grubu hasta kayıt sistemi aracılığıyla, geçmişte herhangi bir nedenle OKT çekilmiş ancak psikiyatrik ya da organik patolojisi olmayan ve ilaç kullanmayan kişilerden seçildi.

Belirlenen dozlar şu şekildeydi: Klozapin (300-900 mg/gün), flufenazin (1-2 mg/gün), haloperidol (5-20 mg/gün), züklopentiksol (10-20 mg/gün), amisülpirid (200-800 mg/gün), aripiprazol (10-30 mg/gün), olanzapin (10-20 mg/gün), paliperidon (3-15 mg/gün), risperidon (1-8 mg/gün), ketiapin (150-750 mg/gün), klorpromazin (100-300 mg/gün), amisülprid (200-800 mg/gün), pimozid (2-20 mg/gün).

Kliniğimizde psikoz hasta dosyalarında rutin olarak bulunan sosyodemografik verileri, hastalık seyri, klinik değerlendirme ölçekleri ve ilaç kullanım öykülerinin olduğu dosyaları tarandı.. Hasta grubuna geçmişte uygulanmış klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) ve pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) verileri kayıt altına alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait sistemdeki OKT verileri kullanıldı.

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (19.04.2018/2018/146) alındı.

### 3.2. İÇLEME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Gönüllü-hasta grubunda aranacak kriterler şu şekilde planlandı:

1. DSM-5' e göre şizofreni tanısı almış olmak
2. Şizofreni tanısını 5 yıl veya daha fazla süre önce almış olmak
3. Şizofreni tanısıyla 2 yıl veya daha fazla süredir antipsikotik tedavi görüyor olmak
4. Hastalık açısından remisyonda olmak
5. Ek psikiyatrik hastalığa sahip olmamak
6. Bir göz hastalığına sahip olmamak
7. Sistemik bir hastalığa sahip olmamak
8. Antipsikotikler dışında ilaç kullanmamak
9. 18-65 yaş arasında olmak

Gönüllü-hasta grubunda araştırmadan dışlanma kriterleri şu şekildeydi:

1. Düzenli psikiyatrik takipten çıkmış olmak
2. Farklı gruplardan antipsikotik ilaçları aynı anda kullanıyor olmak
3. Belirlenen doz aralığında ilaç kullanmamak
4. Sistemik bir hastalığa sahip olmak
5. Hastalığın akut alevlenme döneminde olmak
6. Antipsikotikler dışında ilaç kullanmak
7. Ek psikiyatrik ya da göz hastalığına sahip olmak
8. 18-65 yaş arasında olmamak

Gönüllü-sağlıklı bireylerin araştırmadan dışlanma kriterleri şu şekildeydi:

1. Psikiyatrik hastalığa sahip olmak
2. Sistemik hastalığa sahip olmak
3. Herhangi bir gruptan ilaç kullanmak
4. Göz hastalığına sahip olmak

### **3.3. TEDAVİYE DİRENÇ KRİTERLERİ**

Kane ve ark. (81) tarafından 1988 yılında belirlenen kriterler tedaviye dirençli şizofreni kriteri olarak esas alındı. Bu kriterler şu şekildedir:

1. Geçmişte uygulanan tedaviye direnç kriteri: Önceki beş yıl içinde, altı hafta süre ile 1000 mg/gün klorpromazin veya eşdeğer dozda en az üç antipsikotik tedaviye yanıt alınamaması ve son beş yılda işlevselliğin iyi olduğu bir dönem olmaması
2. Psikopatolojinin ağırlığı kriteri: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanının 45 ve üzerinde olması, KPDÖ'nin 4 pozitif belirtisinden (düşünce çözülmesi, kuşkuculuk, halusinatuar davranış, olağan dışı düşünceler) en az ikisinin 4 ve üzerinde olması ve KGİÖ puanının 4 ve üzerinde olması
3. Prospektif tedaviye yanıtızlık kriteri: 60 mg/gün'e kadar haloperidol tedavisine yanıtızlık (Tedaviye yanıt KPDÖ puanının %20'den fazla düşmesi ve KGİÖ puanının 3 ve altına düşmesi veya KPDÖ puanının 35 ve altına düşmesi olarak tanımlanmıştır)

### **3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

#### **3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu**

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, hastalık süresi, atak sayısı ve yatış sayısının sorgulandığı bir form.

#### **3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği**

Klinik çalışmalardaki hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemlemek amacıyla geliştirilmiş, gözlemci tarafından puanlandırılan bir ölçektir. KGİÖ, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren üç bölümden oluşur (82).

### 3.4.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Kay ve ark. (83) tarafından geliştirilmiş, Kostakoğlu ve ark. (84) tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan yarı-yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Otuz maddeden oluşan ölçek pozitif ve negatif belirtilerin şiddeti yanı sıra genel psikopatoloji düzeyi hakkında bilgi vermektedir.

### 3.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İŞLEMİ

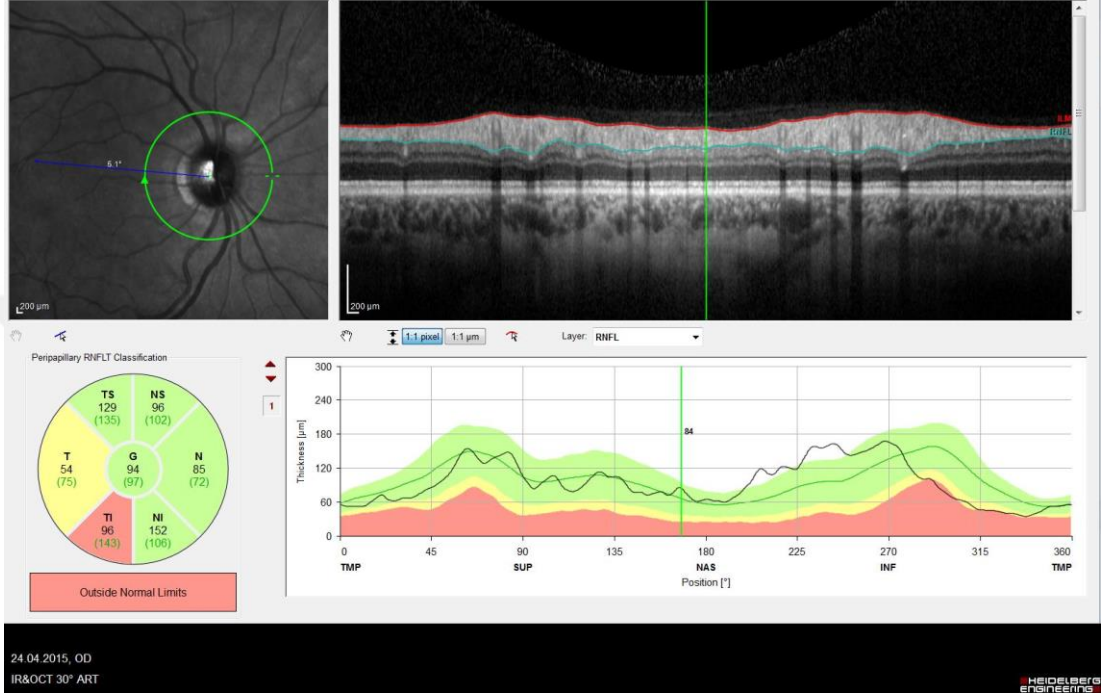
Her iki göze ait parametrelerin bir spektral OKT cihazı (Spectralis™ OCT, Version 6.0, Heidelberg Engineering, Germany) (3) yardımıyla non-invaziv olarak ölçülmesi yöntemidir (Resim 1).

İşlem için; bir metre yüksekliğindeki bir masanın üzerinde duran OKT cihazının önünde bir tabureye kişi oturtulur, çenesi ve alını cihazın üzerine yerleştirilir. OKT işlemi her hasta için ortalama 3-4 dakika sürmektedir (Resim 1). Çalışma sonlandıktan sonra göz hastalıkları kliniğinden spektral OKT verileri alınıp hasta dosyasına kaydedilir.



**Resim 1. Hastanemizde Bulunan ve Çalışmamızda Kullanılan Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı**

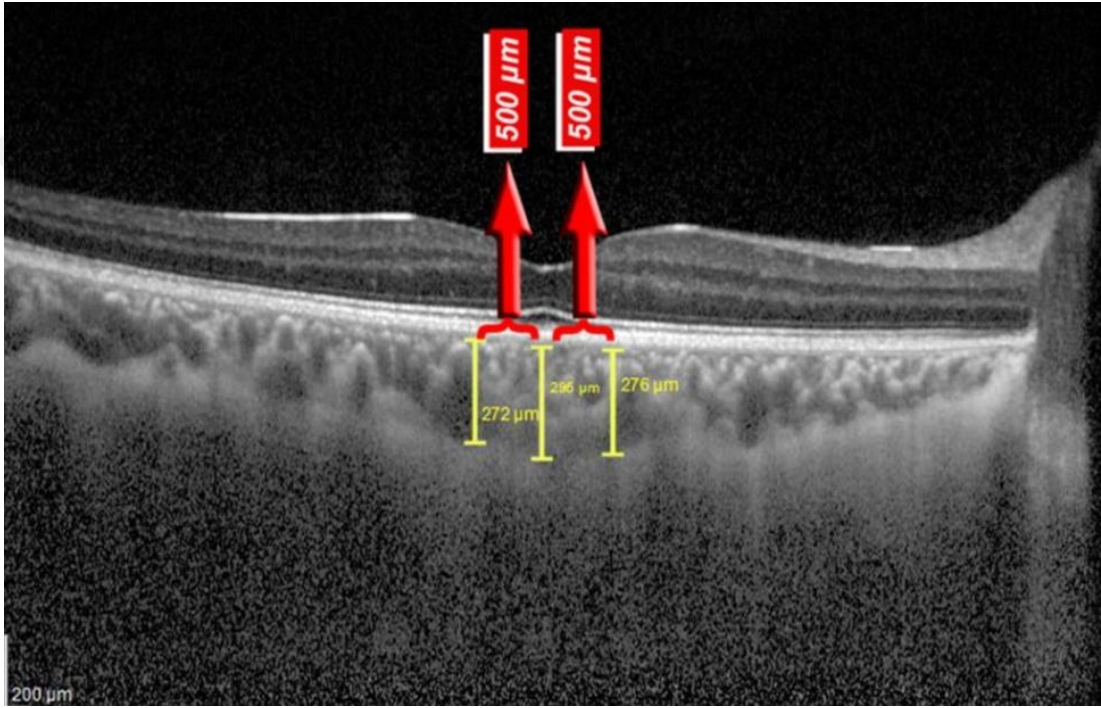
RSLT için N, nasal-süperior (NS), nasal-inferior (NI), T, temporal-süperior (TS), temporal-inferior (TI) ve ortalamayı içeren 7 adet ölçüm değeri alınır (Resim 2).



**Resim 2. Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile RSLT Ölçümü.** Üst sol resim, optik disk etrafında bir daire çizilerek peripapiller RSLT kalınlığı ölçümünü göstermektedir. Üst sağ resim, RSLT ile elde edilen veriyi göstermektedir. Alt sol resim, RSLT'ye ait N, NS, NI, T, TS, TI ve Ort verilerini göstermektedir. Alt sağ resim, RSLT kalınlığının haritalanmış halini göstermektedir.

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama

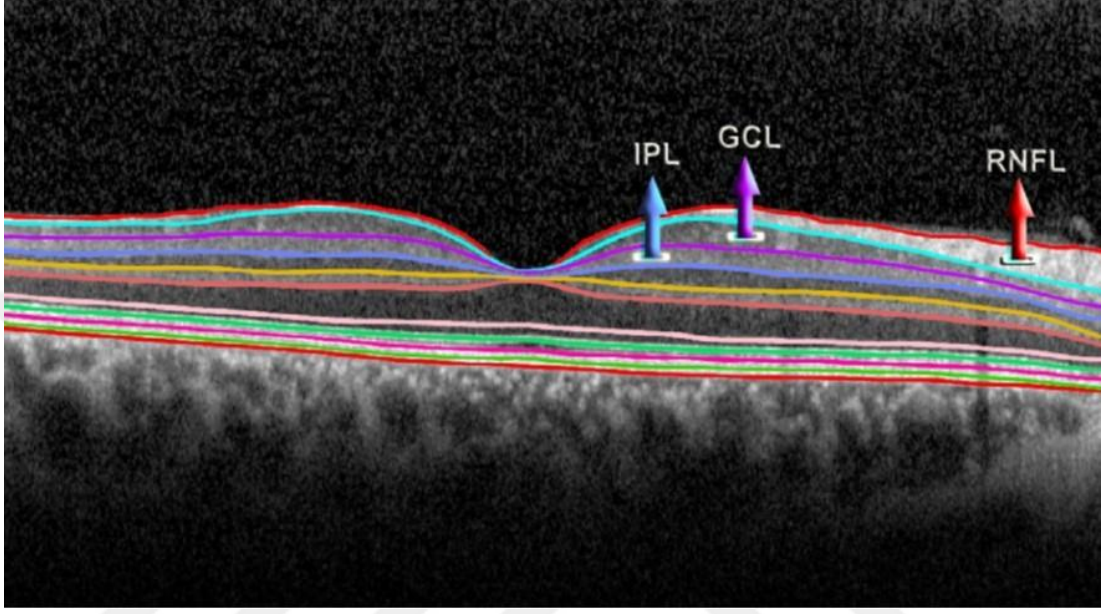
Spektral OKT cihazı yardımıyla koroid yapısı ölçülür. Koroid tabakası manuel olarak değerlendirilir. Retina pigment epitelinin dış kenarından koroid-sklera bağlantısına kadar dik bir çizgi çizilir. Subfoveal çizgiden 500  $\mu\text{m}$  aralıklarla nasal ve temporal tarafta iki ek çizgi çizilir. Bu üç ölçümün ortalama değeri koroid kalınlığı olarak kabul edilir (Resim 3). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hasta ve kontrol grubu verileri aynı kişi tarafından tanıları söylenmeden yapılmıştı.



**Resim 3. Koroid Tabakasının Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazındaki Görünüşü**



GHT ve İPT hacimleri spektral OKT cihazı ile ölçülür (Resim 4). Retinanın GHT, İPT, RSLT şeklinde segmentasyonu spektral OKT cihazı tarafından otomatik olarak yapılır.



**Resim 4. Ganglion Hücre Tabakası ve İç Pleksiform Tabakanın Spektral Optik Koherens Tomografi Cihazı ile Ölçümü**

Kayıt sisteminden elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait OKT verileri, hastaların kullandıkları ilaçlar ve sosyodemografik veriler SPSS programına (statistical package for the social sciences) yüklendi.

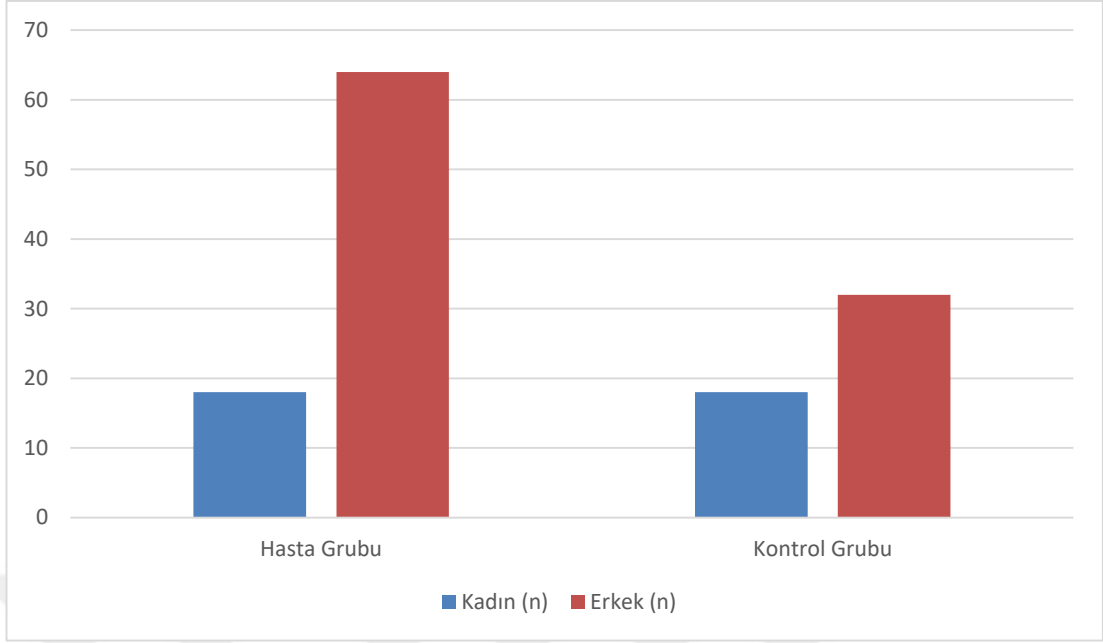
### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Deskriptif istatistiksel analizler olarak numerik değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlarda ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Grupları karşılaştırmak için sürekli değişkenlerde Student t testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda bağımlı değişkenler için Student t testi kullanıldı. Değişkenler kategorik ya da nominal olduğunda grupları karşılaştırmak için ki kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi ( $p$  değeri) 0.05 ya da altı olarak belirlendi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

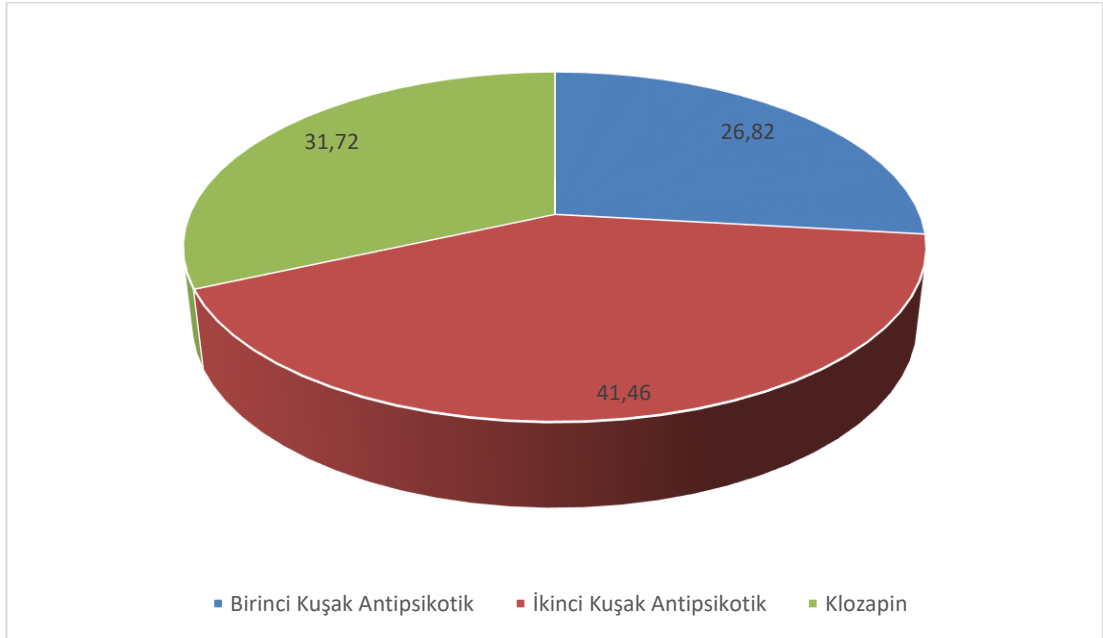
## 4.BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE ÖLÇEK VERİLERİ

Çalışmaya 82 hasta, 50 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hasta grubunun 18 (% 21.95)'i kadın, 64 (%78.05)'ü erkekti. Kontrol grubunun 18 (%36.00)'i kadın, 32 (%64.00)'si erkekti (Şekil 1). Hasta grubunun yaş ortalaması  $36.76 \pm 10.63$  (yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması  $41.02 \pm 13.69$  (yıl) idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.171$ ). Hasta alt gruplarından BKAG yaş ortalaması  $41.36 \pm 10.74$  (yıl), İKAG  $36.67 \pm 10.93$  (yıl), KG  $33.00 \pm 8.83$  (yıl) olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.345$ ). Hastaların 22 (%26.82)'si BKAG, 34 (%41.46)'ü İKAG, 26 (%31.72)'sı KG'dendi (Şekil 2). Hasta grubunda, kadınların 3 (%16.67)'ü, erkeklerin 19 (%29.69)'u BKAG'dandı. Hasta grubunda, kadınların 6 (%33.33)'sı, erkeklerin 28 (%43.75)'i İKAG'dandı. Hasta grubunda, kadınların 9 (%50.00)'u, erkeklerin 17 (%26.56)'si KG'dendi. Kadın cinsiyette; KG yaş ortalaması  $34.55 \pm 9.01$  (yıl), İKAG yaş ortalaması  $35.50 \pm 10.57$  (yıl), BKAG yaş ortalaması  $48.66 \pm 12.42$  (yıl), kontrol grubu yaş ortalaması  $44.83 \pm 17.64$  (yıl) olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.123$ ). Erkek cinsiyette; KG yaş ortalaması  $32.17 \pm 8.97$  (yıl), İKAG yaş ortalaması  $36.92 \pm 11.18$  (yıl), BKAG yaş ortalaması  $40.21 \pm 10.35$  (yıl), kontrol grubu yaş ortalaması  $38.87 \pm 11.14$  (yıl) olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.349$ ).



**Şekil 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı**



**Şekil 2. Hasta Grubunun İlaç Alt Gruplarına Göre Dağılımı**

KG'de 2 (%7.70) kişi eğitim almamıştı, 12 (%46.20)'si ilkokul mezunu, 2 (%7.70)'si ortaokul mezunu, 7 (%29.90)'si lise mezunu, 3 (%11.50)'ü yüksekokul mezunuydu. İKAG'da 2 (%5.90) kişi eğitim almamıştı, 13 (%38.20)'ü ilkokul mezunu, 7 (%20.60)'si ortaokul mezunu, 8 (%23.50)'i lise mezunu, 4 (%11.80)'ü yüksekokul mezunuydu. BKAG'da 4 (%18.20) kişi eğitim almamıştı, 9 (%40.90)'u ilkokul mezunu, 1 (%4.50)'i ortaokul mezunu, 5 (%22.70)'i lise mezunu, 3 (%13.60)'ü yüksekokul mezunuydu. Kontrol grubunda 5 (%10.00) kişi eğitim almamıştı, 7 (%14.00)'si ilkokul mezunu, 14 (%28.00)'ü ortaokul mezunu, 16 (%32.00)'sı lise mezunu, 8 (%16.00)'i yüksekokul mezunuydu (Tablo 1). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında eğitim durumu açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.008$ ). Hasta alt grupları arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.639$ ).

**Tablo 1. Eğitim Durumlarına Göre Grupların Dağılımı**

<b>Gruplar</b>	<b>Eğitim Durumu</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>KG</b>	Eğitim almamış	2	7.70	0.639
	İlkokul	12	46.20	
	Ortaokul	2	7.70	
	Lise	7	26.90	
	Yüksekokul	3	11.50	
	Total	26	100.00	
<b>İKAG</b>	Eğitim almamış	2	5.90	0.008*
	İlkokul	13	38.20	
	Ortaokul	7	20.60	
	Lise	8	23.50	
	Yüksekokul	4	11.80	
	Total	34	100.00	
<b>BKAG</b>	Eğitim almamış	4	18.20	0.008*
	İlkokul	9	40.90	
	Ortaokul	1	4.50	
	Lise	5	22.70	
	Yüksekokul	3	13.60	
	Total	22	100.00	
<b>Hasta Grubu Total</b>	Eğitim almamış	8	0.10	0.008*
	İlkokul	34	0.41	
	Ortaokul	10	0.12	
	Lise	20	0.25	
	Yüksekokul	10	0.12	
	Total	82	100.00	
<b>Kontrol Grubu</b>	Eğitim almamış	5	10.00	0.008*
	İlkokul	7	14.00	
	Ortaokul	14	28.00	
	Lise	16	32.00	
	Yüksekokul	8	16.00	
	Total	50	100.00	

\* $p < 0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu

KG’de 9 (%34.60) kişi evliydi, 16 (%61.50) kişi daha önce evlenmemiştir, 1 (%3.80) kişi boşanmıştır. İKAG’da 17 (%50.00) kişi evliydi, 15 (%44.10) kişi daha önce evlenmemiştir, 2 (%5.90) kişi boşanmıştır. BKAG’da 7 (31.80) kişi evliydi, 14 (%63.60) kişi daha önce evlenmemiştir, 1 (%4.50) kişi boşanmıştır. Kontrol grubunda 42 (%84.00) kişi evliydi, 6 (%12.00) kişi daha önce evlenmemiştir, 2 (%4.00) kişi boşanmıştır (Tablo 2). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında medeni durum açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda medeni durumun evli olma yönünde daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.027$ ). Hasta alt grupları arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.598$ ).

**Tablo 2. Medeni Durumlarına Göre Grupların Dağılımı**

Gruplar	Medeni Durum	Sayı (n)	Yüzde (%)	<i>p</i> değeri
<b>KG</b>	Evli	9	34.60	0.598
	Evlenmemiş	16	61.50	
	Boşanmış	1	3.80	
	Total	26	100.00	
<b>İKAG</b>	Evli	17	50.00	0.027*
	Evlenmemiş	15	44.10	
	Boşanmış	2	5.90	
	Total	34	100.00	
<b>BKAG</b>	Evli	7	31.80	0.027*
	Evlenmemiş	14	63.60	
	Boşanmış	1	4.50	
	Total	22	100.00	
<b>Hasta Grubu Total</b>	Evli	33	40.00	0.027*
	Evlenmemiş	45	55.00	
	Boşanmış	4	5.00	
	Total	82	100.00	
<b>Kontrol Grubu</b>	Evli	42	84.00	0.027*
	Evlenmemiş	6	12.00	
	Boşanmış	2	4.00	
	Total	50	100.00	

\* $p<0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu

KG'de 22 (%84.60) kişi çalışmıyordu, 1 (%3.80)'i işçiydi, 3 (%11.50)'ü memurdu. İKAG'da 28 (%82.40) kişi çalışmıyordu, 2 (%5.90)'si işçiydi, 4 (%11.80)'ü memurdu. BKAG'da 19 (%86.40) kişi çalışmıyordu, işçi yoktu, 3 (%13.60)'ü memurdu. Kontrol grubunda 14 (%28.00) kişi çalışmıyordu, 16 (%32.00)'sı işçiydi, 17 (%34.00)'si memurdu, 3 (%6.00)'ü ev hanımıydı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında çalışma durumu açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda çalışma durumunun daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.018$ ). Hasta alt grupları arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.854$ ).

Hasta grubundaki kadınların 7 (%38.88)'si tedaviye dirençli olmayan şizofreni (TDOŞ), 11 (%61.12)'i tedaviye dirençli şizofreni (TDS) olarak; hasta grubundaki erkeklerin 31 (%48.43)'i TDOŞ, 33 (%51.57)'ü TDS olarak belirlendi (Tablo 3). Tedaviye direnç açısından her iki grup arasında cinsiyetler açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.652$ ).

**Tablo 3. Tedaviye Direnç Açısından Grupların Cinsiyet Dağılımı**

Gruplar		Kadın	Erkek	Total	<i>p</i> değeri
TDOŞ	Sayı (n)	7	31	38	0.652
	Yüzde (%)	18.40	81.60	100.00	
TDS	Sayı (n)	11	33	44	
	Yüzde (%)	25.00	75.00	100.00	
Total	Sayı (n)	18	64	82	
	Yüzde (%)	22.00	78.00	100.00	

\* $p<0.05$

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDS: Tedaviye Dirençli Şizofreni



TDOŞ grubunun 16 (%42.10)'sı evli, 19 (%50.00)'u evlenmemiş, 3 (%7.90)'ü de boşanmıştı. TDŞ grubunun 17 (%38.60)'si evli, 26 (%59.10)'sı evlenmemiş, 1 (%2.30)'i de boşanmıştı (Tablo 4). Kontrol grubu da dâhil edilmek üzere gruplar arasında evlilik durumu açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda evli olma durumunun daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.000$ ). Tedaviye direnç açısından her iki grup arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.430$ ).

**Tablo 4. Tedaviye Direnç Açısından Grupların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı**

Gruplar		Evli	Evlenmemiş	Boşanmış	Total	<i>p</i> değeri
<b>TDOŞ</b>	Sayı (n)	16	19	3	36	0.430
	Yüzde (%)	42.10	50.00	7.90	100.00	
<b>TDŞ</b>	Sayı (n)	17	26	1	44	
	Yüzde (%)	38.60	59.10	2.30	100.00	
<b>Total</b>	Sayı (n)	33	45	4	82	
	Yüzde (%)	40.20	54.80	5.00	100.00	

\* $p<0.05$

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni

TDOŞ grubunun 2 (%5.30)'si eğitim almamıştı, 11 (%28.90)'i ilkokul, 8 (%21.10)'i ortaokul, 12 (%31.60)'si lise, 5 (%13.20)'i yüksekokul mezunuydu. TDŞ grubunun 6 (%13.60)'sı eğitim almamıştı, 23 (%52.30)'ü ilkokul, 2 (%4.50)'si ortaokul, 8 (%18.20)'i lise, 5 (%11.40)'i yüksekokul mezunuydu (Tablo 5). Kontrol grubu da dâhil edilmek üzere gruplar arasında eğitim durumu açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda eğitim düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.004$ ). Tedaviye direnç açısından her iki grup arasında eğitim durumu açısından TDOŞ grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0.036$ ).

**Tablo 5. Tedaviye Direnç Açısından Grupların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı**

Gruplar		Eğitim Almamış	İlkokul	Ortaokul	Lise	Yüksekokul	Total
<b>TDOŞ</b>	Sayı (n)	2	11	8	12	5	38
	Yüzde (%)	5.30	28.90	21.10	31.60	13.20	100.00
<b>TDŞ</b>	Sayı (n)	6	23	2	8	5	44
	Yüzde (%)	13.60	52.30	4.50	18.20	11.40	100.00
<b>Total</b>	Sayı (n)	8	34	10	20	10	82
	Yüzde (%)	9.70	41.50	12.20	24.40	12.20	100.00

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni

TDOŞ grubunun 31 (%81.60)'i çalışmıyor, 2 (%5.30)'si işçi, 5 (%13.20)'i memurdu, ev hanımı yoktu. TDŞ grubunun 38 (%86.40)'i çalışmıyor, 1 (%2.30)'i işçi, 5 (%11.40)'i memurdu, ev hanımı yoktu. Kontrol grubu da dâhil edilmek üzere gruplar arasında çalışma durumu açısından kontrol grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu, kontrol grubunda çalışma düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.000$ ) (Tablo 6). Tedaviye direnç açısından her iki grup arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.738$ ).

**Tablo 6. Tedaviye Direnç Açısından Grupların Çalışma Durumlarına Göre Dağılımı**

Gruplar		Çalışmıyor	İşçi	Memur	Ev Hanımı	Total	<i>p</i> değeri
<b>TDOŞ</b>	Sayı (n)	31	2	5	0	38	0.738
	Yüzde (%)	81.60	5.30	13.20	0.00	100.00	
<b>TDŞ</b>	Sayı (n)	38	1	5	0	44	
	Yüzde (%)	86.40	2.30	11.40	0.00	100.00	
<b>Total</b>	Sayı (n)	69	3	10	0	82	
	Yüzde (%)	84.10	3.70	12.20	0.00	100.00	

**\* $p<0.05$**

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni

İlaç alt gruplarına göre üçlü karşılaştırmalar yapıldı. KG, BKAG ve İKAG arasında medeni durum ( $p=0.598$ ), eğitim durumu ( $p=0.639$ ), çalışma durumu ( $p=0.854$ ) açısından anlamlı farklılık yoktu. Üçlü karşılaştırmada, hastalık süresi ( $p=0.130$ ), PANSS puanları ( $p=0.099$ ), KGİÖ puanları ( $p=0.093$ ), yatış sayısı ( $p=0.153$ ), atak sayısı ( $p=0.148$ ) açısından KG, BKAG ve İKAG arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 7).

**Tablo 7. İlaç Alt Gruplarına Göre Üçlü Karşılaştırma Sonuçları**

Değişkenler	Gruplar	Sayı (n)	Ortalama	SS	<i>p</i> değeri
Hastalık Süresi	KG	26	12.73	8.02	0.130
	İKAG	34	13.58	10.16	
	BKAG	22	17.95	9.76	
PANSS	KG	26	78.88	15.96	0.099
	İKAG	34	69.91	18.53	
	BKAG	22	75.63	11.64	
KGİÖ	KG	26	3.65	1.19	0.093
	İKAG	34	3.05	1.15	
	BKAG	22	3.68	1.35	
Yatış Sayısı	KG	26	3.50	2.33	0.153
	İKAG	34	3.05	2.50	
	BKAG	22	4.68	4.32	
Atak Sayısı	KG	26	5.92	3.75	0.148
	İKAG	34	5.11	2.87	
	BKAG	22	7.18	4.99	

\* $p<0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KGİÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği; SS: Standart Sapma

TDOŞ ve TDS gruplarının sosyodemografik verilere göre ikili karşılaştırmaları yapıldı. Bu sonuçlara göre her iki grup arasında eğitim durumları ( $p=0.036$ ), PANSS puanları ( $p=0.001$ ), KGiÖ puanları ( $p=0.000$ ), yatış sayısı ( $p=0.014$ ), atak sayısı ( $p=0.001$ ) açısından TDOŞ grubunun lehine anlamlı farklılık saptandı. TDS ve TDOŞ grupları arasında medeni durum ( $p=0.430$ ), çalışma durumu ( $p=0.738$ ), hastalık süresi ( $p=0.065$ ) açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8. Tedaviye Direnç Durumuna Göre İkili Karşılaştırma Sonuçları**

Değişkenler	Gruplar	Sayı (n)	Ortalama	SS	<i>p</i> değeri
Hastalık Süresi	TDOŞ	38	12.39	9.84	0.065
	TDS	44	16.29	9.01	
PANSS	TDOŞ	38	68.05	16.06	<b>0.001*</b>
	TDS	44	79.68	14.85	
KGiÖ	TDOŞ	38	2.89	0.92	<b>0.000*</b>
	TDS	44	3.86	1.32	
Yatış Sayısı	TDOŞ	38	2.73	2.17	<b>0.014*</b>
	TDS	44	4.40	3.54	
Atak Sayısı	TDOŞ	38	4.44	2.53	<b>0.001*</b>
	TDS	44	7.20	4.34	

\* $p<0.05$

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDS: Tedaviye Dirençli Şizofreni; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; KGiÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği; SS: Standart Sapma

TDOŞ grubunun 20 (%52.60)'si olanzapin (Per Oral (PO)), 9 (%23.70)'u risperidon (PO), 2 (%5.30)'si ketiapin (PO), 6 (%15.80)'sı haloperidol (PO), 1 (%2.60)'i zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (İntramüsküler (IM)) kullanıyordu. TDS grubunun 26 (%59.10)'sı klozapin (PO), 6 (%13.60)'sı olanzapin (PO), 2 (%4.50)'si ketiapin (PO), 8 (%18.20)'i haloperidol (PO), 1 (%2.30)'i klorpromazin (PO), 1 (%2.30)'i zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (IM) kullanıyordu.

TDOŞ grubunun 11 (28.90)'i ikinci bir ilaç kullanmıyordu. Aynı grubun 5 (%13.20)'i risperidon (PO), 1 (%2.60)'i risperidon depo enjeksiyon (IM), 10 (%26.30)'u ketiapin (PO), 1 (%2.60)'i aripiprazol (PO), 1 (%2.60)'i paliperidon (PO), 2 (%5.3)'si amisülprid (PO), 4 (%10.50)'ü klorpromazin (PO), 3 (%7.90)'ü zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (IM) kullanıyordu. TDS grubunun 5 (%11.40)'i ikinci bir ilaç kullanmıyordu. Aynı grubun 2 (%4.50)'si olanzapin (PO), 6 (%13.60)'sı risperidon (PO), 3 (%6.80)'ü ketiapin (PO), 2 (%4.50)'si paliperidon (PO), 1 (%2.30)'i amisülprid (PO), 8 (%18.20)'i haloperidol (PO), 8 (%18.20)'i klorpromazin (PO), 1 (%2.30)'i haloperidol dekanat depo enjeksiyon (IM), 1 (%2.30)'i pimozid (PO), 7 (%15.90)'si zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (IM) kullanıyordu.

TDOŞ grubunun 32 (%84.20)'si üçüncü bir ilaç kullanmıyordu. Aynı grubun 2 (%5.30)'si risperidon (IM), 1 (%2.60)'i amisülprid (PO), 1 (%2.60)'i pimozid (PO), 2 (%5.30)'si zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (IM) kullanıyordu. TDS grubunun 34 (%77.30)'ü üçüncü bir ilaç kullanmıyordu. Aynı grubun 3 (%6.80)'ü ketiapin (PO), 1 (%2.30)'i aripiprazol (PO), 1 (%2.30)'i paliperidon palmitat depo enjeksiyon (IM), 2 (%4.50)'si klorpromazin (PO), 3 (%6.80)'ü zoklopentiksol dekanat depo enjeksiyon (IM) kullanıyordu.

## 4.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİ

Yapılan deskriptif analizlerle elde edilen sağ göze ve sol göze ait RSLT (N, NS, NI, T, TS, TI, Ort), koroid tabakası, GHT ve İPT değerlerinin tedaviye direnç açısından karşılaştırması Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir. Üçlü karşılaştırmalarda tüm parametreler için anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ).

Sağ ve sol N, NI, T, Ort, GHT ve İPT kontrol grubunda TDŞ ve TDOŞ grubuna göre daha yüksekti.

**Tablo 9. Tedaviye Direnç Değişkeni Açısından Sağ Göze Ait Ölçüm Değerleri**

Parametre	Tanı	Sayı (n)	Ortalama	SS	p değeri
Sağ N	Kontrol	50	128.80	24.94	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	80.13	13.83	
	TDŞ	44	78.70	14.43	
Sağ NS	Kontrol	50	83.46	14.60	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	114.81	30.10	
	TDŞ	44	107.61	22.45	
Sağ NI	Kontrol	50	153.26	17.48	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	122.78	27.34	
	TDŞ	44	115.00	29.81	
Sağ T	Kontrol	50	145.62	14.55	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	73.39	9.94	
	TDŞ	44	74.63	17.09	
Sağ TS	Kontrol	50	107.10	8.55	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	138.47	21.39	
	TDŞ	44	131.75	18.28	
Sağ TI	Kontrol	50	74.58	8.66	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	144.05	20.39	
	TDŞ	44	138.47	25.64	
Sağ Ort	Kontrol	50	126.96	20.48	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	103.13	11.47	
	TDŞ	44	100.90	12.25	
Sağ Koroid	Kontrol	50	249.16	31.67	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	253.05	36.18	
	TDŞ	44	224.50	25.26	
Sağ GHT	Kontrol	50	1.20	0.04	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	1.11	0.11	
	TDŞ	44	1.05	0.07	
Sağ İPT	Kontrol	50	0.96	0.05	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	38	0.90	0.07	
	TDŞ	44	0.86	0.06	

\* $p < 0.05$

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

**Tablo 10. Tedaviye Direnç Değişkeni Açısından Sol Göze Ait Ölçüm Değerleri**

<b>Parametre</b>	<b>Tanı</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SS</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sol N</b>	<b>Kontrol</b>	50	125.12	25.42	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	72.63	10.80	
	<b>TDŞ</b>	44	74.90	21.86	
<b>Sol NS</b>	<b>Kontrol</b>	50	78.44	12.88	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	121.63	26.68	
	<b>TDŞ</b>	44	117.11	21.96	
<b>Sol NI</b>	<b>Kontrol</b>	50	154.14	18.67	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	117.71	21.76	
	<b>TDŞ</b>	44	113.38	26.84	
<b>Sol T</b>	<b>Kontrol</b>	50	147.32	14.57	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	71.73	9.26	
	<b>TDŞ</b>	44	71.54	15.15	
<b>Sol TS</b>	<b>Kontrol</b>	50	107.86	9.18	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	139.15	25.74	
	<b>TDŞ</b>	44	134.54	20.96	
<b>Sol TI</b>	<b>Kontrol</b>	50	72.12	9.22	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	147.52	23.04	
	<b>TDŞ</b>	44	138.56	23.96	
<b>Sol Ort</b>	<b>Kontrol</b>	50	108.80	8.70	<b>0.001*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	101.81	12.16	
	<b>TDŞ</b>	44	99.88	13.46	
<b>Sol Koroid</b>	<b>Kontrol</b>	50	247.66	37.02	<b>0.001*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	250.47	34.01	
	<b>TDŞ</b>	44	224.54	31.12	
<b>Sol GHT</b>	<b>Kontrol</b>	50	1.20	0.04	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	1.11	0.12	
	<b>TDŞ</b>	44	1.06	0.07	
<b>Sol İPT</b>	<b>Kontrol</b>	50	0.96	0.05	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	38	0.90	0.05	
	<b>TDŞ</b>	44	0.86	0.06	

\* $p < 0.05$

**Notlar:** TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka



Gruplar arasında ortaya çıkan anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının bulunması için çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Bu amaçla uygulanan testlere göre tedaviye direnç değişkeni ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 11, Tablo 12, Tablo 13 ve Tablo 14’de gösterildi.

**Tablo 11. Sağ Göze Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sağ N	Kontrol	TDOŞ	48.66842	4.08692	<b>0.000*</b>
		TDŞ	50.09545	3.92541	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-48.66842	4.08692	<b>0.000*</b>
		TDŞ	1.42703	4.20553	0.939
	TDŞ	Kontrol	-50.09545	3.92541	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-1.42703	4.20553	0.939
Sağ NS	Kontrol	TDOŞ	-31.35579	4.85633	<b>0.000*</b>
		TDŞ	-24.15364	4.66440	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	31.35579	4.85633	<b>0.000*</b>
		TDŞ	7.20215	4.99726	0.323
	TDŞ	Kontrol	24.15364	4.66440	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-7.20215	4.99726	0.323
Sağ NI	Kontrol	TDOŞ	30.47053	5.38844	<b>0.000*</b>
		TDŞ	38.26000	5.17549	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-30.47053	5.38844	<b>0.000*</b>
		TDŞ	7.78947	5.54482	0.341
	TDŞ	Kontrol	-38.26000	5.17549	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-7.78947	5.54482	0.341
Sağ T	Kontrol	TDOŞ	72.22526	3.09031	<b>0.000*</b>
		TDŞ	70.98364	2.96818	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-72.22526	3.09031	<b>0.000*</b>

		<b>TDS</b>	-1.24163	3.18000	0.919
	<b>TDS</b>	<b>Kontrol</b>	-70.98364	2.96818	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	1.24163	3.18000	0.919
<b>Sağ TS</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	-31.37368	3.53994	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	-24.65000	3.40004	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	31.37368	3.53994	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	6.72368	3.64268	0.159
	<b>TDS</b>	<b>Kontrol</b>	24.65000	3.40004	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-6.72368	3.64268	0.159
<b>Sağ TI</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	-69.47263	4.12285	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	-63.89727	3.95991	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	69.47263	4.12285	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	5.57536	4.24250	0.390
	<b>TDS</b>	<b>Kontrol</b>	63.89727	3.95991	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-5.57536	4.24250	0.390
<b>Sağ Ort</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	23.82842	3.38363	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	26.05091	3.24991	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	-23.82842	3.38363	<b>0.000*</b>
		<b>TDS</b>	2.22249	3.48182	0.799
	<b>TDS</b>	<b>Kontrol</b>	-26.05091	3.24991	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-2.22249	3.48182	0.799

\* $p < 0.05$

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDS: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama

Tablo 11’de görüldüğü üzere, bütün RSLT alt parametreleri için kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ grupları arasında sağ göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ). Sağ N, NI, T ve Ort kontrol grubunda TDŞ ve TDOŞ grubuna göre daha kalındı. Diğer RSLT parametreleri açısından sağ göz için TDOŞ ve TDŞ grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12. Sol Göze Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sol N	Kontrol	TDOŞ	52.48842	4.50602	<b>0.000*</b>
		TDŞ	50.21091	4.32794	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-52.48842	4.50602	<b>0.000*</b>
		TDŞ	-2.27751	4.63679	0.876
	TDŞ	Kontrol	-50.21091	4.32794	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	2.27751	4.63679	0.876
Sol NS	Kontrol	TDOŞ	-43.19158	4.45359	<b>0.000*</b>
		TDŞ	-38.67364	4.27759	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	43.19158	4.45359	<b>0.000*</b>
		TDŞ	4.51794	4.58284	0.587
	TDŞ	Kontrol	38.67364	4.27759	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-4.51794	4.58284	0.587
Sol NI	Kontrol	TDOŞ	36.42947	4.85395	<b>0.000*</b>
		TDŞ	40.75364	4.66212	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-36.42947	4.85395	<b>0.000*</b>
		TDŞ	4.32416	4.99482	0.663
	TDŞ	Kontrol	-40.75364	4.66212	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-4.32416	4.99482	0.663
Sol T	Kontrol	TDOŞ	75.58316	2.90269	<b>0.000*</b>
		TDŞ	75.77455	2.78797	<b>0.000*</b>

	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	-75.58316	2.90269	<b>0.000*</b>
		<b>TDŞ</b>	0.19139	2.98692	0.998
	<b>TDŞ</b>	<b>Kontrol</b>	-75.77455	2.78797	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-0.19139	2.98692	0.998
<b>Sol TS</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	-31.29789	4.13211	<b>0.000*</b>
		<b>TDŞ</b>	-26.68545	3.96881	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	31.29789	4.13211	<b>0.000*</b>
		<b>TDŞ</b>	4.61244	4.25203	0.525
	<b>TDŞ</b>	<b>Kontrol</b>	26.68545	3.96881	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-4.61244	4.25203	0.525
<b>Sol TI</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	-75.40632	4.17385	<b>0.000*</b>
		<b>TDŞ</b>	-66.44818	4.00890	<b>0.000*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	75.40632	4.17385	<b>0.000*</b>
		<b>TDŞ</b>	8.95813	4.29498	0.097
	<b>TDŞ</b>	<b>Kontrol</b>	66.44818	4.00890	<b>0.000*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-8.95813	4.29498	0.097
<b>Sol Ort</b>	<b>Kontrol</b>	<b>TDOŞ</b>	6.98421	2.46955	<b>0.015*</b>
		<b>TDŞ</b>	8.91364	2.37195	<b>0.001*</b>
	<b>TDOŞ</b>	<b>Kontrol</b>	-6.98421	2.46955	<b>0.015*</b>
		<b>TDŞ</b>	1.92943	2.54121	0.729
	<b>TDŞ</b>	<b>Kontrol</b>	-8.91364	2.37195	<b>0.001*</b>
		<b>TDOŞ</b>	-1.92943	2.54121	0.729

\* $p < 0.05$

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama

Tablo 12’de görüldüğü üzere, bütün RSLT alt parametreleri için kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ grupları arasında sol göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ). Sol N, NI, T ve Ort kontrol grubunda TDŞ ve TDOŞ grubuna göre daha kalındı. Diğer RSLT parametreleri açısından sol göz için TDOŞ ve TDŞ grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 13. Sağ Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sağ Koroid	Kontrol	TDOŞ	-3.89263	6.70072	0.831
		TDŞ	24.66000	6.43590	<b>0.001*</b>
	TDOŞ	Kontrol	3.89263	6.70072	0.831
		TDŞ	28.55263	6.89518	<b>0.000*</b>
	TDŞ	Kontrol	-24.66000	6.43590	<b>0.001*</b>
		TDOŞ	-28.55263	6.89518	<b>0.000*</b>
Sağ GHT	Kontrol	TDOŞ	0.08877	0.01719	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.14799	0.01651	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-0.08877	0.01719	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.05922	0.01768	<b>0.003*</b>
	TDŞ	Kontrol	-0.14799	0.01651	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-0.05922	0.01768	<b>0.003*</b>
Sağ İPT	Kontrol	TDOŞ	0.06248	0.01376	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.10153	0.01322	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-0.06248	0.01376	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.03904	0.01416	<b>0.018*</b>
	TDŞ	Kontrol	-0.10153	0.01322	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-0.03904	0.01416	<b>0.018*</b>

\* $p<0.05$

**Notlar:** GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka; TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma

Tablo 13’de görüldüğü üzere, sağ göz koroid tabakası açısından kontrol grubu ile TDOŞ grubu arasında anlamlı bir farklılık yokken ( $p=0.831$ ), kontrol grubunun koroid tabakasının daha kalın olduğu ve kontrol grubu ile TDŞ grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu, kontrol grubunda kalınlığın daha büyük olduğu ortaya çıktı ( $p=0.001$ ). TDOŞ ve TDŞ gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada sağ göze ait koroid tabakası açısından TDOŞ grubu koroid tabakasının daha kalın olduğu ve TDŞ ile TDOŞ grupları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.000$ ). Sağ göz GHT değeri açısından kontrol grubunun TDOŞ ve TDŞ gruplarına göre daha büyük bir değere sahip olduğu ve kontrol grubu ile TDŞ ve TDOŞ grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Sağ göz GHT açısından TDOŞ ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.003$ ). Bu farklılığın TDOŞ grubunun TDŞ grubuna göre daha yüksek bir sağ göz GHT tabakası kalınlığına sahip olmasından kaynaklandığı görüldü. Sağ göz İPT değeri açısından kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Sağ göz İPT değeri açısından kontrol grubu, TDŞ ve TDOŞ gruplarına göre daha yüksek İPT tabakası kalınlığına sahipti. Sağ göz İPT açısından TDOŞ ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.013$ ). Bu farklılığın TDOŞ grubunun TDŞ grubuna göre daha yüksek bir sağ göz İPT kalınlığına sahip olmasından kaynaklandığı görüldü.

**Tablo 14. Sol Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin Tedaviye Direnç Değişkenine Göre İstatistiksel Olarak Anlamlılık Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	p değeri
Sol Koroid	Kontrol	TDOŞ	-2.81368	7.37815	0.923
		TDŞ	23.11455	7.08656	<b>0.004*</b>
	TDOŞ	Kontrol	2.81368	7.37815	0.923
		TDŞ	25.92823	7.59227	<b>0.002*</b>
	TDŞ	Kontrol	-23.11455	7.08656	<b>0.004*</b>
		TDOŞ	-25.92823	7.59227	<b>0.002*</b>
Sol GHT	Kontrol	TDOŞ	0.09052	0.01792	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.14056	0.01721	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-0.09052	0.01792	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.05005	0.01844	<b>0.021*</b>
	TDŞ	Kontrol	-0.14056	0.01721	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-0.05005	0.01844	<b>0.021*</b>
Sol İPT	Kontrol	TDOŞ	0.06174	0.01254	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.09245	0.01204	<b>0.000*</b>
	TDOŞ	Kontrol	-0.06174	0.01254	<b>0.000*</b>
		TDŞ	0.03072	0.01290	<b>0.049*</b>
	TDŞ	Kontrol	-0.09245	0.01204	<b>0.000*</b>
		TDOŞ	-0.03072	0.01290	<b>0.049*</b>

\* $p < 0.05$

**Notlar:** GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka; TDOŞ: Tedaviye Dirençli Olmayan Şizofreni; TDŞ: Tedaviye Dirençli Şizofreni; SS: Standart Sapma

Tablo 14’de görüldüğü üzere, sol göz koroid tabakası açısından kontrol grubu ile TDOŞ arasında anlamlı bir farklılık yokken ( $p=0.923$ ), kontrol grubunun daha kalın sol göz koroid tabakasına sahip olduğu ve kontrol grubu ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.004$ ). TDOŞ ve TDŞ gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada sol göze ait koroid tabakası açısından TDOŞ grubunun daha yüksek bir değere sahip olduğu ve aralarındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.002$ ). Sol göz GHT açısından kontrol grubunun daha yüksek bir değere sahip olduğu ve kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Sol göz GHT açısından TDOŞ ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.021$ ). Sol göz GHT değerinin TDOŞ grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Sol göz İPT açısından kontrol grubunun daha yüksek bir değere sahip olduğu ve kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Sol göz İPT açısından TDOŞ ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.049$ ). Sol göz İPT değerinin TDOŞ grubunda TDŞ grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Yapılan deskriptif analizlerle elde edilen sağ göze ve sol göze ait RSLT, koroid tabakası, GHT ve İPT değerlerinin ilaç alt gruplarına göre karşılaştırması Tablo 15 ve Tablo 16’da gösterilmiştir. Üçlü karşılaştırmalarda tüm parametreler için anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ).



**Tablo 15. İlaç Alt Gruplarına Göre Sağ Göze Ait Ölçüm Değerleri**

Parametre	Tanı	Sayı (n)	Ortalama	SS	p değeri
Sağ N	Kontrol	50	128.80	24.94	<b>0.000*</b>
	KG	26	77.46	15.05	
	İKAG	34	80.20	13.32	
	BKAG	22	80.31	14.48	
Sağ NS	Kontrol	50	83.46	14.60	<b>0.000*</b>
	KG	26	103.84	13.73	
	İKAG	34	115.91	24.01	
	BKAG	22	111.68	38.03	
Sağ NI	Kontrol	50	153.26	17.48	<b>0.000*</b>
	KG	26	114.73	29.43	
	İKAG	34	122.11	26.20	
	BKAG	22	117.77	32.34	
Sağ T	Kontrol	50	145.62	14.55	<b>0.000*</b>
	KG	26	76.19	13.53	
	İKAG	34	73.08	10.50	
	BKAG	22	73.04	19.35	
Sağ TS	Kontrol	50	107.10	8.55	<b>0.000*</b>
	KG	26	133.57	20.45	
	İKAG	34	137.44	19.16	
	BKAG	22	132.40	20.98	
Sağ TI	Kontrol	50	74.58	8.66	<b>0.000*</b>
	KG	26	138.42	16.74	
	İKAG	34	145.91	23.79	
	BKAG	22	136.68	28.62	
Sağ Ort	Kontrol	50	126.96	20.48	<b>0.000*</b>
	KG	26	101.80	14.71	
	İKAG	34	103.47	9.29	
	BKAG	22	99.72	11.90	
Sağ Koroid	Kontrol	50	249.16	31.67	<b>0.001*</b>
	KG	26	228.76	26.42	
	İKAG	34	253.05	35.89	
	BKAG	22	224.63	29.82	
Sağ GHT	Kontrol	50	1.20	0.04	<b>0.000*</b>
	KG	26	1.07	0.05	
	İKAG	34	1.10	0.11	
	BKAG	22	1.06	0.10	
Sağ İPT	Kontrol	50	0.96	0.05	<b>0.000*</b>
	KG	26	0.86	0.05	
	İKAG	34	0.90	0.07	
	BKAG	22	0.86	0.08	

\* $p < 0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

**Tablo 16. İlaç Alt Gruplarına Göre Sol Göze Ait Ölçüm Değerleri**

Parametre	Tanı	Sayı (n)	Ortalama	SS	p değeri
Sol N	Kontrol	50	125.12	25.42	0.000*
	KG	26	73.07	13.27	
	İKAG	34	72.70	10.65	
	BKAG	22	76.54	28.12	
Sol NS	Kontrol	50	78.44	12.88	0.000*
	KG	26	113.65	20.85	
	İKAG	34	122.91	19.92	
	BKAG	22	120.04	32.56	
Sol NI	Kontrol	50	154.14	18.67	0.000*
	KG	26	112.92	23.16	
	İKAG	34	116.38	21.63	
	BKAG	22	116.77	30.72	
Sol T	Kontrol	50	147.32	14.57	0.000*
	KG	26	70.92	8.64	
	İKAG	34	71.73	9.36	
	BKAG	22	72.31	19.84	
Sol TS	Kontrol	50	107.86	9.18	0.000*
	KG	26	133.30	18.51	
	İKAG	34	138.55	21.85	
	BKAG	22	137.77	30.14	
Sol TI	Kontrol	50	72.12	9.22	0.000*
	KG	26	140.42	20.98	
	İKAG	34	147.73	20.62	
	BKAG	22	137.68	30.38	
Sol Ort	Kontrol	50	108.80	8.70	0.002*
	KG	26	99.23	11.30	
	İKAG	34	101.76	9.29	
	BKAG	22	101.09	18.52	
Sol Koroid	Kontrol	50	247.66	37.02	0.001*
	KG	26	227.80	36.58	
	İKAG	34	253.08	30.58	
	BKAG	22	221.36	28.84	
Sol GHT	Kontrol	50	1.20	0.04	0.000*
	KG	26	1.07	0.06	
	İKAG	34	1.10	0.12	
	BKAG	22	1.07	0.08	
Sol İPT	Kontrol	50	0.96	0.05	0.000*
	KG	26	0.86	0.05	
	İKAG	34	0.89	0.05	
	BKAG	22	0.88	0.07	

\* $p < 0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; SS: Standart Sapma; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior; Ort: Ortalama; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

Gruplar arasında ortaya çıkan anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının bulunması için çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Bu amaçla uygulanan testlere göre tedaviye direnç değişkeni ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 17, Tablo 18, Tablo 19, Tablo 20, Tablo 21 ve Tablo 22’de gösterildi.

**Tablo 17. Sağ Göz Nasal Bölgeye ve Sağ Göz Ortalamasına Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri	
Sağ N	Kontrol	KG	51.33846	4.60474	<b>0.000*</b>	
		İKAG	48.59412	4.23336	<b>0.000*</b>	
		BKAG	48.48182	4.87237	<b>0.000*</b>	
	KG	Kontrol	-51.33846	4.60474	<b>0.000*</b>	
		İKAG	-2.74434	4.96157	0.946	
		BKAG	-2.85664	5.51687	0.955	
	İKAG	Kontrol	-48.59412	4.23336	<b>0.000*</b>	
		KG	2.74434	4.96157	0.946	
		BKAG	-0.11230	5.21091	1.000	
	BKAG	Kontrol	-48.48182	4.87237	<b>0.000*</b>	
		KG	2.85664	5.51687	0.955	
		İKAG	0.11230	5.21091	1.000	
	Sağ NS	Kontrol	KG	-20.38615	5.43113	<b>0.001*</b>
			İKAG	-32.45176	4.99310	<b>0.000*</b>
			BKAG	-28.22182	5.74679	<b>0.000*</b>
KG		Kontrol	20.38615	5.43113	<b>0.001*</b>	
		İKAG	-12.06561	5.85200	0.171	
		BKAG	-7.83566	6.50695	0.625	
İKAG		Kontrol	32.45176	4.99310	<b>0.000*</b>	
		KG	12.06561	5.85200	0.171	
		BKAG	4.22995	6.14608	0.901	
BKAG		Kontrol	28.22182	5.74679	<b>0.000*</b>	
		KG	7.83566	6.50695	0.625	
		İKAG	-4.22995	6.14608	0.901	

Sağ NI	Kontrol	KG	38.52923	6.09295	<b>0.000*</b>
		İKAG	31.14235	5.60154	<b>0.000*</b>
		BKAG	35.48727	6.44707	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-38.52923	6.09295	<b>0.000*</b>
		İKAG	-7.38688	6.56511	0.675
		BKAG	-3.04196	7.29987	0.976
	İKAG	Kontrol	-31.14235	5.60154	<b>0.000*</b>
		KG	7.38688	6.56511	0.675
		BKAG	4.34492	6.89502	0.922
	BKAG	Kontrol	-35.48727	6.44707	<b>0.000*</b>
		KG	3.04196	7.29987	0.976
		İKAG	-4.34492	6.89502	0.922
Sağ Ort	Kontrol	KG	25,15231	3.81109	<b>0.000*</b>
		İKAG	23,48941	3.50372	<b>0.000*</b>
		BKAG	27,23273	4.03259	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-25,15231	3.81109	<b>0.000*</b>
		İKAG	-1,66290	4.10642	0.977
		BKAG	2,08042	4.56601	0.968
	İKAG	Kontrol	-23,48941	3.50372	<b>0.000*</b>
		KG	1,66290	4.10642	0.977
		BKAG	3,74332	4.31278	0.821
	BKAG	Kontrol	-27,23273	4.03259	<b>0.000*</b>
		KG	-2,08042	4.56601	0.968
		İKAG	-3,74332	4.31278	0.821

**\* $p < 0.05$**

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; Ort: Ortalama

Tablo 17’de görüldüğü üzere, nasal bölge RSLT parametreleri ve nasal bölge ortalaması için kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG grupları arasında sağ göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p < 0.05$ ). Diğer RSLT parametreleri açısından sağ göz için KG, İKAG ve BKAG grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 18. Sağ Göz Temporal Bölgeye Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sağ T	Kontrol	KG	69.42769	3.47620	<b>0.000*</b>
		İKAG	72.53176	3.19584	<b>0.000*</b>
		BKAG	72.57455	3.67823	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-69.42769	3.47620	<b>0.000*</b>
		İKAG	3.10407	3.74558	0.841
		BKAG	3.14685	4.16478	0.874
	İKAG	Kontrol	-72.53176	3.19584	<b>0.000*</b>
		KG	-3.10407	3.74558	0.841
		BKAG	0.04278	3.93380	1.000
	BKAG	Kontrol	-72.57455	3.67823	<b>0.000*</b>
		KG	-3.14685	4.16478	0.874
		İKAG	-0.04278	3.93380	1.000
Sağ TS	Kontrol	KG	-26.47692	4.02226	<b>0.000*</b>
		İKAG	-30.34118	3.69786	<b>0.000*</b>
		BKAG	-25.30909	4.25603	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	26.47692	4.02226	<b>0.000*</b>
		İKAG	-3.86425	4.33396	0.809
		BKAG	1.16783	4.81901	0.995
	İKAG	Kontrol	30.34118	3.69786	<b>0.000*</b>
		KG	3.86425	4.33396	0.809
		BKAG	5.03209	4.55175	0.687
	BKAG	Kontrol	25.30909	4.25603	<b>0.000*</b>
		KG	-1.16783	4.81901	0.995
		İKAG	-5.03209	4.55175	0.687
Sağ TI	Kontrol	KG	69.42769	3.47620	<b>0.000*</b>
		İKAG	72.53176	3.19584	<b>0.000*</b>

		<b>BKAG</b>	72.57455	3.67823	<b>0.000*</b>
	<b>KG</b>	<b>Kontrol</b>	-69.42769	3.47620	<b>0.000*</b>
		<b>İKAG</b>	3.10407	3.74558	0.436
		<b>BKAG</b>	3.14685	4.16478	0.989
	<b>İKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-72.53176	3.19584	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	-3.10407	3.74558	0.436
		<b>BKAG</b>	0.04278	3.93380	0.293
	<b>BKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-72.57455	3.67823	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	-3.14685	4.16478	0.989
		<b>İKAG</b>	-0.04278	3.93380	0.293

**\* $p < 0.05$**

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior

Tablo 18’de görüldüğü üzere, temporal bölge RSLT parametreleri açısından kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG grupları arasında sağ göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p < 0.05$ ). Diğer RSLT parametreleri açısından sağ göz için KG, İKAG ve BKAG grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 19. Sol Göz Nasal Bölgeye ve Sol Göz Ortalamasına Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sol N	Kontrol	KG	52.04308	5.07709	<b>0.000*</b>
		İKAG	52.41412	4.66761	<b>0.000*</b>
		BKAG	48.57455	5.37216	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-52.04308	5.07709	<b>0.000*</b>
		İKAG	0.37104	5.47052	1.000
		BKAG	-3.46853	6.08278	0.941
	İKAG	Kontrol	-52.41412	4.66761	<b>0.000*</b>
		KG	-0.37104	5.47052	1.000
		BKAG	-3.83957	5.74543	0.909
	BKAG	Kontrol	-48.57455	5.37216	<b>0.000*</b>
		KG	3.46853	6.08278	0.941
		İKAG	3.83957	5.74543	0.909
Sol NS	Kontrol	KG	-35.21385	4.98349	<b>0.000*</b>
		İKAG	-44.47176	4.58156	<b>0.000*</b>
		BKAG	-41.60545	5.27313	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	35.21385	4.98349	<b>0.000*</b>
		İKAG	-9.25792	5.36967	0.315
		BKAG	-6.39161	5.97064	0.708
	İKAG	Kontrol	44.47176	4.58156	<b>0.000*</b>
		KG	9.25792	5.36967	0.315
		BKAG	2,86631	5.63951	0.957
	BKAG	Kontrol	41.60545	5.27313	<b>0.000*</b>
		KG	6.39161	5.97064	0.708
		İKAG	-2.86631	5.63951	0.957
Sol NI	Kontrol	KG	41.21692	5.48079	<b>0.000*</b>
		İKAG	37.75765	5.03876	<b>0.000*</b>

		<b>BKAG</b>	37.36727	5.79933	<b>0.000*</b>
	<b>KG</b>	<b>Kontrol</b>	-41.21692	5.48079	<b>0.000*</b>
		<b>İKAG</b>	-3.45928	5.90551	0.936
		<b>BKAG</b>	-3.84965	6.56645	0.936
	<b>İKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-37.75765	5.03876	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	3.45928	5.90551	0.936
		<b>BKAG</b>	-0.39037	6.20228	1.000
	<b>BKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-37.36727	5.79933	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	3.84965	6.56645	0.936
		<b>İKAG</b>	0.39037	6.20228	1.000
<b>Sol Ort</b>	<b>Kontrol</b>	<b>KG</b>	9.56923	2.78356	<b>0.004*</b>
		<b>İKAG</b>	7.03529	2.55907	<b>0.034*</b>
		<b>BKAG</b>	7.70909	2.94534	<b>0.048*</b>
	<b>KG</b>	<b>Kontrol</b>	-9.56923	2.78356	<b>0.004*</b>
		<b>İKAG</b>	-2.53394	2.99927	0.833
		<b>BKAG</b>	-1.86014	3.33495	0.944
	<b>İKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-7.03529	2.55907	<b>0.034*</b>
		<b>KG</b>	2.53394	2.99927	0.833
		<b>BKAG</b>	0.67380	3.14999	0.997
	<b>BKAG</b>	<b>Kontrol</b>	-7.70909	2.94534	<b>0.048*</b>
		<b>KG</b>	1.86014	3.33495	0.944
		<b>İKAG</b>	-0.67380	3.14999	0.997

\* $p<0.05$

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; N: Nasal; NS: Nasal-Süperior; NI: Nasal-İnferior; Ort: Ortalama

Tablo 19’da görüldüğü üzere, nasal bölge RSLT parametreleri ve nasal bölge ortalaması için kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG grupları arasında sol göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ). Diğer RSLT parametreleri açısından sol göz için KG, İKAG ve BKAG grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).



**Tablo 20. Sol Göz Temporal Bölgeye Ait RSLT Ölçüm Değerlerinin Üç İlaç Alt Grubuna Göre İstatistiksel Olarak Karşılaştırması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	<i>p</i> değeri
Sol T	Kontrol	KG	76.39692	3.27225	<b>0.000*</b>
		İKAG	75.58471	3.00834	<b>0.000*</b>
		BKAG	75.00182	3.46244	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-76.39692	3.27225	<b>0.000*</b>
		İKAG	-0.81222	3.52583	0.996
		BKAG	-1.39510	3.92044	0.984
	İKAG	Kontrol	-75.58471	3.00834	<b>0.000*</b>
		KG	0.81222	3.52583	0.996
		BKAG	-0.58289	3.70301	0.999
	BKAG	Kontrol	-75.00182	3.46244	<b>0.000*</b>
		KG	1.39510	3.92044	0.984
		İKAG	0.58289	3.70301	0.999
Sol TS	Kontrol	KG	-25.44769	4.66010	<b>0.000*</b>
		İKAG	-30.69882	4.28426	<b>0.000*</b>
		BKAG	-29.91273	4.93094	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	25.44769	4.66010	<b>0.000*</b>
		İKAG	-5.25113	5.02123	0.723
		BKAG	-4.46503	5.58320	0.854
	İKAG	Kontrol	30.69882	4.28426	<b>0.000*</b>
		KG	5.25113	5.02123	0.723
		BKAG	0.78610	5.27355	0.999
	BKAG	Kontrol	29.91273	4.93094	<b>0.000*</b>
		KG	4.46503	5.58320	0.854
		İKAG	-0.78610	5.27355	0.999
Sol TI	Kontrol	KG	-68.30308	4.71172	<b>0.000*</b>
		İKAG	-75.61529	4.33171	<b>0.000*</b>

		<b>BKAG</b>	-65.56182	4.98557	<b>0.000*</b>
	<b>KG</b>	<b>Kontrol</b>	68.30308	4.71172	<b>0.000*</b>
		<b>İKAG</b>	-7.31222	5.07685	0.477
		<b>BKAG</b>	2.74126	5.64504	0.962
	<b>İKAG</b>	<b>Kontrol</b>	75.61529	4.33171	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	7.31222	5.07685	0.477
		<b>BKAG</b>	10.05348	5.33197	0.239
	<b>BKAG</b>	<b>Kontrol</b>	65.56182	4.98557	<b>0.000*</b>
		<b>KG</b>	-2.74126	5.64504	0.962
		<b>İKAG</b>	-10.05348	5.33197	0.239

**\* $p < 0.05$**

**Notlar:** RSLT: Retinal Sinir Lifi Tabakası; KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; T: Temporal; TS: Temporal-Süperior; TI: Temporal-İnferior

Tablo 20’de görüldüğü üzere, temporal bölge RSLT parametreleri açısından kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG grupları arasında sol göz açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p < 0.05$ ). Diğer RSLT parametreleri açısından sol göz için KG, İKAG ve BKAG grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 21. Sağ Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin İlaç Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	p değeri
Sağ Koroid	Kontrol	KG	20.39077	7.64094	<b>0.042*</b>
		İKAG	-3.89882	7.02469	0.945
		BKAG	24.52364	8.08503	<b>0.015*</b>
	KG	Kontrol	-20.39077	7.64094	<b>0.042*</b>
		İKAG	-24.28959	8.23306	<b>0.020*</b>
		BKAG	4.13287	9.15450	0.969
	İKAG	Kontrol	3.89882	7.02469	0.945
		KG	24.28959	8.23306	<b>0.020*</b>
		BKAG	28.42246	8.64679	<b>0.007*</b>
	BKAG	Kontrol	-24.52364	8.08503	<b>0.015*</b>
		KG	-4.13287	9.15450	0.969
		İKAG	-28.42246	8.64679	<b>0.007*</b>
Sağ GHT	Kontrol	KG	0.13025	0.01980	<b>0.000*</b>
		İKAG	0.09669	0.01820	<b>0.000*</b>
		BKAG	0.14595	0.02095	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-0.13025	0.01980	<b>0.000*</b>
		İKAG	-0.03355	0.02133	0.398
		BKAG	0.01570	0.02372	0.911
	İKAG	Kontrol	-0.09669	0.01820	<b>0.000*</b>
		KG	0.03355	0.02133	0.398
		BKAG	0.04925	0.02240	0.129
	BKAG	Kontrol	-0.14595	0.02095	<b>0.000*</b>
		KG	-0.01570	0.02372	0.911
		İKAG	-0.04925	0.02240	0.129
Sağ İPT	Kontrol	KG	0.09726	0.01565	<b>0.000*</b>
		İKAG	0.06380	0.01439	<b>0.000*</b>
		BKAG	0.09744	0.01656	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-0.09726	0.01565	<b>0.000*</b>
		İKAG	-0.03346	0.01686	0.199
		BKAG	0.00017	0.01875	1.000
	İKAG	Kontrol	-0.06380	0.01439	<b>0.000*</b>
		KG	0.03346	0.01686	0.199
		BKAG	0.03364	0.01771	0.233
	BKAG	Kontrol	-0.09744	0.01656	<b>0.000*</b>
		KG	-0.00017	0.01875	1.000
		İKAG	-0.03364	0.01771	0.233

\* $p < 0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 21’de görüldüğü üzere, sağ göz koroid tabakası açısından kontrol grubunun daha yüksek bir değere sahip olduğu ve kontrol grubu ile KG ( $p=0.042$ ) ve BKAG ( $p=0.015$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunurken, kontrol grubu ile İKAG arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.945$ ). KG, İKAG ve BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarda, KG ile İKAG arasında anlamlı farklılık bulunurken ( $p=0.020$ ), KG ile BKAG arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.969$ ). Sağ göz koroid tabakası kalınlığı değerinin İKAG’da, KG ve BKAG’a göre daha yüksek olduğu saptandı. İKAG ile BKAG arasında sağ göz koroid tabakası kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.007$ ). Sağ göz GHT açısından kontrol grubu ile KG ( $p=0.000$ ), İKAG ( $p=0.000$ ), BKAG ( $p=0.000$ ) arasında anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunun sağ göz GHT değeri KG, BKAG ve İKAG’dan daha yüksekti. Sağ göz GHT açısından KG, İKAG ve BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalar anlamlı bulgular vermedi ( $p>0.05$ ). Sağ göz İPT açısından kontrol grubu ile KG, İKAG, BKAG arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Kontrol grubunun sağ göz İPT değeri KG, BKAG ve İKAG’dan daha yüksekti. Sağ göz İPT açısından KG, İKAG ve BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalar anlamlı bulgular vermedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 22. Sol Göze Ait Koroid, GHT, İPT Ölçüm Değerlerinin İlaç Alt Gruplarına Göre Karşılaştırılması**

Bağımlı Değişken	Tanı (I)	Tanı (J)	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Hata	p değeri
Sol Koroid	Kontrol	KG	19.85231	8.24851	0.081
		İKAG	-5.42824	7.58325	0.891
		BKAG	26.29636	8.72791	<b>0.016*</b>
	KG	Kontrol	-19.85231	8.24851	0.081
		İKAG	-25.28054	8.88771	<b>0.026*</b>
		BKAG	6.44406	9.88241	0.915
	İKAG	Kontrol	5.42824	7.58325	0.891
		KG	25.28054	8.88771	<b>0.026*</b>
		BKAG	31.72460	9.33434	<b>0.005*</b>
	BKAG	Kontrol	-26.29636	8.72791	<b>0.016*</b>
		KG	-6.44406	9.88241	0.915
		İKAG	-31.72460	9.33434	<b>0.005*</b>
Sol GHT	Kontrol	KG	0.13266	0.02056	<b>0.000*</b>
		İKAG	0.09891	0.01890	<b>0.000*</b>
		BKAG	0.12784	0.02176	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-0.13266	0.02056	<b>0.000*</b>
		İKAG	-0.03376	0.02216	0.426
		BKAG	-0.00483	0.02464	0.997
	İKAG	Kontrol	-0.09891	0.01890	<b>0.000*</b>
		KG	0.03376	0.02216	0.426
		BKAG	0.02893	0.02327	0.601
	BKAG	Kontrol	-0.12784	0.02176	<b>0.000*</b>
		KG	0.00483	0.02464	0.997
		İKAG	-0.02893	0.02327	0.601
Sol İPT	Kontrol	KG	0.09546	0.01423	<b>0.000*</b>
		İKAG	0.06524	0.01309	<b>0.000*</b>
		BKAG	0.07791	0.01506	<b>0.000*</b>
	KG	Kontrol	-0.09546	0.01423	<b>0.000*</b>
		İKAG	-0.03023	0.01534	0.205
		BKAG	-0.01755	0.01705	0.733
	İKAG	Kontrol	-0.06524	0.01309	<b>0.000*</b>
		KG	0.03023	0.01534	0.205
		BKAG	0.01267	0.01611	0.860
	BKAG	Kontrol	-0.07791	0.01506	<b>0.000*</b>
		KG	0.01755	0.01705	0.733
		İKAG	-0.01267	0.01611	0.860

\* $p < 0.05$

**Notlar:** KG: Klozapin Grubu; İKAG: İkinci Kuşak Antipsikotik Grubu; BKAG: Birinci Kuşak Antipsikotik Grubu; GHT: Ganglion Hücre Tabakası; İPT: İç Pleksiform Tabaka

Tablo 22’de görüldüğü üzere, sol göz koroid tabakası açısından kontrol grubu ile BKAG ( $p=0.016$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, kontrol grubu ile KG ( $p=0.810$ ) ve İKAG ( $p=0.891$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sol göz koroid tabakası kalınlığı en yüksek olan İKAG iken, İKAG’ı kontrol grubu, KG ve BKAG takip etti. KG, İKAG ve BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarda, KG ile İKAG arasında anlamlı farklılık bulunurken ( $p=0.026$ ), KG ile BKAG arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.915$ ). İKAG ile BKAG arasında da anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.005$ ). Sol göz GHT açısından kontrol grubunun GHT değerinin daha yüksek olduğu ve kontrol grubu ile KG ( $p=0.000$ ), İKAG ( $p=0.000$ ), BKAG ( $p=0.000$ ) arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. Sol göz GHT açısından KG, İKAG ve BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalar anlamlı bulgular vermedi ( $p>0.05$ ). Sol göz İPT açısından kontrol grubunun İPT değerinin daha yüksek olduğu ve kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Sağ göz İPT açısından KG, İKAG, BKAG’ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalar anlamlı bulgular vermedi ( $p>0.05$ ).

TDOŞ grubunun sağ koroid tabakaları İKAG ( $260.37\pm 33.47$ ) ve BKAG ( $229.44\pm 36.21$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.023$ ). TDOŞ grubunun sol koroid tabakaları İKAG ( $259.03\pm 29.10$ ) ve BKAG ( $222.88\pm 35.55$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.004$ ). TDOŞ grubunun sağ GHT tabakaları İKAG ( $1.12\pm 0.12$ ) ve BKAG ( $1.11\pm 0.10$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.824$ ). TDOŞ grubunun sol GHT tabakaları İKAG ( $1.11\pm 0.12$ ) ve BKAG ( $1.09\pm 0.10$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.682$ ).

TDŞ grubunun sağ koroid tabakaları KG ( $228.76\pm 26.42$ ), İKAG ( $210.60\pm 11.92$ ) ve BKAG ( $221.30\pm 25.56$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.298$ ). TDŞ grubunun sol koroid tabakaları KG ( $227.80\pm 36.58$ ), İKAG ( $218.60\pm 6.73$ ) ve BKAG ( $220.30\pm 24.71$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.711$ ). TDŞ grubunun sağ GHT tabakaları KG ( $1.07\pm 0.05$ ), İKAG ( $1.05\pm 0.05$ ) ve BKAG ( $1.02\pm 0.09$ ) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.114$ ). TDŞ grubunun sol GHT

tabakaları KG (1.07±0.06), İKAG (1.03±0.10) ve BKAG (1.06±0.07) grubunda olmalarına göre karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.520$ ).



## 5. TARTIŞMA

### 5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE ÖLÇEK VERİLERİ

Sosyodemografik veriler ve ölçek verileri ile ilgili elde ettiğimiz bulgular çalışmamızın ilk önemli bulgularıydı. Şizofreni hastalarının eğitim düzeyi, eğitimi sürdürme açısından çeşitli zorluklar yaşadığı bilinmektedir (85). Çalışmamızda, kontrol grubu ile hasta grubu arasında eğitim durumu açısından anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0.008$ ). Hasta grubunun eğitim düzeyi daha düşüktü. İlaç alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada eğitim durumu açısından farklılık bulunmadı ( $p=0.639$ ). Bizim bulgularımıza benzer olarak, Arıbi ve ark. (85) şizofreninin eğitim üzerinde negatif etkileri olduğunu göstermiştir. Burgess ve ark. (86) şizofreni tanılı hastaların eğitim düzeyinin bipolar bozukluk tanılı hastalara göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarının medeni durumlarını araştıran çalışmalar, erken başlangıçlı şizofreninin evlenmeyi zorlaştırdığını, evlilik sonrası başlayan şizofreninin evliliği sürdürme sorunlarına neden olduğunu göstermektedir (87). Nyer ve ark. (88) şizofrenideki hastalık şiddeti ile medeni durum arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grubu arasında medeni durum açısından kontrol grubu lehine anlamlı bir farklılık olduğu bulundu ( $p=0.027$ ). İlaç alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilmedi ( $p=0.598$ ). Şizofreni belirgin sosyoekonomik yüke neden olan bir bozukluktur. Hastalar, işlevsellik kaybı, ilaç kullanımına bağlı yan etkiler gibi sebeplerden dolayı çalışma yaşamında sorunlarla karşılaşmaktadır (89). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında çalışma durumu sağlıklı insanlar lehine anlamlı olarak artmıştı. ( $p=0.018$ ). İlaç alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilmedi ( $p=0.854$ ). Lo ve Siu (90) şizofreni tanılı hastaların çalışma hayatında ve sosyal ilişkilerinde yaşadığı güçlükleri yaptıkları çalışma ile vurgulamıştır. Nuechterlein ve ark. (91) kognisyonlar üzerinde erkenden çalışmaya başlamanın şizofrenideki yeti yitimini pozitif yönde etkileyeceği sonucuna ulaşmıştır. Bu bulgular bizim bulgularımızla örtüşmektedir. KG, BKAG ve İKAG arasında yapılan üçlü karşılaştırmalarda gruplar arasında hastalık süresi ( $p=0.131$ ), yatış sayısı ( $p=0.153$ ) ve atak sayısı ( $p=0.148$ ) açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ölçeklerle elde



edilen verilerin tanı ve takipte, şizofreni hastalarının yönetiminde çok önemli yerleri bulunmaktadır (92). PANSS ve KGIÖ bu amaçla kullanılan ölçeklerdendir. Çalışmamızda üç ilaç alt grubunun karşılaştırmasında PANSS ( $p=0.099$ ) ve KGIÖ ( $p=0.093$ ) ölçek puanları açısından KG, İKAG ve BKAG arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Şizofreni hastalarının önemli bölümünde klasik antipsikotiklerle kabul edilebilir bir iyileşme sağlanırken, yaklaşık %20'sinde tedaviye direnç görülmektedir (93). Bu yanıtızlık, tedaviye direnç durumunun oluşturduğu yük, hastalığın oluşturduğu yükün 1/3'ünden çok fazladır ve klinisyenler, hastalar, hasta yakınları ve tüm toplum için önemli bir problem oluşturmaktadır (94). Çalışmalarda TDŞ hastalarının daha fazla yatarak tedaviye ihtiyaç duyduğu ve daha sık atak geçirdikleri belirtilmektedir (95). Tedaviye direnç parametresi göz önünde bulundurulduğunda, TDŞ ve TDOŞ grupları arasında hastalık süresi açısından anlamlı farklılık bulunmazken ( $p=0.065$ ); TDŞ grubunda PANSS ( $p=0.001$ ), KGIÖ ( $p=0.000$ ) puanları daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Yatış ( $p=0.014$ ) ve atak sayısı ( $p=0.001$ ) TDŞ grubunda TDOŞ grubuna göre daha fazla sayıdaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Dragioti ve ark. (96) PANSS ölçek skorunun bozukluğun şiddeti, tedaviye direnç, hastalık dönemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

## **5.2. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VERİLERİ**

### **5.2.1. Retinal Sinir Lifi Tabakası Verileri**

Çalışmamızda hasta grubunun OKT bulguları hem kendi alt grupları ile hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol ile TDŞ, TDOŞ ve kontrol gruplarının retinal parametrelerinin karşılaştırılma verileri önemli bulgularımızdan biriydi. Bulgularımıza göre, kontrol grubu ile TDŞ ve TDOŞ grupları arasında RSLT alt parametreleri açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmada kontrol grubu lehine anlamlı bulgular elde edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 11 ve Tablo 12). RSLT alt parametrelerinden N, NI, T ve Ort'un kontrol grubunda daha kalın olduğu; NS, TS ve TI'nin kontrol grubunda daha ince olduğu görüldü. TDŞ ve TDOŞ gruplarının ikili karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 11 ve Tablo 12).

Diğer önemli çalışma bulgumuz OKT parametrelerinin KG, BKAG ve İKAG gibi üç ilaç grubunun verilerini ne şekilde etkilediğiyle ilgiliydi. Çalışmamızda tüm RSLT parametreleri için kontrol grubu ile KG, İKAG ve BKAG grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda her iki göz açısından da anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p<0.05$ ). RSLT alt parametrelerinden N, NI, T ve Ort açısından kontrol grubunun daha kalın olduğu; NS, TS, TI açısından daha ince olduğu görüldü. RSLT parametreleri açısından her iki göz için KG, İKAG ve BKAG grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 15 ve Tablo 16).

RSLT'nin beyindeki gri madde ile benzerlikler göstermekte olup RSLT kalınlığındaki değişikliklerin retinal sinir dokusundaki aksonal hasara bağlı geliştiği bilinmektedir. Bu hasarın gösterilebilmesi, ganglion hücrelerinin %50'sinin hasar görmesi ile mümkün olabilmektedir (1). Çalışmamızda üç hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık ortaya çıkması, hastalardaki RSLT hasarının %50'den fazla olduğunu düşündürdü (Tablo 15 ve Tablo 16). Yani şizofreni hastalarımızda nörodejenerasyonun bir işareti sayılabilecek aksonal dejenerasyon bulgularının gözlemlendiği tespit edildi. Ascaso ve ark. (61)'in çalışmasında şizofreni hastalarında RSLT tabakasında incelmeye ve MV'de azalma gösterilmiştir. Lee ve ark. (63) şizofreni hastalarında yapmış oldukları çalışmada Hem RSLT hem de MV anlamlı azalmayı göstermiş olup ayrıca hastalığın şiddeti ve süresi ile RSLT ve MV anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir. Celik ve ark. (1)'in çalışmasında RSLT kalınlığının sağlıklı kontrol grubunda şizofreni hastalarına göre azalmış olduğu gösterilmiştir. OKT sonuçları hasta ve kontrol grubu arasında veya tedaviye direnç değişkenine göre değerlendirildiğinde çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumludur (1, 61, 63).

### **5.2.2. Ganglion Hücre Tabakası ve İç Pleksiform Tabaka Verileri**

Her iki göz GHT değeri açısından kontrol grubunun TDOŞ ve TDS gruplarına göre daha büyük bir değere sahip olduğu ve kontrol grubu ile TDS ve TDOŞ grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Her iki göz GHT açısından TDOŞ ile TDS arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.003$ ). Bu

farklılığın TDOŞ grubunun TDŞ grubuna göre daha yüksek bir GHT değerine sahip olmasından kaynaklandığı görüldü. Yani; GHT kalınlığı kontrol grubunda en kalın seviyede iken bunu TDOŞ ve TDŞ takip etmekte olduğu görüldü (Tablo 13 ve Tablo 14). Bu bulgular ışığında; kontrol grubu GHT değerini normal sınırlarda düşündüğümüzde, TDOŞ grubunda anlamlı incelmanin olduğu, TDŞ grubunda bu incelmanin daha da fazla olduğu görülmüştür. GHT'nın hasta grubunda nörodejeneratif bir sürece girmiş olduğunu hatta dirençli olan grupta olmayana göre bu dejenerasyonun dahada fazla olduğu söylenebilir.

Her göz İPT değeri açısından kontrol grubu ile TDOŞ ve TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.000$ ). Her iki göz İPT değeri açısından kontrol grubu, TDŞ ve TDOŞ gruplarına göre daha yüksek İPT değerine sahipti. Her iki göz İPT açısından TDOŞ ile TDŞ arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktı ( $p=0.013$ ). Bu farklılığın TDOŞ grubunun TDŞ grubuna göre daha yüksek bir İPT değerine sahip olmasından kaynaklandığı görüldü (Tablo 13 ve Tablo 14). İPT kalınlığı kontrol grubunda en kalın seviyede iken bunu TDOŞ ve TDŞ takip etmekte olduğu görüldü. Benzer şekilde, İPT'nın hasta grubunda nörodejeneratif bir sürece girmiş olduğunu yine dirençli olan grupta olmayana göre bu dejenerasyonun dahada fazla olduğu tespit edildi.

Celik ve ark. (1)'in çalışmasında GHT ve İPT kalınlığının sağlıklı kontrol grubunda şizofreni hastalarına göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, PANSS ve KGİÖ skorlarının, hastalık süresinin, yatış sayısının GHT ve İPT ile korelasyon gösterdiğini ve bu korelasyonun RSLT'ye göre GHT ve İPT ile daha güçlü olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızdaki bulgular yukarıda literatür ile uyumludur (1, 61, 63).

Bu çalışmada ilaç alt gruplarına göre GHT ve İPT karşılaştırmalarına baktığımızda; KG, İKAG, BKAG grupları arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Bu çalışma, bize ilaç kullanımının nörodejenratif sürece etkisinin belirgin olmadığını göstermektedir. Her ne kadar ilaç düzeyleri takibi olan daha geniş bir hasta gruplarında uzunlamasına bir çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, bu çalışma sonuçları primer hastalığın retinal sinir hücre dejenrasyonunda ilaçlara nazaran hastalığın seyrinin daha etkili olduğunu düşündürmüştür.

### 5.2.3. Koroid Tabakası Verileri

Her iki göz koroid tabakası açısından kontrol grubunun TDŞ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kalın olduğu tespit edildi ( $p=0.001$ ). TDOŞ ve TDŞ gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmada her iki göze ait koroid tabakası açısından TDOŞ grubu lehine daha kalın olduğu ve TDŞ ile TDOŞ grupları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.000$ ) (Tablo 13 ve Tablo 14).

Koroid tabakası açısından kontrol grubunun KG ve BKAG'dan daha kalın olduğu, İKAK'ında diğer tüm parametrelerden daha kalın olduğu tespit edildi. Yani, sağ göz açısından kontrol grubu ile KG ( $p=0.042$ ) ve BKAG ( $p=0.015$ ) arasında, sol göz açısından kontrol grubu ile BKAG ( $p=0.016$ ) arasında kontrol grubu lehine anlamlı bir ilişki olduğu bulunurken; kontrol grubu ile İKAG arasında her iki göz için de anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.945$ ). KG, İKAG ve BKAG'ın kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarda her iki göz için de, KG ile İKAG arasında anlamlı farklılık bulunurken ( $p<0.05$ ), KG ile BKAG arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 21 ve Tablo 22). Sağ ve sol göz koroid tabakası kalınlığı değerinin İKAG'da, kontrol grubu, KG ve BKAG'a göre daha kalın olduğu saptandı. İKAG ile BKAG arasında sağ ve sol göz koroid tabakası kalınlığı açısından anlamlı bir farklılık bulundu. Koroid tabaka kalınlığının İKAG'da BKAG'a göre daha kalın olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup kan akımını etkileyen her türlü sistemik olaydan etkilenmektedir (2, 3). Son zamanlardaki çalışmalar nörodejeneratif hastalıklar ve ruhsal bozuklukların altta yatan patogenez mekanizmalarının nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (97). Major depresif bozukluk (98), obsesif kompulsif bozukluk (99), bipolar bozukluk (100), şizofreni (97) gibi psikiyatrik bozukluklarda mikrogliya aracılı nöroinflamasyonun patojenik rolü olduğuna dair veriler artmaktadır. Celik ve ark. (1)'in çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer olarak koroid tabakası kalınlığının TDŞ hastalarında TDOŞ hastalarına göre daha ince olduğu görülmüştür.

Diğer önemli bir çalışma bulgumuz da OKT parametrelerinin KG, BKAG ve İKAG gibi üç ilaç grubunun yanısıra TDŞ veya TDOŞ grubuna giren verilerinin karşılaştırılması ile ilgiliydi. TDOŞ grubunda; BKAG'ın her iki göz koroid tabaka

kalınlıklarının düşük olduğu ve İKAG'ların değerinin kontrol grubundan dahi yüksek olduğu, bunun da BKA'ların kullandıkları hasta profili, farmakolojik etkileri ve İKA'ların metabolik etkileri ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı (101, 102). TDŞ grubunda ise; her iki göz için İKAG ve BKAG alt gruplarının koroid tabakaları, GHT, İPT açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Bu sonuçlar bizlere ileri evre, işlevselliği bozulmuş, tedaviye dirençli yani sonuç olarak daha fazla yıkım gelişmiş hastalarda normalde metabolik etkileri ile koroid tabakasında kalınlaşmaya neden olan İKA'lar bile muhtemelen doku yetersizliği, iskemi, nekrozis gibi nedenlerle koroid tabakanın incelmeye neden olmuş olabilir. Bu açıdan bakıldığında KG'deki koroid incelmeye de en önemli sebeplerinden birisinin bu nöronal dejenerasyon olduğu düşünülebilir (103). Psikotrop ilaçların mikroglyal aktivasyonu baskıladığı görülmüştür (104). Primer hücre kültürlerinde klozapinin mikroglyal nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz (NOX<sub>2</sub>, süperoksit üreten bir enzim)'ı inhibe ederek dopaminerjik nöronları inflamasyona bağlı hasardan koruduğu gösterilmiştir (104). İn vitro çalışmalar klozapinin bu etkisinin doza bağımlı olduğunu göstermektedir ve etkilerini mikroglyalar üzerinden gerçekleştirdiği bilinmektedir (104). Chakos ve ark. (105), BKA ve klozapin kullanan iki grubu MRG ile karşılaştırmış KG'de kaudat nükleus volümlerinin BKA grubuna göre azalmış olduğunu göstermişlerdir. Scheepers ve ark. (106), BKA kullanan hastalara klozapin tedavisi başladıktan sonra kaudat nükleus hacimlerinin azaldığını göstermişlerdir. van Haren ve ark. (107) MRG ile yaptıkları çalışmada, süperior frontal gri madde dansitesinin hastaneye yatış sayısı ile ters korelasyon gösterdiğini, klozapin ve olanzapin kullanımının bu azalmayı yavaşlattığını göstermiştir. Aynı çalışmada BKA kullananlarda bu olumlu gidiş görülemediği görülmüştür.

Çalışmamızda KG'deki koroid kalınlığının düşük çıkmasının nedenlerinden biri olarak, klozapinin metabolitleri yoluyla inflamasyonu engelleyici özelliğe sahip olması görüldü. İkinci bir neden olarak; klozapin tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde kullanılan en önemli ilaç olup, yapılan çalışmalar tedaviye dirençli şizofreni hastalarının beyin görüntülemelerinde nörodejenerasyon lehine daha fazla bulgu gösterdiği düşünüldüğünde koroid tabakasındaki incelmeye nöronal dejenerasyonun kronik bir sonucu olabileceğini akla getirmektedir (108). Yan etkileri

ve takip zorlukları klinisyenlerin klozapini tercih etmede gecikmesine ve klozapinin klinik pratikte şizofreninin daha ileri aşamalarında, sinir hasarı belli bir seviyenin üzerine çıktıktan sonra kullanılmasına neden olmaktadır (81, 95, 109).

Yeterli etkinlik görülmeyen iki AP'den sonra üçüncü ilaç olarak kullanılması önerilen klozapine geçişin Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama 47.7 ay geciktiği gösterilmiştir (110, 111). Bu gecikmelerin hastalardaki nöronal dejenerasyonu ve işlevsellik kaybını artırdığı bilinmektedir (109). Bu bilgiler, bizim çalışmamızda kendisi de bir İKA olan klozapini kullanan grupta koroid tabakası kalınlığının kontrol grubu ve İKAG'a göre daha düşük olmasının sebeplerinden bir diğeri olarak değerlendirilmiştir. Diğer bir neden olarak klozapinin alfa 1-adrenoreseptör blokajı ve antikolinergik etkileri ile postural hipotansiyon oluşturmaktadır (40, 41). Klozapin kullanan grupta, klozapin kullanımına bağlı koroid kan akımını azalmasının koroid tabakası kalınlığının düşük olmasının sebeplerinden bir diğeri olabileceği düşünüldü.

BKAG açısından yapılan değerlendirmede, bulgularımız BKAG'da koroid tabaka kalınlığının kontrol grubuna ve İKAG'a göre daha düşük olduğunu, KG'ye ise benzer değerlerde olduğunu göstermiştir. Bu durumun hastaya ve/veya ilacın etki mekanizmasına bağlı sebeplerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. BKA'lar frontal kortekste İKA'lara göre daha belirgin kan akımı azalmasına neden olmaktadır (101). van Haren ve ark. (107) İKA kullanımının süperior frontal gri madde dansitesinin azalmasını yavaşlattığını, ancak BKA kullananlarda bu olumlu gidişin görülmediğini bildirmiştir. İnsanlarda yapılan MRG çalışmalarında Haloperidol başta olmak üzere BKA'lar nöronların içerisine kalsiyum girişini artırarak nötoksik etki gösterebilir (73). Sram ve ark. (74), Lieberman ve ark. (71) ve Hieronymus ve ark. (76) hücre canlılığının haloperidole bağlı kaybolduğunu ve DNA onarımının engellendiğini bildirmiştir. Hasta ile ilişkili olabilecek durumlar düşünüldüğünde hastalığın hangi aşamada olduğu, şiddeti, hastanın işlevselliği gibi konular öne çıkmaktadır. Parks ve ark. (102) genel olarak tüm AP'lerin kullanım tercihlerini bir sıralamaya koyduklarında şöyle bir sonuca varmışlardır: (I) Kilo yönünden nötr olan bir İKA, (II) Bir ve ya da daha fazla orta potensli BKA, (III) En az bir sedatif etkili İKA, (IV) Yüksek potensli bir İKA, (V) Bir veya daha fazla yüksek potensli uzun etkili BKA, (VI) Klozapin, (VII) Bir veya daha fazla düşük

potensli BKA. Aynı çalışma grubu bunların uyulması gereken kurallar olmadığını ancak sıklıkla tercih edilen bir sıralama olduğunu ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da BKAG ile KG'nin koroid tabaka değerleri benzer çıkmış aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüş ( $p>0.05$ ) ve bu sonuç yukarıda bahsedilen bilgilerle birlikte değerlendirilmiştir. Herhangi bir kılavuz bulunmamasıyla birlikte klinisyenler tedaviye direnç durumunda klozapine geçişi ortalama 4-5 yıl geciktirmekte ve bu süre hastaların işlevsellik kaybını giderek artırmaktadır (110, 111). Bizim çalışmamızda da TDS grubunda BKA kullanan hasta grubunun sayısının fazla olması bizlere bu bilgilerin doğru olma ihtimalini göstermiştir. Koroid tabaka kalınlığının İKA alan grupta yüksek olması; İKA'ların metabolik parametreleri değiştirmesi ile ilişkili olması ek olarak, BKA kullanılan grupta tedaviye direnç yani nörodejenerasyonun görülme ihtimalinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir.

Klozapin dışındaki diğer İKA'ları kullanan hastalarda koroid tabakası kalınlığının kontrol grubu ile benzer değerlerde, KG ve BKAG'dan daha büyük değerlerde çıkması çalışmamızın bir diğer önemli bulgusudur. Saddichha ve ark. (112)'in çalışmasında ilk epizod psikoz hastalarında bir İKA olan olanzapin kullanımı sonrasında metabolik sendrom risk prevalansında belirgin artış gösterilmiştir (%20). Taiwan'da yapılan bir çalışmada, klozapini de içeren İKA kullanımının BKA kullanımına göre belirgin metabolik sendrom artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). İKA'lar kilo alımında artış, intra-abdominal obezite, hiperlipidemi, dislipidemi, insülin direnci, hiperglisemi ve tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile birçok çalışmada ilişkilendirilmiştir (114). İKA'lardan özellikle olanzapin ve klozapin bu yan etkilere daha fazla neden olabilecek ilaçlar olarak değerlendirilmiştir (115). Parks ve ark. (116), Henderson ve ark. (117), Lindenmayer ve ark. (118), klozapinin kan basıncı üzerinde kısa vadede hipotansiyon ortaya çıkardığını ancak, glukoz toleransını bozması, anlamlı kilo artışı, lipid ve kolesterol dengesi üzerindeki değişikliklerle uzun vadede hipertansiyona neden olduğunu belirtmiştir. Diğer taraftan İKA'ların BKA'lara göre daha fazla sedasyon yapması ve sedatize olan hastaların sedanter bir yaşam tarzına alışması, fiziksel aktivitelerinin kısıtlanması metabolik sendromu ortaya çıkaran ya da sürdüren diğer etkenler olarak sayılabilir (119).

Bizim çalışma bulgularımız yukarıda bahsedilen literatür ile birlikte değerlendirildiğinde KG ve BKAG grubunun koroid tabaka kalınlığı değerlerinin kontrol ve İKAG'a göre anlamlı olarak düşük olduğu, kontrol grubu ile İKAG koroid tabaka değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar İKA'ların metabolik parametreleri BKA'lara göre daha fazla bozarak, sedanter yaşam, kilo artışı, bunlara bağlı olabilen hipertansiyon, aterosklerozis, hiperlipidemi ve kan akımı artışına neden olup kan damarlarından zengin olan koroid tabakasında doku artışına neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır. İlk epizod psikoz hastalarında dahi nöronal dejenerasyon lehine bulgular ortaya çıktığı bilinirken (120), şizofreni tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, anlamlı farklılık olmasa da kontrol grubundan daha yüksek değerlerde koroid tabaka kalınlığı görülmesi, bizlere İKA'ların metabolik yan etkilerinin koroid tabakasında ortaya çıkardığı artma yönündeki belirgin değişiklikleri göz önüne koymaktadır.

### **5.3. KISITLILIKLAR**

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Hastalığın ve özellikle ilaç kullanımının erken aşamalarından başlayıp düzenli OKT çekimlerinin yapıldığı uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmaların hastalığın progresi ve AP ilaçların hastalık ve nöronal yapılar üzerine etkisini daha açık ortaya koyacağı düşünülmektedir. Hastaların kullandıkları ilaçların kan düzeylerinin bilinmemesi bir diğer önemli ve araştırılması gereken kısıtlılıktır. İlaç alt gruplarının içerdiği ilaçlar aynı grupta olmakla beraber farklı etken maddeli ilaçlardır. Bu ilaç farklılıklarının sonuçlar üzerine etkisi bilinmemektedir. OKT verilerinin bir başka nöronal görüntüleme yöntemi ve inflamatuvar belirteçlerle desteklenmemiş olması, özellikle bulguların değerlendirilmesinde kısıtlılığa neden olmaktadır. MRG, BT, interlökin gibi parametrelerle OKT bulgularının birlikte değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılandırılmış klinik bir görüşmenin hasta ve kontrol gruplarına uygulanmamış olması komorbiditelerin dışlanmasını güçleştirmektedir. Hasta grupları ve kontrol grubuna ek olarak daha önce hiç ilaç kullanmamış hastalardan oluşturulacak bir diğer grup, hastaların atak döneminde mi remisyon döneminde mi olduğunun bilinmesi tartışmayı zenginleştirecektir. OKT



çekiminin tüm hastaların benzer bir saatte uygulanmasının daha doğru sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

#### 5.4. SONUÇLAR

1. Çalışmamızın sosyodemografik veri buğularına bakıldığında; hasta grubunun eğitim düzeyi ve çalışma durumu açısından kontrol grubuna göre daha düşük bir düzeyde olduğu; medeni durum açısından da evlenmemiş olma oranlarının hasta grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürle de uyumlu olarak şizofreni tanılı hastalarımızın bilişsel ve sosyal işlevselliğinin bozulmuş olduğu görülmüştür.
2. TDŞ grubunda, TDOŞ grubuna göre hastalık şiddeti göstergeleri olan PANSS ve KGIÖ skorlarının daha yüksek olduğu; yatış ve atak sayısının da daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular literatürle uyumludur.
3. OKT parametrelerinden RSLT alt parametreleri değerlendirildiğinde;
  - a. Hasta grubunun tüm RSLT alt parametreleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması,
  - b. TDOŞ, TDŞ ve kontrol grubu arasında RSLT alt parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması,
  - c. İKAG, BKAG, KG ve kontrol grubu arasında RSLT alt parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olması, aksonal dejenerasyonun bir göstergesi olarak düşünülmüştür.
4. Hasta ile kontrol grubu arasında GHT parametresi karşılaştırıldığında, hasta grubunda belirgin bir incelmeye olduğu görülmüştür. Ayrıca, hasta alt gruplarına bakıldığında, TDŞ grubunda, TDOŞ grubuna göre incelmeye daha da belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, şizofreni hastalarındaki nöronal dejenerasyonun hastalığın şiddeti ve seyri ile arttığının da bir işareti olarak değerlendirilmiştir.
5. İPT tabaka karşılaştırmasına bakıldığında da GHT ile benzer şekilde hasta grubunda kontrole göre incelmeye olduğu tespit edilmiştir. Yine, TDŞ grubunda bu incelmeye daha fazla olduğu görülmüştür.
6. KG, İKAG ve BKAG kullanan hasta gruplarında GHT ve İPT parametrelerine bakıldığında birbirleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiş ve

bu durum, nöronal dejenerasyonun patofizyolojisinde kullanılan ilaçlardan ziyade, hastalığın seyri ve şiddetinin daha önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür.

7. Nöronal dejenerasyon göstergesi olmasından ziyade inflamatuvar süreçte aktif rol alan retinanın koroid tabakası incelendiğinde ilginç bir şekilde İKA grubunun, BKA, KG ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde kalınlaşmış olduğu tespit edilmiştir. Optimal şartlarda kontrol grubunun koroid kalınlığını normal sınırlarda varsayarsak, İKAG'da kontrolden daha kalın, BKAG ve KG'de İKAG'a göre daha ince olduğu tespit edilmiş ve buradan yola çıkarak koroid yapısını ilaçların belirgin olarak etkilediği düşünülmüştür. İKAG'ların bilindiği gibi metabolik parametreleri bozması (tansiyon düzensizliği, hiperlipidemi, kilo alımı vs.) inflamatuvar süreci artırarak koroid tabakasında kalınlaşmaya neden olmuş olabileceği düşünülmüştür.
8. KG'de kontrol grubuna göre koroid tabaka kalınlığının daha ince olmasının birkaç nedeni olabileceği düşünülmüştür. Klozapinin antiinflamatuvar etkileri, klozapin kullanan grubun tedaviye dirençli olması, nöronal dejenerasyona sekonder doku hipoksisi gibi nedenlerle koroid tabakasının beslenmesinin azalması ve alfa-1 adrenerjik blokaj etkisine sahip olan klozapinin kan basıncında azalma yaparak doku perfüzyonunu bozması gibi nedenlerin bunlardan bazıları olabileceği düşünülmüştür.
9. Kılavuzlarda bulunmamakla birlikte günlük pratikte, literatürle de uyumlu olarak (102), BKA'ların İKA'lara yeterli cevabın görülmediği şizofreni hastalarında ve klozapine geçmeden önce bir ara basamak tedavi gibi kullanıldığı, hatta klozapine cevap vermeyen tedaviye dirençli hastalarda yeniden BKA'ların kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda, BKAG'ın koroid tabakası kalınlığının diğer tüm gruplara ve kontrol grubuna göre daha düşük olması anlaşılabilir bir durumdur. Yani, BKA'ların nörotoksik etkileri ve BKA kullanılan hasta grubunun dirençli hasta grubu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, nörodejeneratif sürecin ve dolayısıyla kronik inflamasyona sekonder koroid doku perfüzyonunun azalmasının koroid tabakasının daha da incelmeye neden olmuş olabileceği sonucuna varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry*. 2016;32:9-15.
2. Karadag AS, Kalenderoglu A, Orum MH. Optical coherence tomography findings in conversion disorder: are there any differences in the etiopathogenesis of subtypes? *Arch Clin Psychiatry*. 2018;45(6):154-160.
3. Karadağ AS, Kalenderoğlu A. Psikiyatrik hastalıklar ve göz: Optik koherens tomografinin psikiyatride yeri. *Klinik Psikiyatri*. 2017;20:227-237.
4. Ozen ME, Kalenderoglu A, Karadag AS, Orum MH. Comparison of optic coherence tomography results in patients diagnosed with OCD: findings in favor of neurodegeneration. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2018. <https://doi.org/10.5455/apd.301482>.
5. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-645.
6. Buckley PF, Miller BJ. Schizophrenia Research: A Progress Report. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(3):373-377.
7. Coyle JT. Schizophrenia: Basic and Clinical. *Adv Neurobiol*. 2017;15:255-280.
8. Egilmez OB, Orum MH, Beyazyuz E, Aydemir MÇ. Investigation of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients diagnosed with schizophrenia without antipsychotic treatment history. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*. 2018;5(3):165-171.
9. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13 Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2015;189-247.
10. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):437-448.

11. Kendler KS, Engstrom EJ. Kahlbaum, Hecker, and Kraepelin and the transition from psychiatric symptom complexes to empirical disease forms. *Am J Psychiatry*. 2017;174(2):102-109.
12. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. *Vertex*. 2010;21(93):394-400.
13. Tikka SK, Nizamie SH, Das AK, Agarwal N, Goyal N. Schneiderian first rank symptoms in schizophrenia: A developmental neuroscience evaluation. *Int J Dev Neurosci*. 2016;50:39-46.
14. Andreasen NC. The American concept of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1989;15(4):519-531.
15. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
16. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018;80:155-162.
17. Demoulin C. Psychoanalytical theory of schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg*. 1993;93(1):21-28.
18. Kirkpatrick B. Understanding the physiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(3):e05.
19. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):9-20.
20. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage*. 2012;62(4):2296-2314.
21. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*. 2015;303:82-102.
22. Dean B. Neurochemistry of schizophrenia: the contribution of neuroimaging postmortem pathology and neurochemistry in schizophrenia. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(21):2375-2392.

23. Weickert CS, Kleinman JE. The neuroanatomy and neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(1):57-75.
24. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(4):185-195.
25. 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.
26. Dünya Sağlık Örgütü. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları (ICD-10), Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı bozukluklar içinde, çev. Öztürk O, Uluğ B, Cenevre. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993:77-100.
27. Kokurcan A, Atbaşoğlu EC. Differential diagnosis of schizophrenia: Psychotic symptoms in neurodevelopmental disorders and psychotic disorders due to other medical conditions. *Turk Psikiyatri Derg.* 2015;26(4):279-290.
28. Hori H, Nakamura J. Diagnosis, clinical course, and differential diagnosis of schizophrenia. *Nihon Rinsho.* 2013;71(4):625-629.
29. Galderisi S, Färden A, Kaiser S. Dissecting negative symptoms of schizophrenia: History, assessment, pathophysiological mechanisms and treatment. *Schizophr Res.* 2017;186:1-2.
30. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med.* 2013;64:393-406.
31. Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE ) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. *Eur Psychiatry.* 2016;31:13-19.
32. Cetin M. Treatment of schizophrenia: Past, present and future. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2015;25(2):95.

33. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962.
34. Buckley PF, Miller BJ. Schizophrenia research: A progress report. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(3):373-377.
35. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):485-515.
36. Ohmori T. Pharmacology and clinical implication of typical antipsychotics. *Nihon Rinsho*. 2013;71(4):648-653.
37. Porter JH, Webster KA, Prus AJ. Translational value of drug discrimination with typical and atypical antipsychotic drugs. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;39:193-212.
38. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):79-104.
39. Danilov DS. A current view on the history of atypical antipsychotics. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(5):85-93.
40. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
41. Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):750-761.
42. Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M, et al. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(9):1193-1203.
43. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: A review. *Encephale*. 2016;42(4):346-353.
44. Katsnelson A, De Strooper B, Zoghbi HY. Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ps18.

45. Fairless R, Williams SK, Diem R. Dysfunction of neuronal calcium signalling in neuroinflammation and neurodegeneration. *Cell Tissue Res.* 2014;357(2):455-462.
46. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med.* 2004;10(10):1055-1063.
47. Harrison PJ. On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: neurodevelopmental, neurodegenerative, or both? *Neurodegeneration.* 1995;4(1):1-12.
48. Koenig JI, Kirkpatrick B, Lee P. Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(2):309-318.
49. Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(3):307-312.
50. Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(5):846-858.
51. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet.* 1976;2(7992):924-926.
52. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *Scientific WorldJournal.* 2007;7:135-143.
53. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(5):500-508.
54. Nemoto K. Voxel-Based Morphometry for Schizophrenia: A Review. *Brain Nerve.* 2017;69(5):513-518.
55. Dorph-Petersen KA, Lewis DA. Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017;180:28-35.

56. Reduced middle cingulate gyrus volume in late-onset schizophrenia in a Chinese Han population: a voxel-based structural MRI study. Li H, Tang J, Chen L, Liao Y, Zhou B, He Y, et al. *Neurosci Bull.* 2015;31(5):626-627.
57. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:7-17.
58. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
59. Kalenderoglu A, Çelik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord.* 2016;204:159-165.
60. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry.* 2016;67:66-72.
61. Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Galve LG, Antón RL, Cristóbal JA, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur J Psychiatry.* 2010;24:227-235.
62. Cabezón L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla MA, Gutierrez L, Lobo A, et al. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90:249.
63. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:7785-7792
64. Dean CE. Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(2):174-189.
65. Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(5):389-409.



66. Jeste DV, Lohr JB, Eastham JH, Rockwell E, Caligiuri MP. Adverse neurobiological effects of long-term use of neuroleptics: human and animal studies. *J Psychiatr Res.* 1988;32:201-214.
67. Harrison PJ. The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 1999;40:87-99.
68. Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;50:729-742.
69. Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res.* 2003;71(1):127-131.
70. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett.* 2004;356(2):135-139.
71. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(4):361-370.
72. Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Perez J, Racagni G, et al. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport.* 2004;15(13):2109-2112.
73. Andreassen OA, Meshul CK, Moore C, Jorgenson HA. Oral dyskinesias and morphological changes in rat striatum during long-term haloperidol administration. *Psychopharmacology.* 2001;157:11-19.
74. Sram RJ, Binkova B, Topinka J, Fojtikova I. Inhibition of DNA repair synthesis by in vivo exposure to psychotropic drugs and reversal of the effect by co-administration with alpha-tocopherol. *Mutat Res.* 1990;244:331-335.
75. Noh JS, Kang HJ, Kim EY, Sohn S, Chung UK, Kim SU, et al. Haloperidol-induced neuronal apoptosis: role of p38 and c-Jun- NH(2)-terminal protein kinase. *J Neurochem.* 2000;75:2327-2334.
76. Hieronymus T, Grotsch P, Blank N, Grunke M, Capraru D, Geiler T, et al. Chlorpromazine induces apoptosis in activated human lymphoblasts: a

- mechanism supporting the induction of drug-induced erythematosis? *Arthritis Rheum.* 2003;43:1994-2004.
77. Loeffler S, Fehsel K, Henning U, Fischer J, Agelink M, Kolb-Bachofen V. Increased apoptosis of neutrophils in a case of clozapine-induced agranulocytosis-a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36:37-41.
78. Jarskog LF. Apoptosis in schizophrenia: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(3):307-312.
79. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000;48:641-650.
80. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull.* 2011;37:177-188.
81. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789-796.
82. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, National Institute of Mental Health, 1976;76-338.
83. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
84. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999;14:23-32.
85. Aribi L, Baati I, Amami O. Schizophrenia and education: about 32 Tunisian students suffering from schizophrenia. *Tunis Med.* 2014;92(8-9):536-541.
86. Burgess B, Curtis-Downes D, Gibson RC. Education and employment levels among Jamaican patients newly diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder. *Int J Soc Psychiatry.* 2013;59(3):247-253.
87. Turner RJ, Dopkeen LS, Labreche GP. Marital status and schizophrenia: a study of incidence and outcome. *J Abnorm Psychol.* 1970;76(1):110-116.

88. Nyer M, Kasckow J, Fellows I, Lawrence EC, Golshan S, Solorzano E, et al. The relationship of marital status and clinical characteristics in middle-aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(3):172-179.
89. Ran MS, Yang LH, Liu YJ, Huang D, Mao WJ, Lin FR, et al. The family economic status and outcome of people with schizophrenia in Xinjin, Chengdu, China: 14-year follow-up study. *Int J Soc Psychiatry*. 2017;63(3):203-211.
90. Lo P, Siu AM. Social cognition and work performance of persons with schizophrenia in a Chinese population. *Work*. 2015;50(4):629-636.
91. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, Ventura J, Asarnow RF, Gitlin MJ, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):S33-40.
92. Spellmann I, Schennach R, Seemüller F, Meyer S, Musil R, Jäger M, et al. Validity of remission and recovery criteria for schizophrenia and major depression: comparison of the results of two one-year follow-up naturalistic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267(4):303-313.
93. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239-265.
94. Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2014;14:253.
95. Avnon M, Rabinowitz J. Effectiveness of clozapine in hospitalised people with chronic neuroleptic-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1995;167(6):760-764.
96. Dragioti E, Wiklund T, Siamouli M, Moutou K, Fountoulakis KN. Could PANSS be a useful tool in the determining of the stages of schizophrenia? A clinically operational approach. *J Psychiatr Res*. 2017;86:66-72.
97. Tsai SY, Catts VS, Fullerton JM, Corley SM, Fillman SG, Weickert CS. Nuclear Receptors and Neuroinflammation in Schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;3(4):181-191.

98. Kuwano N, Kato TA, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, et al. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord.* 2018;240:88-98.
99. Sharma V. Role of sleep deprivation in the causation of postpartum obsessive-compulsive disorder. *Med Hypotheses.* 2019;122:58-61.
100. Tsai SY, Gildengers AG, Hsu JL, Chung KH, Chen PH, Huang YJ. Inflammation associated with volume reduction in the gray matter and hippocampus of older patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2019;244:60-66.
101. Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;49(8):704-715.
102. Parks J, Radke A, Parker G, Foti ME, Eilers R, Diamond M, et al. Principles of antipsychotic prescribing for policy makers, circa 2008. Translating knowledge to promote individualized treatment. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):931-936.
103. Cetin M, Kose S. Klozafobik tutumlara karşı güncellenmiş klozapin ile tedavi kılavuzu. *Journal of Mood Disorders.* 2016;6(4):242-255.
104. Hu X, Zhou H, Zhang D, Yang S, Qian L, Wu HM, et al. Clozapine protects dopaminergic neurons from inflammation-induced damage by inhibiting microglial overactivation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012;7:187-201.
105. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994;151:1430-1436.
106. Scheepers FE, de Wied CC, Hulshoff Pol HE, van de Flier W, van der Linden JA, Kahn RS. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in

- schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(1):47-54.
107. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:2057-2066.
108. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG, Rogers AC, Rimmington JE, Naidu KP, et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1995;167(2):202-210.
109. Cetin M, Kose S. Klozafobik tutumlara karşı güncellenmiş klozapin ile tedavi kılavuzu. *Journal of Mood Disorders*. 2016;6(4):242-255.
110. Gören JL, Meterko M, Williams S, Young GJ, Baker E, Chou C-H. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2013;64:527-533.
111. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv*. 2014;65:186-189.
112. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia: a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):266-272.
113. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:274-280.
114. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. Deng C. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(3):545-563.
115. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review. *East Asian Arch Psychiatry*. 2013;23(1):21-28.
116. Parks KA, Parks CG, Yost JP, Bennett JI, Onwuameze OE. Acute Blood Pressure Changes Associated With Antipsychotic Administration to

Psychiatric Inpatients. Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(4). pii: 18m02299.

117. Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):686-689.
118. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):290-296.
119. Chen CH, Shyue SK, Hsu CP, Lee TS. Atypical antipsychotic drug olanzapine deregulates hepatic lipid metabolism and aortic inflammation and aggravates atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(4):1216-1229.
120. Palaniyappan L, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Adams CE, Soares-Weiser K. Voxel-based morphometry for separation of schizophrenia from other types of psychosis in first-episode psychosis: Diagnostic test review. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):277-278.

## 7. EKLER

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- Ad-Soyad:
- Cinsiyet:
- Yaş:
- Medeni Durum:
- Eğitim Durumu:
- Çalışma Durumu:
- Hastalık Tanısı:
- Hastalık Süresi:
- Yatış Sayısı:
- Atak Sayısı:
- Kullandığı İlaçlar:
- Tedaviye Direnç Durumu:
- Ölçek Puanları:
  - Klinik Global İzlenim Ölçeği
  - Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
- OCT Verileri:

## KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGIÖ)

- Hastanın Adı, Soyadı:
- Tarih:
- Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:
- Değerlendirici:

### • HASTALIK ŞİDDETİ

- Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

### ➤ DÜZELME

- Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

### ➤ YAN ETKİ ŞİDDETİ

- Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.



1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor



## POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

- Hastanın Adı, Soyadı:
- Tarih:
- Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:
- Değerlendirici:

### POZİTİF BELİRTİLER

	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce Dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5 Büyüklük Duyguları							
P6 Şüphencilik ve Kötülük Görme							
P7 Düşmanca Tutum							
<b>Pozitif Belirtiler Toplam Puanı</b>							

### NEGATİF BELİRTİLER

	1	2	3	4	5	6	7
N1 Duygulanımda Küntleşme							
N2 Duygusal İççekilme							
N3 İlişki Kurmada Güçlük							
N4 Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme							
N5 Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6 Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7 Stereotipik Düşünme							
<b>Negatif Belirtiler Toplam Puanı</b>							

## GENEL PSİKOPATOLOJİ


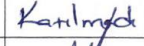

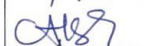
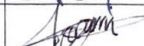




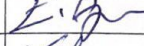
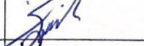
1 2 3 4 5 6 7

G1 Bedensel Kaygı							
G2 Anksiyete							
G3 Suçluluk Duyguları							
G4 Gerginlik							
G5 Manyerizm							
G6 Depresyon							
G7 Motor Yavaşlama							
G8 İşbirliği Kuramama							
G9 Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10 Yönelim Bozukluğu							
G11 Dikkat Azalması							
G12 Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13 İrade Bozukluğu							
G14 Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15 Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16 Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
<b>Genel Psikopatoloji Toplam Puanı</b>							
<b>PANSS Genel Toplam Puanı</b>							

## ETİK KURUL ONAY FORMU

**DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK  
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR  
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

146

KARAR					
Dr. Öğretim Üyesi Aysun KALENDEROĞLU, Doç. Dr. Mahmut BULUT, Arş. Gör. Dr. Mehmet Hamdi ÖRÜM isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Şizofreni tanısıyla takip edilen hastaların OKT (Optik Koherens Tomografi) cihazı ile elde edilmiş sonuçlarının geriye dönük olarak karşılaştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Retrospective comparison of OCT (Optical Coherence Tomography) results of patients who were followed-up with schizophrenia" planned by Aysun KALENDEROĞLU, Mahmut BULUT, Mehmet Hamdi ÖRÜM has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No ( Meeting number) :	Tarih (Date): 19.04.2018		Saat (Hour): 14:00-15:00		
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM				
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
6	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR  
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 [kuruletikdiyar@gmail.com](mailto:kuruletikdiyar@gmail.com)