

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

— — — — —

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUĞUN
AÇIK GÖZ RENGİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BARAN SİYİLİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. AYŞE NUR İNCİ KENAR

DENİZLİ – 2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

— — — — —

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUĞUN
AÇIK GÖZ RENGİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BARAN SİYİLİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. AYŞE NUR İNCİ KENAR

DENİZLİ – 2020

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Nur İnci Kenar başta olmak üzere, eğitim sürecim boyunca yetişmemde katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan K. Oğuzhanoğlu, Prof. Dr. Osman İ. Özdel, Prof. Dr. Figen Ç. Ateşci, Prof. Dr. Gülfizar Varma, Prof. Dr. Selim Tümkiye, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe T. Uğurlu, Dr. Öğr. Üyesi Bengü Yücens ve Dr. Öğr. Üyesi Osman Z. Topak'a,

Tez sürecimde beraber çalıştığım Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a ve asistan arkadaşım Dr. Alper Mert'e; yardımlarını esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer klinik çalışanlarına,

Yakın dostlarım Dilşad Bingöl, Esen Çimen, Özge Karaca, Çiğdem Tanrıverdi, Hazal Muhsinoğlu ve Zeliha Tarakcıo'ya;

Tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, desteğini esirgemeyen Ufuk Özer'e ve varlıkları ile en büyük desteğim olan, beni bugünlere getiren sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
ŞİZORENİ	4
ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK	17
İRİS	24
GEREÇ VE YÖNTEM	31
ÖRNEKLEM	31
ÇALIŞMANIN AŞAMALARI	33
VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	33
BULGULAR	35
SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER	35
KLİNİK ÖZELLİKLER ve TEDAVİ ÖZELLİKLERİ	38
GÖZ RENGİ	43
TARTIŞMA	56
SONUÇ	68

KAYNAKLAR..... 70

EKLER



SİMGELER VE KISALTMALAR

5HT	Serotonin
A	Adenin
Ach	Asetilkolin
a-MSH	a-melanosit uyarıcı hormon
ASIP	Agouti sinyal proteini
BDNF	Beyinden köken alan nörotrofik faktör
BEY	Brown eye colour
BOS	Beyin omurilik sıvısı
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
ÇEBS	Çok erken başlangıçlı şizofreni
D&DA	Dopamin
DDC	DOPA dekarboksilaz
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DLPFC	Dorsolateral prefrontal korteks
DSM	Amerikan Psikiyatri Birliği tanı sistemi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTNBP	Dystrobrevin binding protein
EBŞ	Erken başlangıçlı şizofreni
EM	Ömelanin
EKT	Elektrokonvülsif terapi
GABA	Gama amino butirik asit
G	Guanin
GWAS	Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları
HERC	RCC1 benzeri bölge içeren protein
ICD	Hastalıkların uluslararası sınıflaması
IPE	İris pigment epitelyumu
LSD	Liserjik asid dietil ester
l-dopa	Levodopa

MC1R	Melanokortin 1 reseptörü
MHC	Histo-uyumluluk kompleksi
miRNA	Mikro Ribo nükleik asit
NA	Nöradrenalin
NMDA	n-metil d aspartat
NRG	Neuregulin
OCA	Okülokütanöz albinizm
O.R	Odds ratio
PBE	Psikososyal beceri eğitimi
PD	Parkinson hastalığı
PM	Feomelanin
RELN	Reelin
RDC	Araştırma tanı ölçütleri
SNCA	Alfa sinüklein geni
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
TOH	Tirozin hidroksilaz
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TYR	Tirozinaz
UVB	Ultraviyole B
VMFPC	Ventro medial prefrontal korteks

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Dopamin sentezi	11
Şekil 2.	Beyindeki dopamin yolları	12
Şekil 3.	İris yapısı	24
Şekil 4.	Melanin pigmentinin oluşumu	25
Şekil 5.	Ömelanin biyosentezinde MC1R ve P geninin etkileşimi	26
Şekil 6.	Göz rengi ve melanositler	27
Şekil 7.	Tüm katılımcıların göz rengi dağılımı	43



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Grupların sosyodemografik özellikleri	35
Tablo 2.	Grupların eğitim düzeyleri	36
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri	37
Tablo 4.	Grupların çalışma durumları	38
Tablo 5.	Hastalık başlangıç yaşları	39
Tablo 6.	Hastalık başlangıç yaşları-2	40
Tablo 7.	Cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşları	40
Tablo 8.	Klinik özellikler ve tedavi özellikleri	41
Tablo 9.	Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta en sık görülen sanrı ve varsanılar	42
Tablo 10.	Grupların göz rengi dağılımı	44
Tablo 11.	Grupların göz rengi dağılımı-2	45
Tablo 12.	Mavi göz renginin gruplardaki dağılımı	46
Tablo 13.	Mavi göz renginin gruplardaki dağılımı-2	46
Tablo 14.	Göz renklerinin lojistik regresyon analizi	47
Tablo 15.	Mavi göz renginin lojistik regresyon analizi	47
Tablo 16.	Mavi göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi	48
Tablo 17.	Mavi göz rengi ile şizofreninin çoklu lojistik regresyon analizi	49
Tablo 18.	Mavi göz rengi ile şizofreninin çoklu lojistik regresyon analizi	49
Tablo. 19	Yeşil göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi	50
Tablo. 20	Ela göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi	50
Tablo. 21	Kahverengi göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi	51
Tablo. 22	Mavi göz rengi ile başlangıç yaşının ilişkisi	51
Tablo. 23	Mavi göz rengi ile aile öyküsünün ilişkisi	52
Tablo. 24	Mavi göz rengi ile EKT ve yatış öyküsünün ilişkisi	53
Tablo. 25	Mavi göz rengi ile referans ve perseküsyon sanrılarının ilişkisi	54
Tablo. 26	Mavi göz rengi ile görsel ve işitsel varsanıların ilişkisi	55

ÖZET

Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluğun Açık Göz Rengi ile İlişkisi

Dr. Baran SİYİLİ

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan ruhsal hastalıklardır. Genetik ve çevresel etkenlerle birlikte etiolojisinde üzerinde en çok durulan dopamin varsayımdır. Dopamin, tirozin aminoasitinden sentezlenen bir nörotransmitterdir. Dopaminle aynı öncülden sentezlenen diğer bir molekül ise insan pigmentasyonundan sorumlu olan melanindir. Göz rengini, iris hücrelerindeki melanin pigmentinin çeşidi ve miktarı belirler. Bu çalışmada önemli bir fenotipik özellik olan göz renginin, şizofreni ve şizoafektif bozukluk ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında, 274 şizofreni, 126 şizoafektif bozukluk tanılı hasta ile 402 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Katılımcıların tümüne sosyodemografik veri formu uygulanmıştır ve göz rengi 2 araştırmacı tarafından mavi, yeşil, ela, kahverengi ve siyah olarak belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mavi göz rengine sahip kişilerde şizofreni gelişme riskinin, mavi göz rengine sahip olmayanlardan 1,5 kat artmış olabileceği yönündedir. Mavi göz rengine sahip şizofreni hastalarında hastalığın başlama yaşının ileri olması, yatarak tedavi görmenin az olması ve paranoid özelliklerin daha sık görülmesi; mavi göz renginin şizofreni için iyi prognostik belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Mavi göz rengi ile şizoafektif bozukluk arasında belirgin bir ilişkinin saptanamayışının; hastalığın afektif parçasından kaynaklanabileceğini, dolayısıyla açık göz renginin afektif belirti ya da bozuklukla ilişkili olmayabileceğini düşündürmüştür. Bulgularımızı doğrulamak ve ardındaki etiyolojik mekanizmaları aydınlatabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, şizoafektif bozukluk, göz rengi, mavi, melanin

SUMMARY

The Relationship Between Schizophrenia and Schizoaffective Disorder and Light Eye Color

Dr. Baran SİYİLİ

Schizophrenia and schizoaffective disorder are mental illnesses that usually occur during adolescence, chronic and cause significant disability. Along with genetic and environmental factors, dopamine is the most emphasized assumption in its etiology. Dopamine is a neurotransmitter synthesized from the tyrosine amino acid. Another molecule synthesized from the same premise as dopamine is melanin, which is responsible for human pigmentation. The color and amount of melanin pigment in iris cells determine the eye color. In this study, it was aimed to investigate the relationship of eye color, which is an important phenotypic feature, with schizophrenia and schizoaffective disorder. The study included 274 schizophrenia patients, 126 schizoaffective disorders and 402 healthy individuals between the ages of 18-65. A sociodemographic data form was applied to all participants and eye color was determined by 2 researchers as blue, green, hazel, brown and black. The results of our study are that, although it is not statistically significant, the risk of developing schizophrenia in people with blue eye color may be 1.5 times higher than those without blue eye color. In the schizophrenia patients with blue eye color, the age of onset of the disease is advanced, inpatient treatment is less and paranoid features are more common; make think that blue eye color may be a good prognostic marker for schizophrenia. The lack of a clear relationship between blue eye color and schizoaffective disorder; made us think that it may be caused by the affective part of the disease, so the light eye color may not be related to the affective symptom or disorder. Further studies are needed to confirm our findings and to clarify the etiological mechanisms behind them.

Key Words: Schizophrenia, schizoaffective disorder, eye color, blue, melanine

GİRİŞ

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk algı, duygu, biliş, düşünce ve davranış alanlarında çeşitli belirtilerin bir arada görüldüğü ruhsal hastalıklardır. Başlangıcı genellikle gençlik yıllarında olup; gidişi ve sonlanışı hastalar arasında değişkenlik gösterir ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açar (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre şizofreni, küresel hastalık yüküne katkıda bulunan ilk 10 hastalıktan biridir (2).

Toplumlar arası farklılıklar göstermekle birlikte şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1 olarak belirtilmektedir (1). Kısıtlı veriler bulunsa da şizoafektif bozukluğun yaygınlığının %0.2-1.1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). Türkiye’de yapılan bir araştırmada şizofreninin yaygınlığı 1000 kişide 8.9 olarak saptanmıştır (4).

Hastalığın etiyolojisine bakıldığında birçok nörotransmitterden bahsedilse de dopamin dışındaki nörotransmitterler yeterince çalışılmamıştır ve net sonuçlar bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalarda serum, idrar ve beyin omurilik sıvısında (BOS) dopamin metabolitlerinin sağlıklılara kıyasla şizofreni hastalarında yüksek olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalarında (PD) dopamin kullanımı ile şizofreni benzeri belirtiler gözlenebilmektedir. Beyinde dopamini aktive eden esrar, kokain ve amfetamin gibi maddelerin de şizofreni benzeri psikotik belirtiler meydana getirebildiği bilinmektedir. En fazla kabul gören kuram şizofrenideki psikotik belirtilerin mezolimbik bölgede dopaminin aşırı aktifleşmesinin sonucu olduğudur (1).

Şizofreni etiyolojisinde rol oynayan dopamin, bir amino asit olan tirozinden sentezlenir. İnsan pigmentasyonundan sorumlu olan melanin, dopaminle aynı öncüden yani tirozinden sentezlenir. İnsanda ömelanin ve feomelanin olarak 2 çeşit melanin pigmenti bulunur. Göz rengini iris hücrelerindeki melanin pigmentinin çeşidi ve miktarı belirler (5).

Melanin ve dopamin sentezi için ilk basamak tirozinin tirozin hidroksilaz enzimi tarafından oksitlenmesidir. Alfa-sinüklein adlı bir proteinin tirozin hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek dopamin nörotransmisyonunu ve melanin miktarlarını azalttığı gösterilmiştir. Parkinson hastalarında alfa-sinüklein seviyeleri yüksek; şizofrenide düşük olarak tespit edilmiştir. Ayrıca birçok epidemiyolojik çalışmada, Parkinson hastalarında yüksek alfa sinüklein düzeyleri sonucunda melanin seviyelerinin azaldığı, cildin ultraviyole ışınlara karşı korumasız kalarak melanom riskinin arttığı belirtilmektedir (6), (7).

Bir antipsikotik ilaç olan klorpromazinin ise tirozinaz enzim aktivitesini etkileyerek iriste renk değişimine yol açabileceği bildirilmiştir (8).

Koyu melanin pigmenti olan Ömelaninden açık melanin pigmenti olan feomelanin sentezine geçişi kontrol eden mekanizmanın düzenleyicisi melanokortin 1 reseptörü (MC1R)'d r. MC1R'nin aktivasyonu ile ömelanın sentezi gerçekleşirken, MC1R aktif olmadığında, dopakinon molekülü feomelanine dönüştürülür (9). MC1R geni varyantı (R alel) taşıyan insanların kırmızı sa , çok açık ten ve mavi gözlere sahip olduğu belirtilir (10). Yapılan bir çalışmada, bu geni taşıyan kişilerde dopamin azalmasıyla karakterize olan Parkinson hastalığına ve melanoma yakalanma riskinin arttığı bildirilmiştir (11).

Bu alanda yapılan bir başka çalışmada ise melanin konsantre edici hormonun (MCH) dopaminle ilgili yanıtları modüle ettiği, MCH reseptörünün (MCH1R) mezokortikolimbik yolakta yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bir genomik bağlantı çalışmasında şizofreninin MCH1R gen lokusunda yer alan belirteçlerle önemli etkileşimlerin olduğu gösterilmiştir (5). MCH'nin insan pigmentasyonundaki fonksiyonu yeterince aydınlatılamamışsa da derideki fonksiyonel melanositleri azalan ve pigmentasyon kaybı olan vitiligo hastalarında MCHR1'e karşı otoantikörler tanımlanmış; MCH / MCHR1 sinyal sisteminin, insan derisinde mevcut olduğu gösterilmiş ve melanositin düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (12) (13).

Mevcut veriler şizofreni ile melanin çeşidinin/düzeylerinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, etiyolojisinde dopamin sistemindeki bozukluğun kabul gördüğü şizofreni ve şizoafektif bozukluğun, göz rengi ile ilişkisinin incelenmesi ve bir fiziksel özellik olan göz renginin şizofreni ve şizoafektif bozuklukta prediktör olarak kullanımına ışık tutması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

ŞİZORENİ

Tanım

Şizofreni; algı, duygu, biliş, düşünce ve davranış alanlarında çeşitli belirtilerin bir arada görüldüğü bir sendromdur. Başlangıcı genellikle gençlik yıllarında olan, hastalık seyri değişkenlik gösteren, etiyolojisi yeterince bilinmeyen, önemli ölçüde yeti yitimine yol açan ruhsal bir hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre şizofreni küresel hastalık yüküne katkıda bulunan ilk 10 hastalıktan biridir ve sakatlayıcı ve ekonomik olarak yıkıcı tıbbi bozukluklar arasındadır (2).

Tarihçe

Şizofreni terimi ilk kez Bleuler tarafından 1911 yılında kullanılmıştır. Bleuler, düşüncenin yapılanmasındaki parçalanmanın hastalığın en önemli belirtisi olduğunu düşünmüştür ve hastalığa Yunanca aklın bölünmesi anlamına gelen ‘şizofreni’ adını vermiştir (1).

Şizofreni sözcüğünün kullanımından önce hastalığın kliniğinde gözlenen belirti ve bulgular eski çağlara ait yazılı belgelerde yer almıştır. On sekizinci yüzyılda şizofreninin tanı ve tedavi süreçlerine yönelik önemli adımlar atılmış; bu yıllarda Philippe Pinel mani, melankoli, zeka geriliği ve demans gibi hastalıkları tanımlamış; Dominique Esquirol ‘halüsinasyon’ terimini, Morel, 1856’da ‘démence précoce’ terimini, Ewald Hecker, ‘hebefreni’ terimini, Laseque ‘kötülük görme hezeyanlarını’ kullanmış; Karl Kalhbaum ‘katatoni’yi tanımlamıştır. Kurt Schneider ise 1930’larda şizofreninin betimlenmesinde fenomenolojik kavramların kullanmasını önererek, şizofreni için “birincil” ve “ikincil” belirtilerden söz etmiştir. Birinci sıra belirtileri olarak düşünce çekilmesini, düşünce sokulmasını, düşünce yayınlanmasını; düşüncenin, hareketin ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesini; kişinin kendisi hakkında konuşan ve yorum yapan sesleri tanımlamıştır (1).

Epidemiyoloji

Sıklık ve Yaygınlık

Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı genel olarak %1 olarak belirtilse de toplumlar arasında farklılık göstermektedir (1). Amerika’da yapılan bir çalışmada şizofreni ve şizofreniform bozukluğun bir yıllık yaygınlığı % 1 ve yaşam boyu yaygınlığı % 1,5 olarak saptanmıştır (14). 2003-2013 yılları arasında genel popülasyondaki şizofreni yaygınlığına yönelik yapılan ve 1990 yılı sonrası gözden geçirmelerle de desteklenen bir çalışmada şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 1000 kişide 4.8 olarak bildirilmiştir (15). Türkiye’de yapılan bir araştırmada ise şizofreninin yaygınlığı 1000 kişide 8.9 olarak saptanmıştır (4).

Şizofreninin yıllık sıklığı yapılan sistematik gözden geçirmelerde 15,2/100.000 kişi olarak belirtilmektedir (16).

Dünya çapında erken başlangıçlı şizofreni prevalansının yüzde 0,5 olduğu tahmin edilmektedir. Almanya’da yapılan bir çalışmada şizofreni tanısı almış ve semptomları 12 yaşından önce başlayan hastaların prevalansının 0.01 olduğu saptanmıştır (17).

Sosyodemografik Özellikler

Şizofreninin ortalama başlangıç yaşı 15-25 yaşları arasındadır. Erkeklerde hastalığın başlama yaşı kadınlara göre daha erken olup 19 yaş civarındadır. Kadınlarda hastalığın başlangıcı 23 yaş civarındayken, ilk atağın 40’lı yaşlarda da olabileceği; bu nedenle 40’lı yaşlarda başlangıcın tüm hastalar içinde %20 oranında, 60’lı yaşlarda başlangıcın da %5 oranında olabildiği belirtilmektedir (1).

Cinsiyet açısından bakıldığında çalışmalardaki sonuçlar değişken olmakla birlikte şizofreninin genel olarak kadın ve erkekte eşit yaygınlıkta olduğu gözlenmektedir (18). Yakın zamandaki bir takım çalışmalar şizofreni yaygınlığının ve sıklığının erkeklerde daha sık olduğunu; hastalığın seyrinin daha kötü olduğunu bildirmektedir (1). Türkiye’de şizofreninin erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu; bu oranın da 1,5/1 olduğu belirtilmiştir (19).

Hastalığın ortaya çıktığı yaşlar eğitim sürecine ve bireylerin bir ilişki kurmaya yöneldiği yaşlara denk geldiğinden, hastaların genel topluma göre eğitim süresi ve evli olma durumu daha düşüktür (20).

Etiyoloji

Genetik

Şizofrenide tahmini kalıtım %80 civarında olup şizofreni, psikiyatrik hastalıklar içinde bipolar bozukluk, otizm ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile beraber en yüksek kalıtıma sahip hastalıklardandır (21). İsveç'te geniş bir örnekleme yapılan toplum temelli bir çalışmada şizofreni kalıtımının % 64 olduğu belirtilmiştir (22).

Genetik birikimi aynı olan tek yumurta ikizlerinde şizofreni için yaklaşık %50 oranında konkordans oranı söz konusudur. Topluma göre şizofrenili bireylerin çift yumurta ikizlerinde veya birinci derece akrabalarında şizofreni görülme oranı 4-5 kat fazladır. Dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerdeki artmış şizofreniye yatkınlık, şizofrenideki güçlü genetik yükü gösterse de monozigotik ikizlerde şizofreni görülme oranının %100 olmaması genetik etkenlerin yanında çevresel faktörlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığını gösterir (23). Şizofreni hastalarının ikinci ve üçüncü derece akrabalarında şizofreni görülme oranının düşük olması, genetik yükün azaldığının bir etkisi olarak değerlendirilebilir ve bu da hastalığın gelişimindeki genetik etkenlerin payını destekler (18).

Şizofrenideki genetik geçiş ikiz çalışmalarıyla gösterilmiş ve sonrasında bu geçişte rol alan genleri saptamak amacıyla genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yapılmıştır. GWAS'ta 108 tek nükleotid polimorfizminin (SNP) şizofreni ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (24). 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise bağışıklık fonksiyonlarını destekleyen büyük histo-uyumluluk kompleksinin (MHC) genleri ile şizofreninin ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Araştırmalar sonucunda şizofrenide öne çıkan genlere “aday genler” denilmektedir. Dysbindin-1 (DTNBP1), Neuregulin-1 (NRG1), Catechol-O-

Methyltransferase (COMT), G72 ve G30 (13.kromozomda q22-34 bölgesi) gibi genler şizofrenideki aday genler arasındadır. Bunlardan COMT genine bakılırsa; gendeki fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesini değiştirmektedir. COMT geninin 108/158. kodonunda guanin→adenin (G→A) değişimi sonucu oluşan polimorfizm Val108/158Met olarak bilinmektedir. COMT Val108/158Met polimorfizmindeki değişikliklerin beyindeki hücre dışı dopamin düzeylerini etkilediği belirtilmektedir (25).

Yapılan çalışmalarda hastalığın kliniği ile genetik yükün ilişkisi de incelenmiş; Katekol O-Metiltransferaz (COMT) geni ve beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) genlerinin metiyonin varyantlarının sanrılarda artış ve bilişsel belirtilerde bozulma ile; mikro RNA (miRNA)-137 geni varyantlarının nörobilişsel işlevlerde bozulma ve negatif belirtilerde artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26), (27).

Çevresel Risk Faktörleri

Çevresel faktörleri de şizofreninin etiyolojisinde rol alır. Annenin geçirdiği enfeksiyonların; sigara, alkol ve madde kullanımının yanı sıra doğum sırasındaki koşulların, çocukluk dönemindeki fiziksel ve cinsel istismar gibi travmatik olayların, stresin, ani kayıplar gibi beklenmeyen yaşam olaylarının hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu belirtilmektedir (1).

Fetal dönemde hipoksi, asfiksi ve travmalar şizofreni riskini 1,3-2 kat arttırmaktadır. Obstetrik komplikasyonların genetik etmenlerle etkileşim içinde olduğu, beyin hasarına neden olarak epigenetik ve genetik olaylar sonucunda nöron gelişimini olumsuz etkilediği ve bu yolla şizofreni riskini arttırdığı düşünülmektedir (28).

Yapılan çalışmalarda gebelikte annenin vitamin depolarının, özellikle vitamin D ve vitamin B6 eksiklerinin, çocuklarda beyin gelişimini etkileyebileceği ve şizofreniye yol açabileceği bildirilmektedir (1). Kıtliklar sırasında gebelik geçiren annelerin çocuklarında şizofreni gelişme riskinin iki kat olduğu belirtilmektedir (29).

Grip salgını sırasında doğanlarda şizofreni prevalansının artmış olduğu belirtilmiştir ve kış sonu-ilkbahar başlarında doğanlarda şizofreni riskindeki artış; doğum öncesi nöral gelişim sırasında annenin influenza virüsüne maruz kalması ile ilişkilendirilmiştir (30). Şizofrenide pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin arttığı ve artan sitokinlerin psikozun alevlenmesinden veya bilişsel bozukluklardan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (30).

Şizofreni görülme sıklığının sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde artış gösterdiği birçok çalışmada gösterilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, yüksek olanlara kıyasla hastalığın görülme sıklığının 5 kat daha fazla olduğu belirtilir (31). Sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerdeki doğum öncesinde ve sonrasında maruz kalınan olumsuz yaşam koşulları şizofreniye zemin hazırlamaktadır (32). Yine sosyoekonomik düzeyi düşük olan hastaların, sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalara göre tedaviye başvuruları da daha geç olup; ortalama 8,5 yıl sonradır (33).

Kentleşme düzeyi ile psikoz sıklığı arasındaki ilişkiye yönelik hastaneye yatan psikoz tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada, kentlerde yaşayanlarda % 68-77 oranla daha fazla psikoz görüldüğü belirtilmiştir (34).

Göçmen popülasyonlarda şizofreni prevalansı daha yüksektir (35). Ayrımcılığa maruz kalma ile toplumsal dışlanmışlığın, dopamin duyarlılığında artış ile bilişsel işlevlerde bozulmaya ve psikotik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (36).

Nörogelişimsel Kuram

Nörogelişimsel kurama göre genetik ve erken gelişimsel etkenlere bağlı olarak beyin hasarı gelişebilmekte; beynin normal gelişim süreci bozulup nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Nöron gelişimindeki etkilenme; hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu, nöron bağlantılarının oluşumu gibi hücrelerin çoğalma ve farklılaşma süreçlerinde gerçekleşebilmektedir (28).

Şizofreni hastalarında nöron göçü sırasında sorunların yaşandığı, bu durumun özellikle prefrontal korteks oluşumunda meydana geldiği, göç sırasında nöronların kortekse ulaşamayıp daha derin katmanlarda toplandığı veya komşu nöronlarla yeterli bağlantının sağlanamadığı düşünülmektedir. Özellikle Cajal-Retzius hücreleri tarafından salgılanan ve kortikal nöronların düzgün göç etmelerinde gerekli olan reelin glikoproteini geninin (RELN) şizofreni, bipolar bozukluk ve otistik spektrum bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (37). Şizofreni hastalarında ektopik gri cevher dokusunun daha fazla tespit edilmesi bu hipotez ile ilişkilendirilmiştir (38).

Kurama göre doğum öncesi ve sonrasında beynin nörogelişimsel sürecindeki anormallikler sessiz kalıp latent bir döneme girmekte ve ergenlik veya genç erişkinlik yıllarında (gelişen dopamin aşırı duyarlılığı, prefrontal kortekste bozulan dopamin işlevleri ve subkortikal dopamin aktivasyonunda artma benzeri patolojik süreçlerin harekete geçmesi) şizofreni kliniğini ortaya çıkarabilmektedir (28). Beyin yolaklarının yeniden şekillenmesi dönemi olan geç ergenlikte şizofreni başlangıcının görülmesi, nörogelişimsel kuramı desteklemektedir (39). Bunun dışında prefrontal kortekste nörotransmisyonu artırarak bilişsel ve yürütücü işlevleri geliştirdiği düşünülen sinaptik budanmanın şizofreni hastalarında bozulduğu, gereğinden fazla gerçekleştiği öne sürülmektedir (40). Bu durumun genç erişkinlik dönemlerine kadar klinik belirti vermemesi ‘Kennard Prensibi’ olarak bilinen genç beynin fazla olan kompanzasyon yeteneğine dayandırılmaktadır (38); dolayısıyla şizofrenideki aşırı sinaptik budanmanın sonuçları kompanzasyon yeteneği ile ergenlik dönemine kadar sessiz kalsa da ergenlik dönemi ile beraber sinaptik bileşenin belirli bir eşiğin üstünde olması psikoza başlatabilmektedir (41).

Erken beyin gelişimi döneminde oluşan daralmış akuadukt, genişlemiş korpus kallosum, araknoid ve septal kistler, normal beyin asimetrisindeki değişimler gibi yapısal anomalilerin şizofreni hastalarında daha sık gözlenmesi nörogelişimsel hipotezi desteklemektedir (28).

Nörodejeneratif Kuram

Nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin şizofrenide de bulunduğu varsayılmaktadır. Nörodejenerasyon kuramına göre hastalık başladıktan sonra birtakım beyin bölgelerinde gerçekleşen dejenerasyona bağlı olarak klinik bozulma meydana gelir (1).

Dejeneratif bir süreci gösteren bulgular olarak amigdala ve hipokampusu de içeren temporal lob hacminde azalma, frontal lob hacminde azalma ve ventriküllerin genişlemesi gösterilebilir (42).

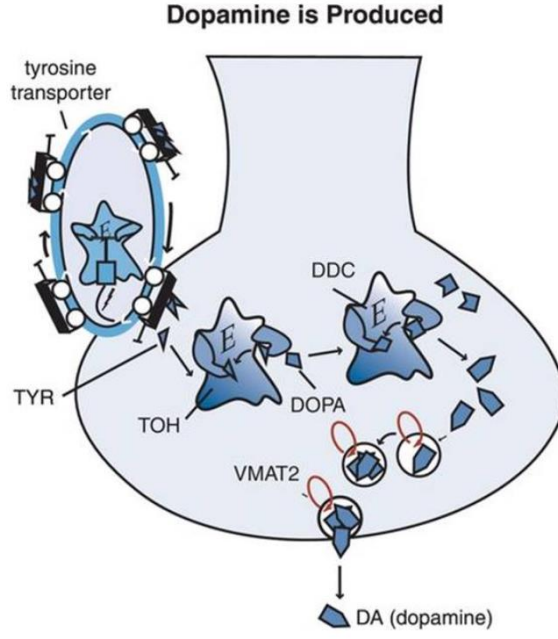
Şizofreninin erken dönemlerinde negatif belirtilerin pek görülmemesi, süreç içinde şiddetlenmesi ve tedavi alan hastalar ile kıyaslandığında, tedavi almayan hastalarda bilişsel kayıpların fazla olması nörodejeneratif hipotezi destekler. Şizofreni hastalarının beyinlerinde dejeneratif hastalıklarda görülen gliozisin gösterilemeyişi ve zaman içinde bilişsel işlevlerde kötüleşmenin olmaması nörodejeneratif kuramda beklenen bulgular değildir (1). Gliotik yanıt gebeliğin 14.-28. haftalarında başlamaktadır. Şizofrenide gliozisin gösterilemeyişinin, şizofrenideki değişikliklerin glizozisten önce gerçekleştiğinin bir kanıt olduğu; dolayısıyla bu durumun nörogelişimsel kuramı güçlü bir şekilde desteklediği belirtilmektedir (38).

Nörobiyoloji

Şizofreni belirtilerinin özgül beyin bölgeleriyle ilişkili olduğu ve hastalığın fizyopatolojisinde dopamin, serotonin, glutamat, GABA gibi nörotransmitterlerin rol aldığı varsayılır (18).

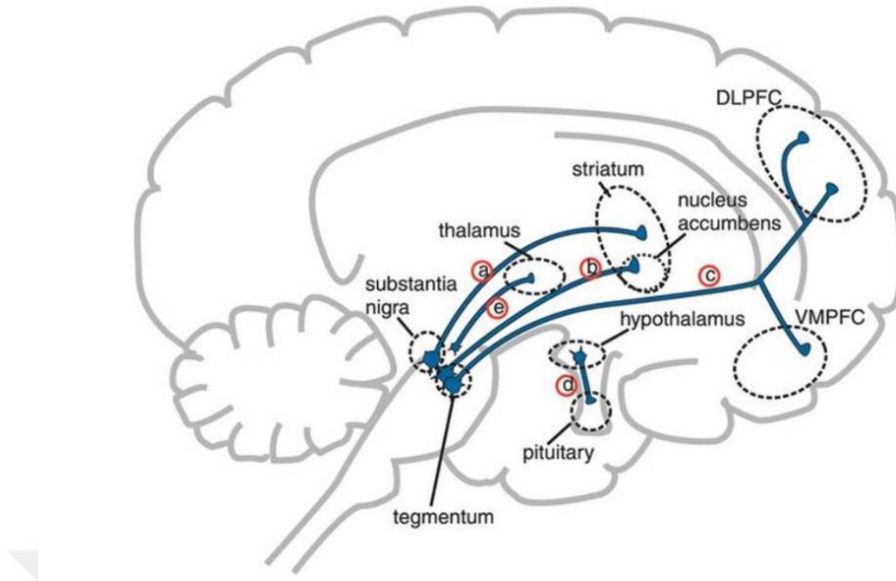
Dopamin

Şizofreninin etiyolojisi üzerinde en çok durulan dopamin varsayımıdır. Dopamin, tirozin aminoasitinden, tirozin hidroksilaz ve DOPA dekarboksilaz enzimleri aracılığı ile oluşan bir nörotransmitterdir (Şekil 1).



Şekil 1. Dopamin Sentezi. Dopaminin öncüsü olan tirozin (TYR), tirozin hidroksilaz (TOH) enzimi tarafından DOPA'ya dönüştürülür. DOPA ise DOPA dekarboksilaz (DDC) enzimi tarafından dopamine (DA) dönüştürülür (43).

Beyindeki 5 dopamin yolağından biri olan ve beyin sapındaki ventral tegmentumdan limbik bölgedeki nukleus akkumbense uzanan dopaminerjik nöronların oluşturduğu mezolimbik dopamin yolağı, psikozun pozitif belirtileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Amfetamin gibi dopamini arttıran ilaçların ya da dopamini arttıran hastalıkların pozitif psikotik belirtilere neden olduğunun ve bunun tersi olarak antipsikotikler gibi dopamini azaltan ilaçların ise pozitif psikotik bulguları azalttığı gözlemlenmesi dopamin varsayımını desteklemektedir. Beyindeki diğer dopamin yolaklarından mezokortikal dopamin yolağı bilişsel ve afektif belirtilerin; nigrostriatal yolağı ilaçlara bağlı gelişen ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin; tuberoinfundibular dopamin yolağı prolaktin salgısının kontrolünün ve antipsikotiklere bağlı gelişen hiperprolaktineminin etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Beşinci dopamin yolağı; periaquaduktal gri cevher, ventral mezensefalon, hipotalamik çekirdekler ve lateral parabrakial çekirdek dahil olmak üzere birçok bölgeden kaynaklanır ve talamusa projekte olur; ancak işlevi yeterince bilinmemektedir (43) (Şekil 2).



Şekil 2. Beyindeki Dopamin Yolakları (43).

Serotonin

Şizofrenideki serotonerjik sistem ile ilişkilendirilen hipotez, 1950’li yıllarda dopaminerjik hipotezden daha önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez liserjik asid dietil esterinin (LSD) serotonin aracılığıyla halüsjen olarak etki göstermesine dayanmaktadır (44)

Rafe çekirdeklerinden bütün kortekse ve birçok subkortikal alana ulaşan serotonerjik nöronlar beyinde yaygın bir dağılım gösterir. Araştırmalarda, özellikle negatif belirtilerle seyreden şizofreni hastalarının postsinaptik serotonin reseptörlerinde duyarlılık artışı ile serotonin etkinliğinde artış gözlemlendiği gösterilmiştir (45).

Şizofreni semptomlarının serotonerjik ajanlarla arttığı gözlenmesi (46) ve serotonin antagonistlerinin özellikle negatif belirtilerle seyreden şizofreni hastalarında yararlı olduğunun belirtilmesi, şizofreni etiyolojisindeki serotonin hipotezini desteklemektedir; ancak serotonin ve dopamin sistemlerinin birbirleriyle anatomik ve işlevsel olarak bağlantılı olduğu belirtilmekte ve serotoninin

şizofrenideki rolünün, dopamin sistemi üzerinde meydana getirdiği değişiklikler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (47).

Glutamat

Glutamat merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Şizofrenide glutamat ile ilişkili varsayım, bir glutamat reseptörü olan NMDA antagonistlerinden fensiklidin veya ketamin gibi ajanlar ile pozitif belirtilerin yanı sıra negatif belirtileri de içeren şizofreni benzeri kliniğin gözlenmesi sonrası geliştirilmiştir. Varsayıma göre nörogelişim sırasında NMDA reseptör hipoaktivasyonu söz konusudur(43).

Glutamatın, mezolimbik dopamin nöronlarını direkt uyararak aşağı akış yönünde mezolimbik dopamin yolağında dopamin aktivitesindeki artışın pozitif belirtileri; mezokortikal dopamin yolağında GABA aracılı etkinliği ile dopamin inhibisyonu yaparak negatif belirtileri meydana getirdiği düşünülmektedir (43).

Gama Amino Butirik Asit (GABA)

Gama amino butirik asit (GABA) beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Şizofreni hastalarında beyindeki GABA iletilerinde bozulmaların olduğu belirtilmektedir (1). Şizofreni hastalarında hipokampüsteki GABA’erjik nöronların azalmış olduğu; bu durumun noradrenerjik ve dopaminerjik nöronlarda hiperaktivite ile sonuçlanabileceği belirtilmektedir (48).

Şizofrenide Psikanalitik Yaklaşımlar

Psikoanalitik kurama göre şizofreni hastalarında yaşamın erken dönemlerinde ego gelişiminde defektler oluşur; libidonun gelişimi organik veya ruhsal nedenlere bağlı olarak narsisist (özsevici) döneme fıkse olur. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde yaşanan stresörler ile ego bu ilkel düzeye regrese olur; libido nesnelerden çekilir ve özbenliğe yatırılır. Buna sekonder narsisizm denir (49).

Freud’a göre egoda meydana gelen defekt, kişinin saldırganlık ve cinsellik dürtülerini kontrol etmesini ve gerçeği değerlendirmesini etkiler; çatışmalar ve erken

yaşam dönemlerindeki yetersiz nesne ilişkileri nedeniyle gelişen ego defektleri psikotik belirtilere neden olur (18).

Mahler psikotik hasta grubunda anne çocuk ilişkisinde çarpıklıkların olduğunu ve gelişimin oral dönemine benzer anne çocuk ilişkisi gibi anneden ayrılamama, bağımlılık ve yakınlık arayışının olduğunu belirtmiştir (18).

Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme çalışmaları ile şizofreni beyinde pek çok yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Ventriküllerde büyüme, kortikal atrofi, hipokampus, amigdala, parahipokampal girus ve frontal lob hacminde azalma, frontal ve temporal lob hipoaktivitesi saptanmıştır.

Beyindeki bazı yapısal değişikliklerin klinik bulgularla ilişkisi belirtilmiştir. Süperior temporal girus hacminde azalmanın ve talamus bağlantılarında artışın işitsel varsanılarla; ventriküllerde genişleme, limbik sistem, korpus kallosum ve nukleus kaudatus hacminde azalmanın negatif belirtilerle; frontal temporal bölgeler ve serebellum gri cevherde azalma ile frontal temporal alanlarda kan akımında azalmanın iç görü kaybı ile; dorsolateral prefrontal korteks etkinliğinde azalmanın çalışma belleğinde azalma ile bağlantısının olduğu belirtilmiştir (50).

Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı

Şizofreni için patognomik bir semptom bulunmazken “birinci basamak semptomlar” olarak sanrı ve varsanılar hastalığa spesifik bulgular olarak kabul edilmektedir. İsviçreli ruh hekimi Bleuler tarafından şizofrenideki en önemli ve temel belirtinin çağrışımlardaki bozulma olduğu; bunun yanı sıra ambivalans, otizm ve afektif küntleşmenin de temel belirtilerden olduğu belirtilmiştir (1).

Şizofreni hastaları hastalığın süresi ve klinik özelliklerine göre tümüyle normal veya bakımsız, ilgisiz, çekingen görünümde olabilir Hastalar şaşkın bir durumda olabilse de bilinç ve yönelim tamdır (1).

Ses tonunda tekdüzelik, ilgi ve dikkatte azalma, ilişki kurmakta güçlük, tuhaf veya dağınık konuşma, kendiliğinden konuşmada azalma veya konuşmada artma, kalıplaşmış yineleme veya hiç konuşmama hastanın kliniğinde gözlenebilir (49).

Şizofrenide genel olarak duygulanımda azalma gözlenir. Hastalar, hastalığın başlangıç dönemlerinde sıklıkla ağır bir bunaltı içinde olurken; bu durum zamanla yerini aldırılmazlığa, tepkisizliğe bırakır. Duygulara küntleşme, uygunsuz duygulanım, taşkın duygudurum veya çökkünlük gözlenebilir (49), (1).

Şizofrenideki önemli algı bozukluğu varsanılarıdır. En sık işitsel varsanılar gözlenir. İşitsel varsanıların şizofreni hastalarındaki prevalansının yüzde 40-80 arasında olduğu tahmin edilmektedir (51). İşitsel varsanıların genellikle antipsikotik ilaçlara en duyarlı hastalık bulgularından biri olduğu belirtilir (52). Bunun dışında görsel varsanılar, tat, koku ve dokunma varsanıları da görülür.

Şizofrenide düşüncede bloklar, baskılı konuşma, enkoherans, fikir uçuşması, perseverasyonlar gibi düşünce bozuklukları gözlenebilir. Bunların dışında enerji azalması, aloji, avölüsyon, toplumsal geri çekilme, cinsel istek ve etkinlikte azalma gibi negatif belirtiler görülebilmektedir (18).

Şizofrenide en önemli düşünce içeriği bozukluğu sanrılarıdır. En sık perseküsyon (kötülük görme) sanrıları görülürken, perseküsyon sanrılarından sonra en sık referans (alınanlık) sanrıları görülür. Daha nadir olarak da büyüklük (grandiyözite), kıskançlık (jaluzik), somatik, erotomanik, düşünce okunması-çalınması-yayınlanması, kontrol edilme sanrıları görülebilmektedir (28). Türkiye’de 2013 yılında yapılan bir çalışmada hastaların sanrı içerikleri araştırılmış ve %85.7’sinde perseküsyon sanrılarının, % 55.2’sinde referans sanrılarının olduğu bildirilmiştir (53). Büyüklük ve dini içerikli sanrılarının erkeklerde daha sık, kıskançlık sanrılarının ise kadınlarda daha sık olduğu belirtilmiştir (28).

Şizofreni başlangıç yaşına göre sınıflandırıldığında 13 yaşından önce başlangıç çok erken başlangıçlı ya da çocukluk çağında başlayan şizofreni, 18 yaşından önce başlamışsa erken başlangıçlı şizofreni, 18 yaşından sonra başlamışsa erişkin

başlangıçlı şizofreni olarak (17); 40 yaşından sonra başlamışsa geç başlangıçlı, 60 yaşından sonra başlamışsa da çok geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır (1).

Şizofreni tanısı Amerikan Psikiyatri Birliği tanı sisteminin 5. baskısında (DSM-V) yer alan ölçütlere göre konmaktadır (54).

DSM-5'e Göre Şizofreni Tanı Kriterleri

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 (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dağınık konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama).

B. 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 eşik altı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 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 (örn. 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.

ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK

Tanım

Şizoafektif bozukluk tanımı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Şizoafektif bozukluk, Amerikan Psikiyatri Birliği sınıflandırma sisteminin 5. baskısında ‘şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar’ başlığı altında yer alır. DSM-5’e göre hastalığın temel özelliği şizofreninin temel belirtilerine remisyon ve relapslarla seyreden majör duygudurum belirtilerinin eşlik etmesidir (1).

Tarihçe

İlk kez 1933 yılında şizoafektif psikoz terimi psikiyatrist Kasannin tarafından kullanılmıştır. 1919 yılında Emil Kraepelin’in şizofreni ve bipolar bozukluk özellikleri gösteren hastalardan erken bunama ve manik depresif psikoz olarak bahsettiği belirtilir. 1973 yılında Kurt Schneider’in ise şizoaffektif bozukluk hastalarından “aradaki olgular” (cases-in-between) olarak bahsederek günümüzdeki tanımına en yakın şekilde şizoafektif bozukluğu tanımladığı belirtimiştir (1).

Sınıflandırma

Şizoafektif bozukluğa yönelik ilk özgün tanı ölçütleri ‘Araştırma Tanı Ölçütleri (RDC)’ tarafından düzenlenmiştir. RDC ölçütlerine göre şizoafektif bozukluk için duygudurum ölçütlerinin tam olarak karşılandığı bir dönemle aynı anda şizofreninin çekirdek belirtilerinin bulunması gerekir. RDC, şizoafektif bozukluğu psikotik belirtiler 1 haftadan fazla sürüyorsa ‘başlıca şizofrenik tip’ veya psikotik belirtilerin 1 haftadan kısa sürdüğü ‘başlıca duygudurum alt tipi’ şeklinde sınıflandırmış; yine psikotik alt tipini kötü işlevsellik ile, duygudurum alt tipini ise iyi işlevsellik ile ilişkilendirmiştir (55).

DSM tanı sınıflamasında şizoafektif bozukluğa bakıldığında DSM-3’te hastalık ‘başka yerde sınıflandırılmamış psikotik bozukluklar’ başlığı altında yer almış; şizofreni benzeri belirtiler gösteren ve duygudurum bozukluğunun tanı kriterlerini tam karşılamayan hastalar ‘duygudurumla uyumsuz belirtilerle giden duygudurum bozukluğu’ olarak sınıflandırılarak aslında duygudurum bozuklukları içerisinde yer almıştır. DSM-3R’de hastalık aynı başlık altında yer alsa da daha detaylandırılarak en az 2 hafta süre ile sanrı ve varsanıların olduğu ve duygudurum belirtilerinin ön planda olmayıp şizofreninin de dışlanabildiği bir ataktan bahsedilmiş, duygudurum belirtilerinin bütün ataklarının psikotik dönemlerin toplam süresinden kısa olmadığı belirtilmiştir. DSM-IV ile şizoafektif bozukluk ‘şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar’ başlığı altında yer almış; şizofreni belirtileri için 1 ay gibi bir süre tanımlanıp ‘atak esnasında şizofreni A tanı ölçütlerinin karşılandığı dönemle beraber depresif, manik ya da karma bir epizodun eşlik etmesi’ belirtilmiştir. DSM-5 ile de duygudurum belirtilerinin görüldüğü dönemlerin süresinin hastalığın büyük bölümünde olması gerektiği, değilse tanının şizoafektif bozukluk yerine şizofreni olacağı belirtilmiştir (1).

ICD-10’a göre duygudurum ve şizofreni belirtileri aynı anda bulunup epizodlar halinde giden bir hastalık söz konusu ise; hastalık şizoafektif bozukluk olarak tanımlanır ve ne duygudurum bozukluğu ne de şizofreni tanı ölçütlerini tam olarak karşılar (55).

Epidemiyoloji

Şizoafektif bozukluğun yaygınlığı ve sıklığına ilişkin sınırlı bilgiler bulunmaktadır. Sınırlı verilere dayanarak şizoafektif bozukluğun yaygınlığının %0.2-1.1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). Cinsiyet farklılığı açısından değerlendirildiğinde genel olarak kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü (%66), bipolar alt tipin kadın ve erkeklerde eşit, depresif alt tipin kadınlarda sık olduğu belirtilmektedir (1).

Etiyoloji

Şizofreni gibi şizoafektif bozukluğun da nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Hastalığın etiyolojisine yönelik bilgiler oldukça kısıtlı olup bu alanda yapılan çalışmalarda da şizofreni ve şizoafektif bozukluk genel olarak birlikte ele alınmıştır. (1).

Şizoafektif bozukluğun da kalıtsal yükünün olduğu, hastaların ailelerinde duygudurum bozukluğu öyküsünün şizofreni hastalarına göre daha fazla bulunduğu ve şizofreni öyküsünün de duygudurum tanılı hastalardan daha sık bulunduğu belirtilmektedir (55). Duygudurum ve şizofreni tanılı hastaların ailelerinde şizoafektif bozukluk tanılı birey sıklığı genel popülasyondan fazladır (56).

Nörogörüntüleme

Şizoafektif bozuklukta temporal ve frontal bölgelerin gri ve beyaz cevher hacminde azalma gözlenmiştir. Çalışmalar arasındaki en tutarlı bulgunun hipokampus ve parahipokampal girusta saptanan anormallikler olduğu belirtilir (57). Bunun dışında talamus hacimlerinde azalma, medial ve lateral talamusta deformasyon benzeri değişiklikler bildirilmiştir (58) (59).

Klinik Özellikler ve Tanı

Şizoafektif bozukluk uzunlamasına bakıldığında duygudurum bozukluğuna, kesitsel bakıldığında şizofreniye benzemektedir (1).

Çalışmaların birçoğu şizoafektif bozuklukta şizofreniye göre hastalık öncesinde işlevselliğin daha iyi olduğunu ve iyileşme oranlarının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (60).

DSM-V tanı ölçütlerine göre şizoafektif bozukluk tanısı için ilk gereklilik psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini karşılamasıdır. Bunun yanında bir depresif ya da manik epizod bulunmalı ve tariflenen bu duygudurum belirtileri tanı ölçütlerini tam olarak karşılamalıdır. Negatif belirtiler ile depresif belirtileri ayırt etmek için şizoafektif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka majör depresif epizodun A1 tanı ölçütünün karşılanması gerekir ve “toplam sürenin büyük bir çoğunluğu”nda bu belirtiler olmalıdır. Bunların yanı sıra hastalık süresince major bir duygudurum döneminin olmadığı en az 2 hafta süre ile sanrılar ve/veya varsanıların bulunması gerekir (54).

DSM-5 Tanı Sistemine Göre Şizoafektif Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Majör bir duygudurum dönemiyle (majör depresyon ya da mani dönemi) eş zamanlı olarak şizofreni için A tanı ölçütünün karşılandığı, kesintisiz bir hastalık sürecinin olması.

Not: Majör depresyon dönemi A1 tanı ölçütünü kapsamalıdır: çökkün duygudurum.

B. Hastalığın yaşam boyu süresince, majör bir duygudurum döneminin (depresyon ya da mani) olmadığı 2 ya da daha çok hafta, sanrılar ya da varsanılar bulunur.

C. Majör bir duygudurum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, hastalığın açık ve artakalan kesiminde, toplam süresinin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Belirtiniz:

İki uçlu tip: Mani dönemi hastalık görünümünün bir kesimiye bu alt tür kullanılır. Majör depresyon dönemleri de ortaya çıkabilir.

Depresif tip: Yalnızca majör depresyon dönemleri hastalık görünümünün kesimleriye bu alt tür kullanılır.

Şizoafektif Bozuklukta Tanı Sürekliliği

Şizoafektif bozukluğun tanısallı güvenilirliliğinin düşük olduğu belirtilir (61). Şizoafektif bozukluk tanısı almış ilk hastalık dönemindeki 76 hastanın iki yıldan daha uzun süre izlenmesi ile yapılan bir çalışmada hastaların yalnızca %18,4'ünün tanısında değişiklik olmadığı belirtilmiştir (62). Başka bir çalışmada 547 hasta iki yıl boyunca izlenmiş ve şizofreni hastalarının %92'sinde, bipolar bozukluğu olan hastaların %83'ünde, duygudurum bozukluğu olan hastaların %74 'ünde tanının değişmediği, şizoafektif bozukluğu olan hastalarda ise %36 oranında tanının değişmediği bildirilmiştir (63). Benzer bir çalışmada da yine 2 sene takip edilen 500 hastada şizoafektif bozukluk tanısı konulan olguların sayısının %0,2'den %12,2'ye yükseldiği belirtilmiştir (64). Çalışma sonuçları ile şizofreni ve duygudurum bozukluğu olan hastaların üçte ikisinin izlem süresince tanısının değişmediği ancak şizoafektif bozukluk tanı sürekliliğinin zayıf olduğu belirtilmiştir (65).

Şizofreni ve Şizoafektif Bozuklukta Tedavi

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tedavisinde antipsikotikler, duygudurum dengeleyiciler, antidepresanlar, elektrokonvülsif terapi (EKT), psikososyal ve psikoterapötik yaklaşımlar yer alır. Farmakolojik tedavilerden biri olan antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temelini oluştursa da psikososyal yaklaşımlar da klinik düzelmeyi hızlandırmaktadır (31).

Antipsikotikler

1950 yılında klorpromazinin sentezi gerçekleşmiş ve ardından 1952 yılında klorpromazinin hastalar üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Bu dönem modern psikofarmakolojinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir (66). Klorpromazin ile şizofreni tedavisinde birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı, 1990 yılında ise

klozapinin keşfi ile ikinci kuşak antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanımı başlamıştır (1).

Antipsikotik ilaçların etki mekanizması dopamin (DA), serotonin (5HT), asetilkolin (ACh), noradrenalin (NA) gibi nörotransmitterler üzerindeki etkileri ile gerçekleşmektedir (67). Tüm antipsikotikler için ortak farmakodinamik etki dopamin D2 reseptör antagonizmasıdır (1). Antipsikotik etkinliğin ortaya çıkması için striatumdaki D2 antagonizmasının %65 oranında olması gerekir; ekstrapiramidal yan etkiler ise %80'in üzerindeki D2 antagonizması sonucunda gerçekleşir (68).

1990 yılında klozapin kullanımı öncesinde çıkan antipsikotikler birinci kuşak (tipik) antipsikotikler, sonrasında çıkanlar ikinci kuşak (atipik) antipsikotikler olarak adlandırılır. Birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler etkinlik açısından farklı bulunmasa da etkileri ve yan etkileri açısından bir takım farklılıklar içermektedir (1). Birinci kuşak antipsikotikler kendi içinde yüksek ve düşük potanslılar olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Düşük potanslıların ekstrapiramidal yan etkileri daha az; antikolinerjik yan etkisi, sedasyon ve hipotansiyon yapma eğilimi daha fazladır ve epilepsi eşiğini düşürürler. Yüksek potanslı tipik antipsikotikler ise daha az antikolinerjik yan etki, daha az sedasyon ve hipotansiyon yaparlar; ekstrapiramidal yan etkileri daha fazladır (69). Tipik antipsikotiklere göre atipik antipsikotikler daha düşük yan etki profili gösterirler; nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlarda etkilidirler ve 5-HT2 reseptörlerine de affiniteleri vardır (43).

Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

Lityum, valproik asit, karbamazepin ve lamotrijin özellikle şizoafektif bozuklukta olmak üzere şizofrenide de kullanılabilen başlıca duygudurum düzenleyici ilaçlardır (1).

Lityumun daha çok duygulanım belirtileri olan psikotik bozukluk tanılı hastaların tedavisine eklenmesinden fayda görüldüğü; bununla birlikte düşünce içeriği, dürtüsel ve saldırgan davranışlar üzerine de etkili olduğu belirtilmektedir. Valproat ve karbamazepinin saldırgan davranışlar gösteren hasta grubunda tedaviye

eklenmesinden fayda görüldüğü, lamotrijinin de negatif ve pozitif belirtilerde anlamlı düzelme sağladığı belirtilmiştir (70).

Antidepresanlar

Antidepresanların şizofrenide görülen depresyonda, obsesif kompulsif belirtilerde ve anksiyete belirtilerinde antipsikotiklere eklenmesi şeklinde tedavide yeri bulunmaktadır (70).

Elektrokonvülsif Terapi

İlk kez 1938 yılında elektrokonvülsif terapi (EKT) bir psikoz hastasında uygulanmıştır (71). Antipsikotik ilaçların kullanımıyla birlikte şizofreni hastalarında EKT uygulamaları tedaviye dirençli olgular olarak klavuzlarda yerini almıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile EKT'nin antipsikotik tedavi ile kombinasyonunun, yalnızca antipsikotik tedaviden daha üstün olduğu belirtilmektedir (72). Akut ataklarda, katatoni ve intihar davranışları gibi semptomları azaltmada EKT etkili ve güvenlidir (72). EKT'in varsanılarının tedavisindeki etkisinin antipsikotiklere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (71).

Şizofreni ve Şizoafektif Bozuklukta Psikoterapiler

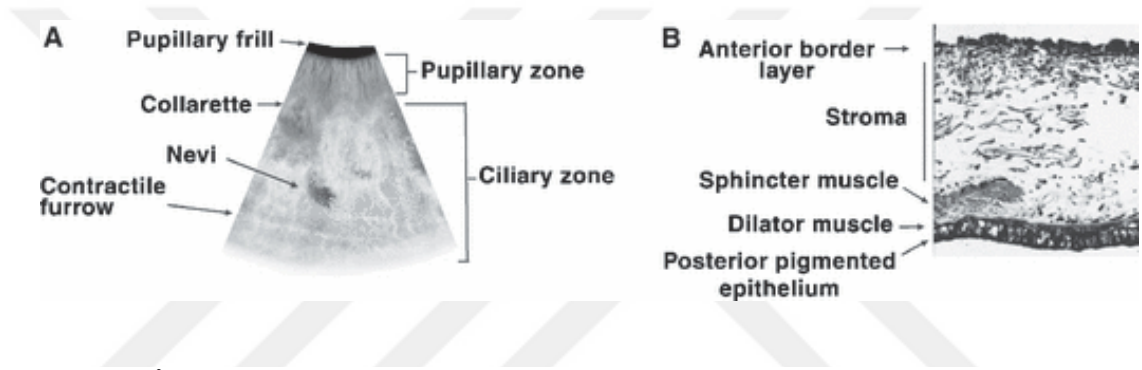
Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastaların tedavisinde ilaç tedavisi temel olsa da beraberinde uygulanan psikoterapötik yaklaşımlar ve psikososyal eğitim klinik düzelme ve tedavide kalma açısından büyük önem taşımaktadır.

Şizofrenide içgöçü yönelimli ve destekleyici psikoterapi olarak iki temel bireysel terapötik yaklaşım bulunmaktadır. İçgörü yönelimli psikoterapide amaç hastanın kişiler arası ilişkilerini yeniden kurmak ve bu alandaki semptomları azaltmaya yönelikken, destekleyici psikoterapide hastayı anlamaya çalışmak ve hastanın gerçeğe uyum sağlamasına yardımcı olmaktır. Bunların dışında grup terapileri, bilişsel davranışçı psikoterapi, aile terapisi gibi yaklaşımlar bulunmaktadır (31).

Psikososyal Beceri Eğitimi (PBE) bilişsel ve davranışsal tedavi tekniklerinin kullanıldığı; hastalığın yinelenmesini önlemeye, sosyal işlevselliği, hastalıkla ilgili içgörüyü, ilaç tedavisine uyumu ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik bir programdır (73).

İRİS

İris, bağ ve kas dokusundan oluşur ve pupil adı verilen merkezi bir açıklığa sahiptir. Lens tarafından retinaya odaklanan ışık miktarını kontrol eder. Parlak ışıkta kasılır ve pupil küçülür; karanlıkta genişler, pupil büyür (74).



Şekil 3. İris yapısı. (A) Papiller ve siliyer bölgelerin ayrımı olarak gösterilen irisin ön bölümü, (B) İrisin beş katmanını gösteren enine bir kesit (74).

İrisin ön sınır tabaka, stroma, sfinkter kas lifleri, dilatör kas lifleri ve arka pigment epiteli olmak üzere beş tabakası bulunmaktadır (Şekil 3, B). Ön tabaka ve alttaki stroma göz renginin ortaya çıkmasında rol alan önemli tabakalardır (74).

İris pigment epitelyumu (IPE)'nin albinizmi olan bireylerin irisleri dışında daima pigmentli olduğu ancak göz renginin izlenimine katkısının çok az olduğu; sadece üveadan giren ve geri yansıtılamayan fazla ışığı absorbe ederek retinanın korunmasında rol oynayabileceği belirtilmektedir (74).

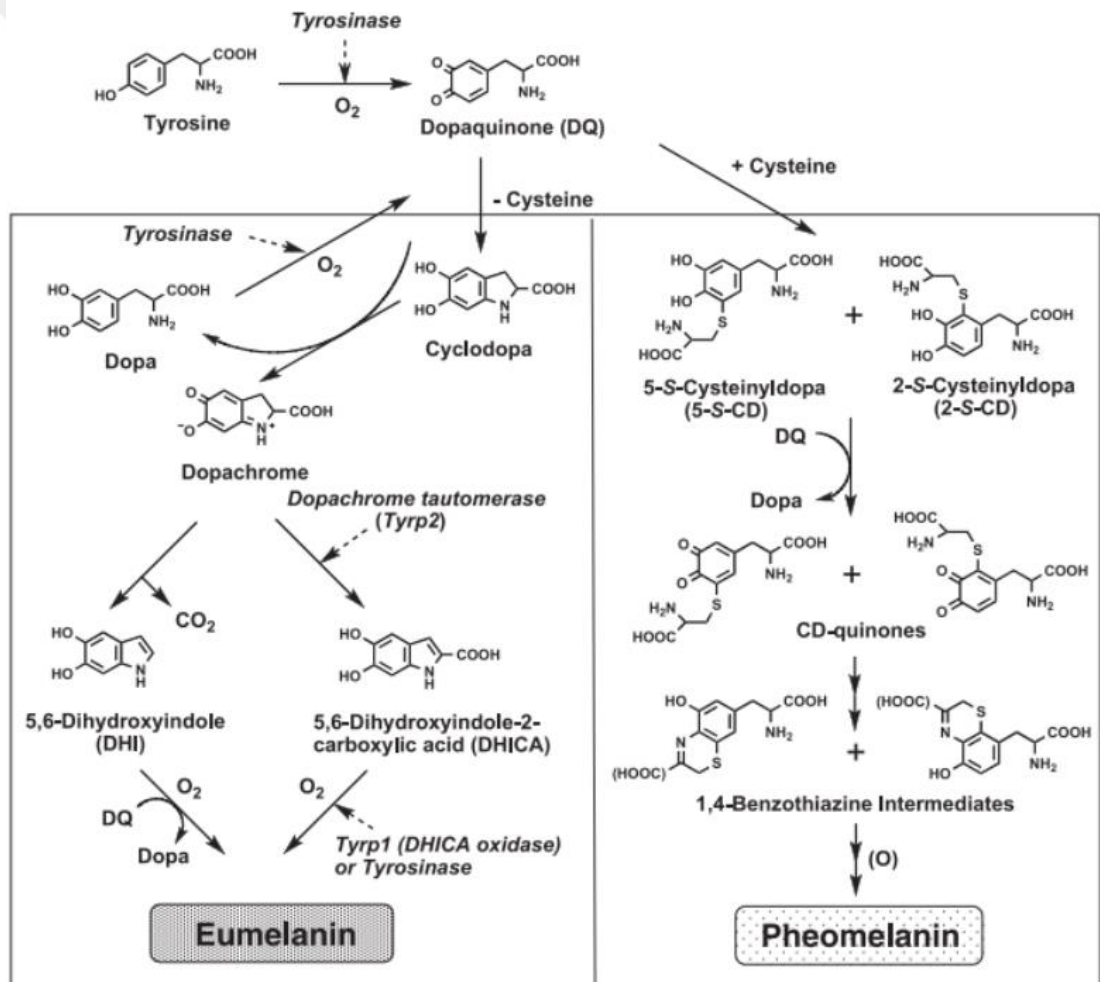
İris Rengi ve Melanin

Melaninler hayvanlarda tirozinin oksidasyonu ve polimerizasyonu ile elde edilen pigmentlerdir (75). Melanin biyosentezi melanositlerde melanozomlar denilen organellerde gerçekleşmektedir. Melanositler gözde retina pigment epiteli ve

iristeyken, deride epidermisin bazal tabakasında, saçın ise vasküler alanı ile mukoza membranında bulunmaktadır (76).

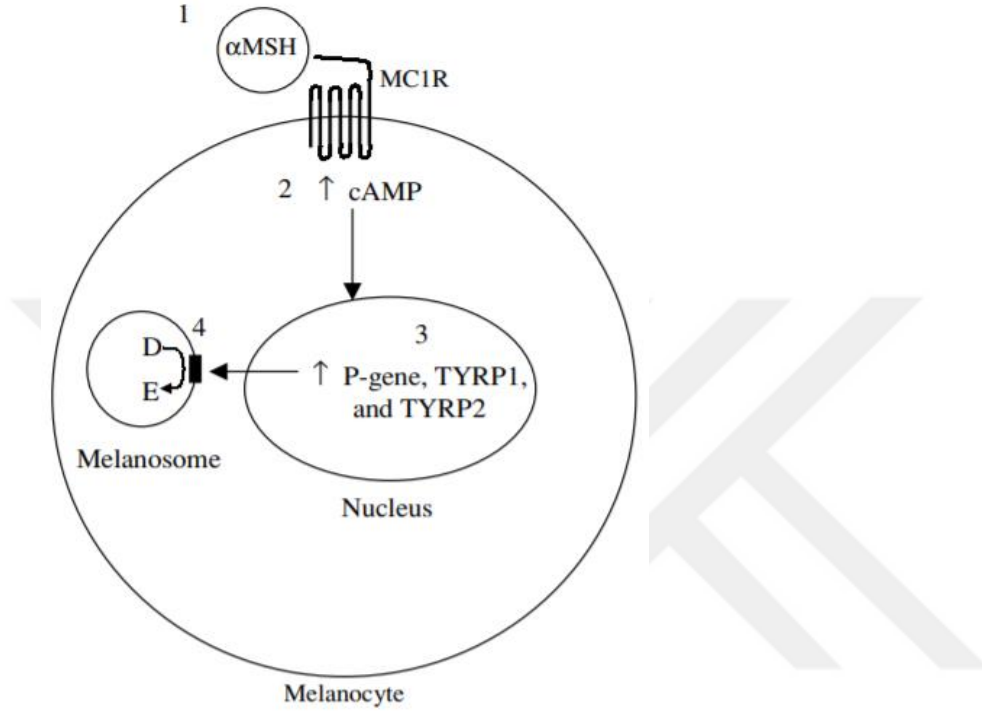
Melanin terimi ilk olarak 1840 yılında Berzelius tarafından siyah hayvansal pigmentler için kullanılmıştır ve sonrasında herhangi bir siyah veya koyu kahverengi organik pigmenti tanımlamak için melanin terimi yaygın olarak kullanılmıştır (75).

1969 yılında melaninler ömelanin, feomelanin ve allomelanin olarak üç grup olarak sınıflandırılmış; ömelanin ve feomelanin hayvan pigmentlerini, allomelanin ise bitki, mantar ve bakteri kökenli pigmentleri kapsamıştır (75).



Şekil 4. Melanin pigmentinin oluşumu (77).

Ömelaninler 5,6-dihidroksiindol ara maddeleri yoluyla oluşan siyah-kahverengi melanin pigmentleri alt grubu iken, feomelaninler sistein-l-dopa öncüllerinin oksidasyonundan oluşan sarı-kırmızı melanin pigmentleri alt grubudur (75) (Şekil 4).



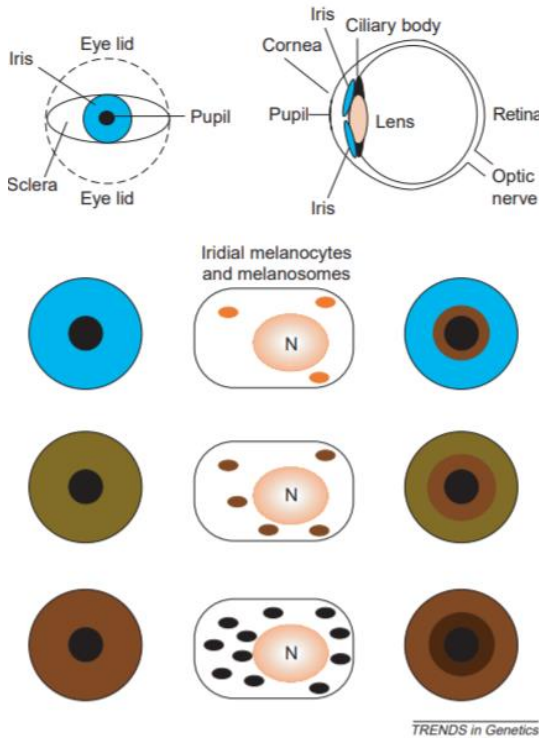
Şekil 5. Ömelanin biyosentezinde MC1R ve P geninin etkileşimi (78)

Ömelanin ve feomelanin sentezindeki ilk biyokimyasal adım aynıdır; tirozinin dopakinona tirozinaz enzimi ile oksidasyonudur. Ömelaninden feomelanin sentezine geçişi kontrol eden mekanizmanın düzenleyicisi, bir melanozom transmembran G proteini bağlı reseptör olan melanokortin 1 reseptörü (MC1R)'dür. MC1R'nin aktivasyonu ile ömelanin biyosentezindeki enzimlerin ekspresyonuna aracılık eden hücre içi siklik adenosin monofosfatta (cAMP) artış olur. Bu enzimlerden biri melanozomal integral membran proteini olan P geni tarafından kodlanır; böylece MC1R ömelanin ve feomelanin oranını belirler. MC1R aktif olmadığında, dopakinon feomelanine dönüştürülür. MC1R'nin a-melanosit uyarıcı hormon (a-MSH) ile uyarılması ile cAMP'de bir artış olur; ömelanin üretimi gerçekleşir. Bu etkileşim

Agouti sinyal proteini (ASIP) tarafından antagonize edilir; MC1R aktif olmadığında, cAMP'de bir azalma sonucu dopakinon feomelanine dönüştürülür (9) (Şekil 5).

Ömelaninden (EM) feomelanin (PM) dışında dopamin ve diğer katekolamin öncüllerinin oksidasyonu ile nöronlar içinde üretilen koyu pigmentler bulunmaktadır ve nöromelanin olarak adlandırılmaktadır (75). Nöromelanin doğrudan tirozinden sentezlenen periferik melaninden farklı olsa da periferik melanin ile aynı öncülü paylaşır (79). Oluşum şekli göz önünde bulundurulduğunda, nöromelanin varlığının, dopaminerjik nöronlardaki oksidasyon seviyesi hakkında bilgi vereceği söylenebilir (80).

İridal melanositler hem EM hem de PM içermektedir (81). Farklı renkteki irislerin melanositlerinde EM ve PM miktarlarının ve EM / PM oranlarının değişken olduğu (81); bu nedenle iris renginin, iris melanositlerindeki melanin türü ve miktarına bağlı olduğu belirtilmektedir (82).



Şekil 6. Göz rengi ve melanositler. Kısaltma: N, hücre çekirdeği (83).

Mavi göz rengi kısa dalga boylu görünmekte ve ışığın (spektrumun mavi ucu) yansımaya neden olan birkaç melanozom içerir. Daha fazla melanozom bulunan ve feomelanin içeren iris ise yeşil renkte görünür. Melanozomu en fazla bulunup ömelanin içerense en az mavi ışığı yansıtır kahverengi renkte görünür (84) (85). Bir çalışmada kahverengi gözlerin diğer göz renklerinden % 40 daha fazla melanin içerdiği gösterilmiştir (86) (Şekil 6).

Görünür ışığın büyük bölümü melaninden geçerken retina tarafından absorbe edilmektedir. Melanin içeriği ne kadar azsa hücrelerdeki görünür ışığın yansıması da artar. Pigmentasyon yokluğunda ışığın gözde bulunan kan damarlarındaki yansıması sonucu kırmızı göz rengi gözlenmektedir (83).

İris Rengi ve Genetik

Göz rengi ile ilgili temel bilgi mendelian kalıtım göstermesi şeklindedir. Kahverengi göz rengini kodlayan bir allel, yeşil veya mavi kodlayan allel üzerinde baskınken; yeşil de mavi allel üzerinde öncelik taşımaktadır. Ancak yapılan araştırmalarda göz renginin inkomplet dominant ve epistaz özellikler de gösterdiği bildirilmiştir (87).

Göz rengi ile ilişkili yaklaşık 16 farklı gen vardır; ancak göz renginden esas sorumlu 2 gen 15. kromozomda bulunan RCC1 benzeri bölge içeren protein 2 (HERC2) ve okülokütanöz albinizm II (OCA2)'dir (87). HERC2 spermatogenez, hücre içi transport ve ubikutin aracılı proteoliz reaksiyonlarında yer alan proteinleri kodlamaktadır; ancak bu genin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (88). Yapılan çalışmalarda proteinin pigmentasyonla hiçbir ilgisinin olmadığı ancak HERC2 delesyonlarının hipopigmentasyona neden olduğu saptanmıştır (87). HERC2 geninin intron (kodlama yapmayan nükleotid dizileri) 86 bölgesi mavi-kahverengi göz rengi ile güçlü ilişkili tek nükleotid polizmorfizmi (SNP) (rs12913832 A/G) bulundurmaktadır. Bu bölge OCA2 ile ilişkili promotor bölgeyi içerir OCA2'nin gen ifadesini düzenlemektedir (87) (83). G aleli bakımından homozigot olan bireylerde OCA2 geninin ifadesinin yapılamayacağı; böylece melanin miktarı azalarak açık göz rengi gözleendiği belirtilmektedir (83). OCA2 geni göz rengi ifadesi için sayısız bölge

içermekle birlikte genin üzerinde göz rengi için 300'den fazla SNP tanımlanmıştır. Kahverengi (BEY2 15q11-15) ve ela göz renkleri (BEY1) için ana kodlama bölgesi içermekte, melanozomların olgunlaşma sürecinde yer alıp melanositlerdeki melanin miktarını ve kalitesini etkileyen önemli bir taşıyıcı protein olan P proteinini kodlamaktadır (89) (83). OCA2'nin ekspresyonundaki azalma melanozomların olgunlaşmasını etkilemektedir; P proteinin yeterli miktarda bulunmaması ile koyu renkli pigment olan melaninin kalitesinde azalma gözlenip P proteininin fonksiyonel olmadığı bireylerde albinizm oluşmaktadır (90) (91).

Prader-Willi ve Angelman sendromu gibi hipopigmentasyon gözlenen iki sendromda da OCA2-HERC2 lokusunda kısmi delesyonlar mevcuttur (92).

Melanin sentezinde görev alan HERC2 ve OCA2 dışındaki diğer genler göz renkleriyle ilişkili bazı bölgeler içerir. MC1R bunlardan biri olup yeşil göz rengi olasılığını artıran bölgeleri içermektedir. MC1R genellikle yeşil gözlü ve kıvrıl saçlı insanlardaki yaygın ifadesinden dolayı “kıvrıl saçlı gen” olarak adlandırılır (87). Melanokortin 1 reseptörü (MC1R) ömelanin ve feomelanin arasındaki değişimi düzenler (83). MC1-R mutasyonlarının kıvrıl saç ve açık ten rengi ile güçlü şekilde ilişkili olduğu belirtilir (93).

İris Rengi Sınıflandırılması

İris rengi mavinin en açık tonlarından kahverengi veya siyahın en koyularına kadar bir süreklilik içinde olsa da, göz rengi sınıflandırması için çoğunlukla sadece mavi, yeşil-ela ve kahverengi şeklinde 3 renkli bir ölçek kullanıldığı belirtilmektedir (74).

Çalışmalarda iris rengi sınıflandırılması öz bildirim yoluyla, eğitilmiş bir gözlemci tarafından veya tanımlı fotoğraf standartları kullanılarak yapılmıştır (74) (94). Değerlendirmedeki öznellik nedeniyle bu yöntemlerin hiçbirisi tamamen güvenilir değildir. Bu nedenle bazı çalışmalarda bilgisayar destekli bir otomatik fotografik yöntem kullanılmıştır (74) (95).

İlk belgelenmiş iris renk sınıflandırması 1843'e Petrequin tarafından geliştirilmiş; gri, mavi, ela, kahverengi ve siyah olmak üzere 5 renk kategorisi kullanılmıştır. İris renk sınıflandırmasının son yüzyıllarda kişinin göz renginin camdan yapılan ve boya ile renklendirilen yapay gözlerle karşılaştırılması şeklinde olduğu; ancak bu yapay göz sınıflandırmasının boya renginin zaman içinde değişmesinin sorun yarattığı bildirilmiştir (96).

İris renk sınıflandırmasındaki ilk standartlaştırma girişimi 1903 yılında bir antropolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Kahverenginin en koyu tonundan (1 numara) mavinin en açık tonuna (16 numara) doğru düzenlenip numaralandırılmış 16 renkli yapay göz kullanılmıştır (96).

Fotoğrafçılığın gelişimi, basılı renk değişiminden dolayı iris renk sınıflandırmasında boyalı yapay göz sınıflandırmasına kıyasla belirgin bir değişiklik yaratmamış; 1990'a kadar iris renk sınıflandırmasında yine boyalı yapay göz sistemi kullanılmıştır (96). 1990 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada mavi, yeşil, gri ve kahverengi şeklinde 4 kategoriye ayrılan göz rengi fotoğrafları kullanılmıştır ve göz rengini değerlendirenler arasındaki güvenilirliğin yüksek olduğu saptanmıştır (97). Süreçte iris renginin nicel analizini yapan yüksek çözünürlüklü dijital iris fotoğrafları üzerinde parlaklık, kırmızı yeşil ve sarı ışıık yansıması, renk spektrumu yoğunluğu gibi kantitatif parametreler kullanılarak dijital iris renk sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. (96) (98).

Mevcut sınıflandırma ölçekleri oldukça farklı olmasına rağmen bu alanla en ilgili epidemiyolojik ve genetik araştırmada mavi, karışık, kahverengi olmak üzere basit 3 kategori şeklinde sınıflandırmanın kullanıldığı belirtilmiştir (74).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Bu çalışma epidemiyolojik analitik bir çalışma olup; Psikiyatri Anabilim Dalı ve Biyoistatistik Anabilim Dalı ile yapılan multidisipliner bir çalışmadır.

Çalışmaya, etik kurul onayını takiben Şubat 2020'ye kadar olan sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı servisleri ile polikliniklerinde takip edilen ve Denizli ilindeki toplum ruh sağlığı merkezlerine başvuran hastalardan, DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı almış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam veren, 18-65 yaş arasındaki tüm hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya, yapılacak olan sapma miktarı $d=0,01$ ve şizofreni ile şizoafektif bozukluk prevalansı %1 olarak incelendiğinde; dahil edilme kriterlerini sağlayan en az 380 olgu alınması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 400 kişidir.

Ülkemizin göz rengi dağılımı bilinmekle birlikte; göz renginin hastalık üzerindeki risk durumunun değerlendirilebilmesi için biyoistatistik görüşü doğrultusunda çalışmaya sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubuna, etik kurul onayını takiben Şubat 2020'ye kadar olan sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na konsülte edilen hastalar ile aynı odayı paylaşan ve psikiyatri dışındaki diğer tıbbi hastalıkları nedeniyle tedavi görmekte olan hastaların yakınlarından, psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan, soygeçmişinde psikotik bozukluk öyküsü bulunmayan, çalışma için gereken koşulları sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arası tüm kişiler dahil edilmiştir ve toplam 402 kişiden oluşmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubu çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş; gönüllü olanlardan sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Hastaların kendisi ve birinci derece yakınları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilip, katılmayı kabul etmeleri durumunda hastanın kendisinden ve birinci derece yakınından yazılı ve

sözlü onam alınmıştır.

Tüm aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş 06.11.2019 tarih ve 60116787-020/78483 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Hasta Grubu

DSM-5'e göre şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı almış olması

Hasta yaşının 18 yaş veya üzerinde, 65 yaş veya altında olması

Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra onay verilmiş olması

Sağlıklı Kontrol Grubu

Katılımcıların yaşının 18 üzerinde, 65 yaşının altında olması

Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay verilmiş olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Hasta Grubu

Mental retardasyonunun bulunması

Göz rengini etkileyebilecek herhangi bir fiziksel hastalığı veya travma öyküsünün bulunması

Sağlıklı Kontrol Grubu

Mental retardasyonunun bulunması

Yaşamboyu herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığının bulunması

Soygeçmişinde psikotik bozukluk öyküsünün bulunması

Göz rengini etkileyebilecek fiziksel bir hastalığı veya travma öyküsünün bulunması

ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilip onam veren hastalara ve sağlıklı gönüllülere araştırmacı tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır (Bkz. Ekler). Her bir katılımcının göz rengi iki klinisyen tarafından mavi, yeşil, ela, kahverengi ve siyah olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların tanıları ve psikiyatrik hastalık öyküsü kendilerinden ve yakınlarından alınıp; hasta dosyalarından da incelenmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir bilgi formudur. Bu formda hasta grubu için yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu gibi sosyodemografik bilgilerin yanı sıra hastalığın tanısı, başlangıç yaşı, akut atak dönemindeki sanrı ve varsanıların çeşidi/çeşitleri, yatarak tedavi öyküsü, EKT öyküsü, ailede psikotik bozukluk öyküsünün bulunup bulunmadığı da değerlendirilmiştir (Bkz. Ek 2).

Sağlıklı gönüllülere ise yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve çalışma durumunu içeren sosyodemografik veri formu uygulanmıştır (Bkz. Ek 1).

Göz Renginin Değerlendirilmesi

Katılımcıların göz rengi iki klinisyenin ortak kararı ile mavi, yeşil, ela, kahverengi ve siyah olarak değerlendirilmiştir.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri

ile incelenmiştir. Sürekli verilerin incelenmesinde bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare analizi kullanılmıştır. Bağımlı değişken olan hastalık varlığı durumu üzerinde etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesinde ise tek değişkenli ve çoklu Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Bu çalışmaya 18-65 yaş arası, 274 (%34,2) şizofreni ve 126 (%15,7) şizoafektif bozukluk tanılı toplam 400 hasta ile 402 (%50,1) sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hasta grubunun %68,5'i şizofreni, %31,5'i şizoafektif bozukluk tanılıydı.

SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER

Katılımcıların yaş ortalaması şizofrenide $41 \pm 12,86$ yaş, şizoafektif bozuklukta $42,5 \pm 11,40$ yaş, sağlıklı bireylerde $44 \pm 12,75$ yaş şeklindeydi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Kontrol (n=402)	p
		Ortalama±Standart Sapma			
Yaş		41±12,86	42,5±11,40	44±12,75	<u>0,00</u> ¹
		n (%)			
Cinsiyet	Kadın	128 (%46,7)	48 (%38,1)	205 (%51)	<u>0,039</u> ²
	Erkek	146 (%53,3)	78 (%61,9)	197 (%49)	
Medeni durum	Evli	94 (%34,3)	39 (%31)	318 (%79,1)	<u>0,00</u> ²
	Bekar	180 (%65,7)	87 (%69)	84 (%20,9)	

¹ Mann-Whitney U testi ² Pearson Ki-Kare testi

Şizofreni hastalarının 146 (%53,3)'sı erkek, 128 (%46,7)'i kadındı. Şizoafektif bozukluk tanılı hastaların 78 (%61,9)'i erkek, 48 (%38,1)'i kadındı. Sağlıklı kontrol grubundaysa 197 (%49) erkek, 205 (%51) kadın bulunmaktaydı. Her iki hasta

grubunda erkek cinsiyetin kadın cinsiyetten daha sık olduğu görülürken, sağlıklı kontrol grubunda kadın cinsiyetin oranı daha yüksekti ve gruplar arasındaki cinsiyet farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$) (Tablo 1).

Evli olmanın her iki hastalıkta da belirgin olarak düşük olduğu, şizofrenide evli olmanın %34,3 ($n=94$), şizoafektif bozuklukta %31 ($n=39$) olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise evli bireyler daha fazla bulunmaktaydı ve grubun %79,1 ($n=318$)'i evliydi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$) (Tablo 1).

Tablo 2. Grupların eğitim düzeyleri

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Kontrol (n=402)	p
		n (%)			
Eğitim düzeyi	Hiç eğitim almamış	3 (%1,1)	0 (%0,0)	11 (%2,7)	<u>0,036</u>¹
	İlkokul	98 (35,8%)	45 (%35,7)	168 (%41,8)	
	Ortaokul	55 (%20,1)	16 (%12,7)	64 (%15,9)	
	Lise	66 (%24,1)	38 (%30,2)	99 (%24,6)	
	Üniversite	52 (%19,0)	27 (%21,4)	60 (%14,9)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Katılımcıların eğitim düzeyleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Sağlıklı bireylerde ilkokul mezunu olmanın şizofreni ve şizoafektif bozukluktan yüksek olduğu, ortaokul ve lise mezunu olmanın gruplar arasında değişkenlik gösterdiği, üniversite mezunu olmanın hasta grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,036$).

Eğitim düzeyleri hasta ve sağlıklı kontrol olarak iki grup şeklinde karşılaştırıldığında ilkokul mezunu olmanın sağlıklı bireylerde yüksek olduğu, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olmanın hasta grubunda yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,041$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri

Değişkenler		Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluk (n=400)	Kontrol (n=402)	p
		n (%)		<u>0,041¹</u>
Eğitim düzeyi	Hiç eğitim almamış	3 (%0,8)	11 (%2,7)	
	İlkokul	143 (%35,8)	168 (%41,8)	
	Ortaokul	71 (%17,8)	64 (%15,9)	
	Lise	104 (%26,0)	99 (%24,6)	
	Üniversite	79 (%19,8)	60 (%14,9)	
¹ Pearson Ki-Kare testi				

Çalışma durumlarına bakıldığında şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda çalışma durumlarının benzer olduğu ve büyük çoğunluğunun çalışmadığı (sırasıyla %83,2-%85,7), sağlıklı grupta çalışma durumunun hasta grubundan daha yüksek olduğu (%41,0), aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulgulanmıştır ($p=0,000$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların çalışma durumları

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Kontrol (n=402)	p
		n (%)			
Çalışma durumu	Çalışıyor	46 (%16,8)	18 (%14,3)	165 (%41,0)	<u>0,000¹</u>
	Çalışmıyor	228 (%83,2)	108 (%85,7)	237 (%59,0)	
¹ Pearson Ki-Kare testi					

KLİNİK ÖZELLİKLER ve TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Hastaların klinik özellikleri olarak hastalık başlangıç yaşı, komorbid psikiyatrik hastalıklar, hastaneye yatış öyküsü, elektrokonvülsif tedavi alma durumu, ailesinde psikotik bozukluk tanısının varlığı, sanrı ve varsanıların çeşidi değerlendirilmiştir.

Hastalığın başlama yaşı değerlendirildiğinde şizofreni hastalarının ortalama başlangıç yaşının şizoafektif bozukluktan daha geç olduğu saptanmıştır. Şizofrenide en erken başlangıç yaşı 12, en geç 63 yaşı. Ortalama başlangıç yaşı ise 25±11,2'ti. Şizoafektif bozuklukta hastalığın en erken başlangıcının 12 yaşında, en geç 60 yaşında olduğu, ortalama başlangıç yaşının ise 21±9,5 yaş olduğu saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001) (Tablo 5).

Tablo 5'te özetlendiği gibi şizofreni ve şizoafektif bozukluğun büyük çoğunluğunda hastalık erişkin başlangıçlıydı (sırasıyla %67,9-%69,8). Şizofrenide ikinci olarak en sık geç başlangıç (%16,4) görülürken, şizoafektif bozuklukta erken başlangıcın (%19,8) görüldüğü saptanmıştır. Şizofrenide çok erken başlangıçlı olmanın (%0,4), şizoafektif bozukluktaysa çok geç başlangıçlı olmanın (%1,3) en az görüldüğü saptanmıştır (p=0,066).

Tablo 5. Hastalık başlangıç yaşları

Değişkenler	Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Toplam	P
	Ortalama±Standart Sapma			
Başlangıç Yaşı	25±11,2	21±9,5		<u>0,001¹</u>
	n (%)			
Çok Erken Başlangıçlı	1 (%0,4)	2 (%1,6)	3 (%0,8)	0,066 ²
Erken Başlangıçlı	38 (%13,9)	25 (%19,8)	63 (%15,8)	
Erişkin Başlangıçlı	186 (%67,9)	88 (%69,8)	274 (%68,5)	
Geç Başlangıçlı	45 (%16,4)	10 (%7,9)	55 (%13,8)	
Çok Geç Başlangıçlı	4 (%1,5)	1 (%0,8)	5 (%1,3)	
¹ Mann-Whitney U testi ² Pearson Ki-Kare testi				

Çok erken ve çok geç başlangıçlı olanların kısıtlı olması nedeniyle hastalar erken (çok erken başlangıçlı+erken başlangıç), erişkin ve geç (geç başlangıçlı+çok geç başlangıç) başlangıçlı olarak 3 grup şeklinde değerlendirildiğinde; erken başlangıçlı olmanın şizoafektif bozuklukta şizofreniye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (şizoafektif bozuklukta %21,4, şizofrenide %14,2), şizofrenide ise geç başlangıçlı olmanın şizoafektif bozuklukta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu (şizofrenide %17,9, şizoafektif bozuklukta %8,7) saptanmıştır (p=0,023) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalık başlangıç yaşları-2

Değişkenler	Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Toplam	p ¹
	n (%)			<u>0,023</u>
Erken Başlangıçlı	39 (%14,2)	27 (%21,4)	66 (%16,5)	
Erişkin Başlangıçlı	186 (%67,9)	88 (%69,8)	274 (%68,5)	
Geç Başlangıçlı	49 (%17,9)	11 (%8,7)	55 (%13,8)	
¹ Pearson Ki-Kare testi				

Başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde şizofreni ve şizoafektif bozukluğun her ikisinde de başlangıç yaşı kadın ve erkek cinsiyette benzerdi. Şizofreni tanılı kadın hastalarda ortalama başlangıç yaşı 25±11,2 yaş, erkek hastalarda 25±11,3 yaşı. Şizoafektif bozukluk tanılı kadın hastalarda ortalama başlangıç yaşı 21±8,5 yaş, erkeklerde 20±10,2 yaşı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşları

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	p ¹
		Ortalama±Standart Sapma		
Başlangıç Yaşı	Kadın	25±11,2	21±8,5	0,940
	Erkek	25±11,3	20±10,2	0,728

¹ Mann-Whitney U testi

Ailede psikotik bozukluk öyküsüne bakıldığında hastaların %28,5’inde pozitif aile öyküsünün bulunduğu saptanmıştır. İki grup ayrı olarak incelendiğinde bu oranın şizofrenide %26,6 (n=73), şizoafektif bozuklukta %32,5 (n=41) olduğu, aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,225) (Tablo 8).

Tablo 8. Klinik özellikler ve tedavi özellikleri

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Toplam	p ¹
		n (%)			
Aile Öyküsü	Var	73 (%26,6)	41 (%32,5)	114 (%28,5)	0,225
	Yok	201 (%73,4)	85 (%67,85)	286 (%71,5)	
Yatış Öyküsü	Var	225 (%82,1)	118 (%93,7)	343 (%85,8)	<u>0,002</u>
	Yok	49 (%17,9)	8 (%6,3)	57 (%14,3)	
EKT Öyküsü	Var	82 (%29,9)	57 (%45,2)	139 (%34,8)	<u>0,003</u>
	Yok	192 (%70,1)	69 (%54,8)	261 (%65,3)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Tedavi özellikleri incelendiğinde hastaların büyük bir kısmı (%85,8) hastalık süresi boyunca en az 1 defa hastanede yatarak tedavi görmüştür. Yatarak tedavi görme oranı şizoafektif bozuklukta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olup %93,7 (n=118) oranındayken, şizofrenide %82,1 (n=225)'di (p=0,002) (Tablo 8).

EKT şizofreni hastalarının %29,9'unda uygulanmışken, şizoafektif bozukluk tanılı hastaların %45,2'sinde uygulanmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003) (Tablo 8).

Klinik özellikler açısından gruplar arasındaki farklılık özetlenirse şizoafektif bozuklukta hastalığın daha erken başlangıçlı olduğu; aile öyküsünün, yatarak tedavi görmenin ve EKT almanın daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 5, Tablo 8).

Hastalarda en sık görülen psikotik bulgu %78,75 (n=315) olarak perseküsyon sanrılarıdır. 2. en sık psikotik bulgu ise %66,5 (n=266) olarak referans sanrılarıdır.

Sonrasında sırasıyla işitsel varsanılar (%58,25), görsel varsanılar (%41), grandiyöz sanrılar (%7,03), düşünce okunması (%4,51), jaluzik sanrılar (%3,51), etkileme-etkilenme sanrıları (%2,01), koku varsanıları (%1), düşünce yerleştirilmesi (%0,75), mistik-dini sanrılar (%0,5), erotomani (%0,5), taktil varsanılar (%0,5), somatik sanrılar (%0,5) ve düşünce çalınması (%0,25) olduğu saptanmıştır. Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta en sık görülen 4 psikotik bulgu tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta en sık görülen sanrı ve varsanılar

Değişkenler		Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Toplam	p ¹
		n (%)			
Referans Sanrıları	Var	180 (%65,7)	86 (%68,3)	266 (%66,5)	0,614
	Yok	94 (%34,3)	40 (%31,7)	134 (%33,5)	
Perseküsyon Sanrıları	Var	220 (%80,3)	95 (%75,3)	315 (%78,8)	0,266
	Yok	54 (%19,7)	31 (%24,6)	85 (%21,3)	
İşitsel Varsanı	Var	162 (%59,1)	71 (%56,3)	233 (%58,3)	0,601
	Yok	112 (%40,9)	55 (%43,7)	167 (%41,8)	
Görsel Varsanı	Var	112 (%40,9)	52 (%41,3)	164 (%41,0)	0,941
	Yok	162 (%59,1)	74 (%58,7)	236 (%59,0)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

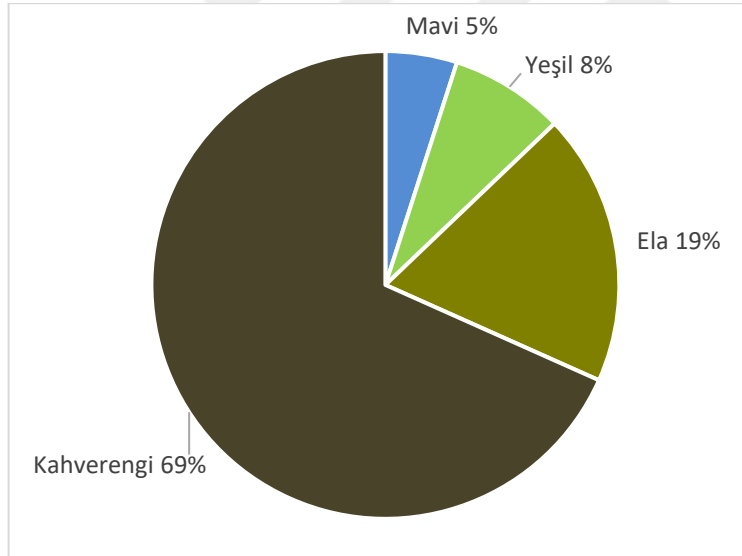
Hastalardaki komorbid psikiyatrik hastalıklara bakıldığında en sık obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) olduğu (şizofreni n=11, şizoafektif bozukluk n=4), OKB’yi depresyon (şizofreni n=9), anksiyete bozukluğu (şizofreni n=5, şizoafektif bozukluk n=4), alkol veya madde kullanım bozukluğu (şizofreni n=6, şizoafektif

bozukluk n=1) ve antisosyal kişilik bozukluğu (şizoafektif bozukluk n=1) takip etmekteydi.

GÖZ RENGİ

Çalışmamızda göz rengi mavi, yeşil, ela, kahverengi ve siyah olarak 5 kategoride incelenmişse de 3 katılımcının göz rengi değerlendiriciler tarafından koyu kahverengi ve siyah arasında kalınıp ortak karar verilemediğinden çalışmaya dahil edilmemiştir; bu nedenle çalışmamızda siyah göz rengine sahip birey bulunmamaktadır.

Örneklemi oluşturan bireyler çoğunlukla kahverengi (%69) göz rengine sahipken, sonrasında sırasıyla ela (%18,6), yeşil (%7,6) ve en az mavi (%4,9) göz rengine sahipti (Şekil 7).



Şekil 7. Tüm katılımcıların göz rengi dağılımı

Şizofreni, şizoafektif bozukluk ve sağlıklı kontrol grubunun göz rengi dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. Grupların göz rengi tüm örneklemin göz rengi dağılımına benzerdi ve en sık kahverengi, sonrasında ela, yeşil ve mavi şeklindediydi.

Kahverenginin gruptaki dağılımı şizofrenide %71,9 (n=197), şizoafektif bozuklukta %63,3 (n=80), sağlıklı bireylerde %68,7 (n=276) şeklindeydi ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte şizoafektif bozuklukta kahverengi göz rengi daha azdı. Ela göz rengi şizoafektif bozuklukta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplara göre daha yüksek oranda görülüp %22,2 (n=28) iken, şizofrenide %15 (n=41), sağlıklı bireylerde %19,9 (n=80)'du. Yeşil göz renginin gruptaki dağılımı şizofrenide %7,3 (n=20), şizoafektif bozuklukta %8,7 (n=11) ve sağlıklı bireylerde %7,5 (n=30)'ti. Mavi göz rengi ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hem şizofreni hem şizoafektif bozukluk tanımlı hastalarda sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla %5,8-%5,6) (p=0,462) (Tablo 10)

Tablo 10. Grupların göz rengi dağılımı

Değişkenler	Şizofreni (n=274)	Şizoafektif Bozukluk (n=126)	Sağlıklı Bireyler (n=402)	p ¹
	n (%)			
Mavi	16 (%5,8)	7 (%5,6)	16 (%4)	0,462
Yeşil	20 (%7,3)	11 (%8,7)	30 (%7,5)	
Ela	41 (%15)	28 (%22,2)	80 (%19,9)	
Kahverengi	197 (%71,9)	80 (%63,5)	276 (%68,7)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Mavi Göz Rengi ile Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluğun İlişkisi

Mavi göz rengindeki iris, ışığın yansımaya neden olan birkaç melanozom içerir. Daha fazla melanozom bulunan ve feomelanin içeren iris yeşil renkte görünür; melanozomu en fazla bulunan ve en az mavi ışığı yansıtan iris ise

kahverengi renktedir (84), (85). Bu bilgilerden yola çıkarak açık göz rengi olan mavinin hasta ve sağlıklı gruplardaki dağılımı incelenmiştir.

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı bireyler hasta grubunu oluşturacak şekilde birleştirilerek sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte mavi göz renginin hasta grubunda yüksek olduğu (hasta grupta %5,8, sağlıklı grupta %4), yeşil ve kahverenginin gruplar arasında benzerlik gösterdiği, ela rengin sağlıklı bireylerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların göz rengi dağılımı-2

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk (n=400)	Sağlıklı Bireyler (n=402)	p ¹
	n (%)		
Mavi	<u>23 (%5,8)</u>	16 (%4)	0,556
Yeşil	31 (%7,8)	30 (%7,5)	
Ela	69 (%17,3)	80 (%19,9)	
Kahverengi	277 (%69,3)	276 (%68,7)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Tablo 12’de görüldüğü gibi tüm örneklemdeki mavi göz rengine sahip kişilerin %59’unda şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısının bulunduğu saptanmıştır. Aradaki fark belirgin olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,244).

Tablo 12. Mavi göz renginin gruplardaki dağılımı

Değişkenler	Mavi Göz Rengi	Diğer	p ¹
	n (%)		
Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk (n=400)	<u>23 (%59)</u>	377 (%49,4)	0,244
Sağlıklı Bireyler (n=402)	16 (%41)	386 (%50,6)	
¹ Pearson Ki-Kare testi			

Mavi göz renginin şizofreni, şizoafektif bozukluk ve sağlıklı gruptaki dağılımına ayrı ayrı bakıldığında ise mavi gözlü bireylerin %41’inde şizofreni ve %17,9’unda şizoafektif bozukluk tanısının bulunduğu saptanmıştır (p=0,503) (Tablo 13).

Tablo 13. Mavi göz renginin gruplardaki dağılımı-2

Değişkenler	Mavi Göz Rengi	Diğer	p ¹
	n (%)		
Şizofreni (n=274)	16 (%41,0)	258 (%33,8)	0,503
Şizoafektif Bozukluk (n=126)	7 (%17,9)	119 (%15,6)	
Sağlıklı Bireyler (n=402)	16 (%41,0)	386 (%50,6)	
¹ Pearson Ki-Kare testi			

Bağımlı değişken olan şizofreni ve şizoafektif bozukluk üzerinde bağımsız değişken olarak mavi, yeşil, ela ve kahverengi göz renkleri incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mavi gözlü bireylerde şizofreni ve şizoafektif bozukluk gelişimi riskinin diğer göz rengine sahip kişilerden 1,472 kat fazla olabileceği ve katsayıların anlamlılıklarını test etmek için kullanılan Wald

değerinin de diğer göz renklerine kıyasla daha yüksek olduğu ($p=0,246$, wald:1,343) saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Göz renklerinin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk (n=400)		
	Wald	p	OR
Mavi	<u>1,343</u>	0,246	<u>1,472</u>
Yeşil	0,024	0,878	1,042
Ela	0,930	0,335	0,839
Kahverengi	0,066	0,797	1,040
OR: Odds Ratio			

Diğer göz renklerine bakılırsa, yeşil veya kahverengi göz rengine sahip olmanın hastalıkların gelişimi üzerinde belirgin bir etkisinin olmayabileceği (OR sırasıyla 1,042-1,040), elanın OR=0,839 ile hastalıkların gelişimi üzerinde risk olmaktan çok koruyucu gibi değerlendirilebileceği ancak farkın belirgin olmadığı ve yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır ($p=0,335$) (Tablo 14).

Tablo 15. Mavi göz renginin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Mavi Göz Rengi		
	Wald	p	OR
Şizofreni	<u>1,235</u>	0,267	<u>1,496</u>
Şizoafektif Bozukluk	0,566	0,452	<u>1,419</u>
OR: Odds Ratio			

Mavi göz renginin şizofreni ve şizoafektif bozukluk üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; mavi göz rengine sahip olanların, diğer göz renklerine sahip olanlara kıyasla şizofreniye yakalanma riskinin 1,496 kat (%95 CI=0,735-3,045), şizoafektif bozukluğa yakalanma riskinin 1,419 kat (%95 CI=0,570-3,531) artmış olabileceği; ancak katsayıların anlamlılıklarını test etmek için kullanılan wald değerinin şizofreni için daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 16. Mavi göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk (n=400)		
	Wald	p	OR
Mavi	<u>1,353</u>	0,245	<u>1,477</u>
Yaş	12,117	0,000	0,980
Cinsiyet	3,547	0,060	1,309
O.R: Odds Ratio			

Göz renklerinin çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında sonuçların benzer olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mavi göz rengine sahip olanların şizofreni ve şizoafektif bozukluğa yakalanma riskinin 1,477 kat artmış olabileceği bulgulanmıştır (%95 CI=0,766-2,849) (p=0,245) (Tablo 16).

Mavi göz renginin şizofreni ve şizoafektif bozukluk ile ayrı ayrı çoklu lojistik regresyon analizi de yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mavi göz rengine sahip kişilerin şizofreniye yakalanma riskinin mavi göz rengine sahip olmayanlardan 1,5 kat yüksek olabileceği (%95 CI=0,734-3,064), şizoafektif bozukluk içinse bu riskin 1,402 kat olabileceği (%95 CI=0,561-3,505) ancak wald değerinin şizofrenide şizoafektif bozukluğa kıyasla belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 17, Tablo 18).

Tablo 17. Mavi göz rengi ile şizofreninin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni (n=274)		
	Wald	p	OR
Mavi	<u>1,236</u>	0,266	<u>1,500</u>
Yaş	9,695	0,002	0,981
Cinsiyet	0,959	0,080	0,856
O.R: Odds Ratio			

Tablo 18. Mavi göz rengi ile şizoafektif bozukluğun çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizoafektif Bozukluk (n=126)		
	Wald	p	OR
Mavi	<u>0,523</u>	0,470	<u>1,402</u>
Yaş	5,908	0,015	0,980
Cinsiyet	6,370	0,012	0,588
O.R: Odds Ratio			

Diğer göz renklerinin hasta grup ile çoklu lojistik regresyon analizinde belirgin farklılık saptanmayıp wald değerlerinin de mavi göz rengine göre düşük olması nedeniyle şizofreni ile ayrı, şizoafektif bozukluk ile ayrı olacak şekilde çoklu lojistik regresyon analizi yapılmamıştır.

Tablo 19. Yeşil göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk(n=400)		
	Wald	p	OR
Yeşil	0,159	0,690	1,114
Yaş	12,169	,000	0,980
Cinsiyet	3,611	,057	1,312
OR: Odds Ratio			

Yeşil göz renginin çoklu lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yeşil göz rengine sahip olanlarda şizofreni ve şizoafektif bozukluk gelişme riskinin diğer göz renklerine sahip olanlardan 1,114 kat fazla olabileceği saptanmıştır (OR=1,114, p=0,690-Wald=0,159) (Tablo 19).

Tablo 20. Ela göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk(n=400)		
	Wald	p	OR
Ela	0,194	0,659	0,921
Yaş	11,247	0,001	0,981
Cinsiyet	3,664	0,056	1,315
OR: Odds Ratio			

Ela göz renginin çoklu lojistik regresyon analizinde, ela göz rengine sahip olmanın, şizofreni ve şizoafektif bozukluk gelişmesi üzerindeki olabilirlik oranı (OR) 0,921'di ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktaydı (p=0,659-Wald=0,194) (Tablo 20).

Kahverengi göz renginin çoklu lojistik regresyon analizinde, kahverengi göz rengine sahip olmanın, şizofreni ve şizoafektif bozukluk gelişmesi üzerindeki

olabilirlik oranı (OR) 0,947’ydi ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktaydı (p=0,730-Wald=0,119).

Tablo 21. Kahverengi göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Şizofreni+Şizoafektif Bozukluk(n=400)		
	Wald	p	OR
Kahverengi	0,119	0,730	0,947
Yaş	12,054	0,001	0,980
Cinsiyet	3,585	0,058	1,311
OR: Odds Ratio			

Mavi Göz Rengi ve Klinik Özelliklerin İlişkisi

Mavi göz renginin, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hastalıkların gelişimi üzerinde risk faktörü olabileceği, bunun yanı sıra diğer göz renklerin belirgin bir etkisinin olmayabileceği yönündeki bulgularımız üzerine, mavi göz rengi ile hastalıkların klinik özellikleri arasındaki ilişki de incelenmiştir.

Tablo 22. Mavi göz rengi ile başlangıç yaşının ilişkisi

Başlangıç Yaşı	Mavi Göz Rengi	Diğer	p ¹
	Ortalama±Standart Sapma		
Şizofreni	29,5±11,39	25±11,20	0,201
Şizoafektif Bozukluk	21±9,53	21±9,58	0,907
¹ Mann-Whitney U testi			

Mavi gözlü şizofrenilerde hastalık başlangıç yaşının mavi gözlü olmayan şizofreni hastalarından daha ileri olduğu, şizoafektif bozuklukta ise başlangıç yaşının mavi göz rengi ve diğer renkler arasında benzer olduğu saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,201-0,907$) (Tablo 22).

Mavi göz rengine sahip olan hastalar ile diğer göz rengine sahip olan hastalar aile öyküsü açısından benzerlik göstermekteydi (Tablo 23).

Tablo 23. Mavi göz rengi ile aile öyküsünün ilişkisi

		Mavi Göz Rengi	Diğer	Toplam	p ¹
		n (%)			
Şizofreni	Var	5 (%31,3)	68 (%26,4)	73 (%26,6)	0,771
	Yok	11 (%68,8)	190 (%73,6)	201 (%73,4)	
Şizoafektif Bozukluk	Var	2 (%28,6)	39 (%32,8)	41 (%32,5)	1,000
	Yok	5 (%71,4)	80 (%67,2)	85 (%67,5)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

¹ Pearson Ki-Kare testi

Mavi göz rengine sahip şizoafektif bozukluk tanılı hastaların %71,4'ü EKT almışken diğer göz rengine sahip şizoafektif bozukluk tanılı hastalarının %43,7'si EKT almıştır. Şizofrenide ise mavi gözlü hastalarla diğer göz rengine sahip hastalar arasında EKT alma açısından belirgin farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla %31,3-%29,8) (Tablo 24).

Mavi göz rengine sahip şizoafektif bozukluk tanılı hastaların %85,7'si yatarak tedavi görmüşken, diğer göz renklerine sahip hastalarda bu oran %94,1'di. Mavi gözlü şizofreni hastalarındaysa yatarak tedavi görme diğer göz rengine sahip hastalardan daha azdı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla %62,5-%83,3) ($p=0,046$) (Tablo 24).

Hastalardaki komorbid psikiyatrik hastalıklara bakıldığında en sık obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) olduğu (şizofreni n=11, şizoafektif bozukluk n=4), OKB'yi depresyon (şizofreni n=9), anksiyete bozukluğu (şizofreni n=5, şizoafektif bozukluk n=4), alkol veya madde kullanım bozukluğu ve (şizofreni n=6, şizoafektif bozukluk n=1) antisosyal kişilik bozukluğunun (şizoafektif bozukluk n=1) takip ettiği saptanmış olup tamamının diğer göz rengine sahip hastalarda bulunduğu; mavi gözlü hastalarda bulunmadığı saptanmıştır.

Tablo 24. Mavi göz rengi ile EKT ve yatış öyküsünün ilişkisi

Değişkenler			Mavi Göz Rengi	Diğer	Toplam	p
			n (%)			
Şizofreni	EKT	Var	5 (%31,3)	77 (%29,8)	82 (%29,9)	1,000
		Yok	11 (%68,8)	181 (%70,2)	192 (%70,1)	
Şizoafektif Bozukluk		Var	5 (%71,4)	52 (%43,7)	57 (%45,2)	0,243
		Yok	2 (%28,6)	67 (%56,3)	69 (%54,8)	
Şizofreni	Yatış Öyküsü	Var	10 (%62,5)	215 (%83,3)	225 (%82,1)	<u>0,046</u>
		Yok	6 (%37,5)	43 (%16,7)	49 (%17,9)	
Şizoafektif Bozukluk		Var	6 (%85,7)	112 (%94,1)	118 (%93,7)	0,376
		Yok	1 (%14,3)	7 (%5,9)	8 (%6,3)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Tablo 25. Mavi göz rengi ile referans ve perseküsyon sanrılarının ilişkisi

Değişkenler			Mavi Göz Rengi	Diğer	Toplam	p
			n (%)			
Şizofreni	Referans Sanrıları	Var	13 (%81,3)	167 (%64,7)	180 (%65,7)	0,177
		Yok	3 (%18,8)	91(%35,3)	94 (%)	
Şizoafektif Bozukluk	Referans Sanrıları	Var	6 (%85,7)	80 (%62,2)	86 (%68,3)	0,430
		Yok	1 (%14,3)	39 (%32,8)	40 (%31,7)	
Şizofreni	Perseküsyon Sanrıları	Var	15 (%93,8)	205 (%79,5)	220 (%80,3)	0,210
		Yok	1 (%6,3)	53 (%20,5)	54 (%19,7)	
Şizoafektif Bozukluk	Perseküsyon Sanrıları	Var	6 (%85,7)	89 (%74,8)	95 (%75,4)	1,000
		Yok	1 (%14,3)	30 (%25,2)	31 (%24,6)	

¹ Pearson Ki-Kare testi

Referans ve perseküsyon sanrıları, mavi göz rengine sahip şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanımlı hastalarda diğer göz rengine sahip hastalara göre daha sıklıkla (Tablo 25).

Grandiyöz sanrılar, erotomani, düşünce okunması, düşünce yayılması, düşünce yerleştirilmesi, koku varsanıları ve mistik-dini sanrılarının tamamının diğer göz rengine sahip hastalarda bulunduğu; mavi gözlü hastalarda bulunmadığı saptanmıştır.

İşitsel ve görsel varsanılar, mavi gözlü şizoafektif bozukluk hastalarında diğer göz rengine sahip şizoafektif bozukluk hastalarından daha yüksekti. Şizofrenide ise görsel ve işitsel varsanılar mavi gözlü hastalarda kısmen daha azdı, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 26).

Tablo 26. Mavi göz rengi ile görsel ve işitsel varsanların ilişkisi

Değişkenler			Mavi Göz Rengi	Diğer	Toplam	p
			n (%)			
Şizofreni	İşitsel Varsanı	Var	9 (%56,3)	153 (%59,3)	162 (%59,1)	0,810
		Yok	7 (%43,8)	105 (%40,7)	112 (%40,9)	
Şizoafektif Bozukluk	İşitsel Varsanı	Var	5 (%71,4)	66 (%55,5)	71 (%56,3)	0,467
		Yok	2 (%28,6)	53 (%44,5)	55 (%43,7)	
Şizofreni	Görsel Varsanı	Var	5 (%31,3)	107 (%41,5)	112 (%40,9)	0,420
		Yok	11 (%68,8)	151 (%58,5)	162 (%59,1)	
Şizoafektif Bozukluk	Görsel Varsanı	Var	5 (%71,4)	47 (%39,5)	52 (%41,3)	0,124
		Yok	2 (%28,6)	72 (%60,5)	74 (%58,7)	
¹ Pearson Ki-Kare testi						

TARTIŞMA

Bir hastanın muayenesi hastayı gördüğümüz anla beraber genel görünümünü ve fiziksel özelliklerini değerlendirmekle başlar. Kişinin genel görünümü veya fiziksel özellikleri tanı koyma yolunda oldukça önemlidir; örneğin özbakımı kötü, çevre ile ilgisi azalmış bir hasta psikotik bozukluğu; hareketli, yerinde duramayan, özbakımı abartılı bir hasta bipolar bozukluğun manik atağını düşündürür. Diğer tıbbi hastalıklarda da fiziksel özellikler veya genel görünüm tanı koyma yolunda yol göstericidir; örneğin sklerada sarı renk değişimi karaciğer veya safra kesesinin fonksiyonlarındaki bozulma ile bilirubin artışının olabileceğini, soluk bir cilt ve halsiz bir görünüm anemiyi, obezite insülin direncini, basık burun kökü, kısa ve geniş bir boyun yapısı Down sendromunu düşündürür. Çalışmamızda bir fiziksel özellik olan göz renginin şizofreni ve şizoafektif bozukluk ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Göz rengi ile ilgili temel bilgi mendelian kalıtım göstermesi şeklindedir. Kahverengi göz rengini kodlayan bir allel, yeşil veya mavi kodlayan allel üzerinde, yeşil de mavi allel üzerinde baskındır (87). Öyleyse göz rengi şizofreni veya şizoafektif bozukluktan nasıl etkilenecektir? Çalışmalarda göz renginin inkomplet dominant ve epistaz özellikler de gösterdiği; HERC2, OCA2 ve MR1C başta olmak üzere birtakım genlerin kontrolünde olduğu ve tüm bu nedenlerle basit mendel kalıtım kurallarına uymadığı belirtilir (87). HERC2 ve OCA2 genlerindeki delesyonların sonucunda Prader-Willi ve Angelman sendromu gibi hastalıklarda hipopigmentasyon gözlendiği de bilinmektedir (92). Dolayısıyla yeterince aydınlatılabilmiş değilse de göz renginin kontrol sisteminin polimorfik olduğu belirtilir (99).

İris pigmentasyonu şizofreni ve şizoafektif bozuklukla etkileşim içindeyse, yaşamın erken dönemlerinden itibaren sabit kalan göz rengine karşın şizofreni ve şizoafektif bozukluğun yaşamın ileri dönemlerinde, özellikle ergenlik döneminde ortaya çıkması akla takılabilmektedir. Bunun için şizofreni etiyolojisindeki nörogelişimsel varsayımdan bahsedilebilir. Nörogelişimsel kurama göre genetik ve

erken gelişimsel etkenlerle beyin hasarı gelişebilmekte ve bu durum beynin normal gelişim sürecini bozup nöron gelişimini olumsuz etkilemektedir (28), (100). Kurama göre doğum öncesi ve sonrasında beynin nörogelişimsel sürecindeki anormallikler sessiz kalıp latent bir döneme girmekte, ergenlik veya genç erişkinlik yıllarında (dopamin aşırı duyarlılığının gelişmesi, prefrontal kortekste dopamin işlevlerinin bozulması ve artmış subkortikal dopamin aktivasyonu benzeri patolojik yolların harekete geçmesi) şizofreni kliniğini ortaya çıkarabilmektedir (28). Bu bilgiler ışığında, insan pigmentasyonu ile şizofreni ve şizoafektif bozukluk etiyolojisindeki süreçlerin fetal dönemde veya yaşamın erken dönemlerinde etkileşim içinde olduğunu varsaydığımızda, etkileşimin sonuçlarının yaşamın ileri evrelerinde gözlenebilir oluşunu nörogelişimsel hipoteze yordayabiliriz.

Önemli bir fenotipik özellik olan göz rengini tirozinin oksidasyonu ve polimerizasyonu ile elde edilen melanin adlı pigment grubunun çeşidi ve miktarı belirler. Mavi göz rengi kısa dalga boylu görünmekte ve ışığın (spektrumun mavi ucu) yansımaya neden olan birkaç melanozom içermektedir. Daha fazla melanozom bulunan ve feomelanin içeren iris ise yeşil renkte görünür; melanozomu en fazla bulunup ömelanin içeren iris ise en az mavi ışığı yansıtır kahverengi renktedir (84), (85). Bu çalışmada, şizofreni ve şizoafektif bozukluğun yukarıdaki bilgiler doğrultusunda açık göz rengi ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Göz renginin hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda mavi göz rengine sahip olma tip 1 diyabet, endometriyozis, gürültü sonrası işitme kaybı, alkol kötüye kullanımı, davranış inhibisyonu, utangaç mizaç, bilgi işleme ve spor performansında kısıtlılık ile ilişkili bulunmuştur (101), (99), (102), (103), (104). Kahverengi göz rengi ile hipertansiyon, ela göz rengi ile Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ilişkisi de bu alandaki diğer çalışma sonuçlarındandır (105), (106).

Davranış inhibisyonu ile mavi göz rengi ilişkisinde iris pigment miktarının limbik yapıların uyarılma eşiğindeki farklılıkların bir göstergesi olabileceği ya da göz renginin polimorfik genetik kontrolünün pigmentasyonu ve davranışı içeren karmaşık mekanizmalara sahip olabileceği belirtilmiştir (107). Gürültü sonrası

gelişen işitme kaybı ile göz rengi ilişkisinde iç kulaktaki melanin miktarlarının koyu göz rengine sahip kişilerde daha fazla olduğu ve gürültünün etkilerine karşı melaninin koruyucu etkisinin olduğu; dolayısıyla gürültü sonrası işitme kaybı gelişme olasılığının açık göz rengine sahip kişilerde daha fazla olabileceği öne sürülmüştür (104). Alkol kullanım bozukluğu (AD) ve mavi göz rengi ilişkisi için ise AD ile ilişkili GABA reseptör genlerinin göz renginden sorumlu olan OCA2 / HERC2 genleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (103).

Göz renginin birtakım hastalıklarla ilişkisi incelenmişse de şizofreni veya şizoafektif bozuklukla ilgili olarak irisin minör fiziksel anomalilerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmada irisin minör fiziksel anomalilerinden olan Wolfflin nodülleri ile pigment noktalarının açık göz renginde daha sık olduğu ve şizofrenili bireylerde koyu göz rengi sağlıklı kontrollerden biraz fazla olsa da wolfflin nodülleri ile pigment noktalarının yine şizofrenilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (108).

Şizofreninin melanin azlığı/yokluğu ile karakterize olan okülokutanöz albinizm ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Önceki yıllarda şizofreninin hipermelanoz ile seyreden bir hastalık olduğu; dolayısıyla albinizm tanılı kişilerin şizofreniden korunacağı hipotezi öne sürülmüşse de daha yakın tarihli çalışmalarda albinizm tanılı hastalarda şizofreni birlikteliği raporlanmıştır. Bunlardan birinde bir ailenin beş üyesinin albinizm tanısının olduğu ve beşinin de şizofreni belirtileri gösterdiği; diğerinde bir ailedeki üç kardeşten ikisinin hem şizofreni hem albinizm tanısının bulunduğu belirtilmiş ve albinizm ile şizofreninin ilişkili olabileceği, bu ilişkininse genetik mekanizmalardan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (109).

Çalışmamızın bulgularına bakıldığında 802 kişiden oluşan örneklemin içinde mavi göz rengine sahip birey sayısı 39 kişiydi ve tüm örneklemin %4,9'u gibi oldukça küçük bir örneklem büyüklüğüne sahipti. Bu oranların gruplar arasındaki dağılımı şizofrenide %5,8, şizoafektif bozuklukta %5,6, sağlıklı kontrolde %4 şeklindeydi. Türkiye'de göz rengi dağılımına yönelik Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) verisi bulunmazken, global bir pazar araştırma şirketi tarafından yürütülen

2018 yılına ait bir araştırmada Türkiye'nin göz rengi dağılımının %70 kahverengi, %18 el, %9 yeşil ve %4 mavi olduğu belirtilmiştir (110). Çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubunun mavi göz rengi dağılımının ülkemiz ile benzerlik gösterdiği görölmektedir. Hasta grubunda ise mavi göz rengi oranının hem ülkemizin verilerinden hem sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bakıldığında çalışmamızdaki mavi gözlü bireylerin çoğunluğu hasta grubunda bulunuyordu ve tüm örneklemdaki mavi gözlü bireylerin %59'u gibi önemli bir oranı şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı almıştı; ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda mavi göz renginin gruplar arasındaki farklılığı belirgin olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışının, ülkemizde ve yine çalışmamızın örnekleminde de yaklaşık %4-5 gibi oldukça az bir oranda görölen mavi göz rengi nedeniyle örneklem büyüklüğünün kısıtlılığından etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda istatistiksel anlamlılığı ifade eden p değerinin yanı sıra klinik anlamlılık da dikkate alınmıştır.

Çalışmamıza alınan şizofreni, şizoafektif bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu sosyodemografik özelliklerine göre incelendiğinde; yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma ve eğitim durumlarının farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta kontrol grubuna göre erkek cinsiyet daha fazla, yaş ortalaması daha düşük, bekar ve işsiz olma daha yüksekken; eğitim düzeyinin de yüksek olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyinin yüksek olması dışında diğer veriler genel olarak literatürle uyumludur. Eğitim düzeyinin kontrol grubunda daha düşük olması, hasta refakatçilerinden oluşan sağlıklı kontrol grubunu, çoğunlukla çalışmayan, ileri yaş kadınların oluşturmasından kaynaklanabilir.

Şizofreninin ortalama başlangıç yaşının 15-25 yaşları arasında olduğu belirtilir. Erkeklerde hastalığın başlama yaşı kadınlara göre daha erken olup 19 yaş civarındadır. Kadınlarda hastalığın başlangıcı 23 yaş civarındayken ilk atağın 40'lı yaşlarda da olabileceği; bu nedenle 40'lı yaşlarda başlangıcın tüm hastalar içinde %20 oranında, 60'lı yaşlarda başlangıcın da %5 oranında olabildiği belirtilmektedir (1). Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşının literatürden farklı olarak cinsiyetler arasında farklılık göstermeyip her iki cinsiyette de 25 yaş olduğu;

dolayısıyla literatürdeki özellikle kadınlara göre erkeklerdeki daha erken başlangıcın, çalışmamızın sonuçlarından farklılık gösterdiği dikkati çekmektedir.

Şizoafektif bozukluğun başlangıç yaş aralığının şizofreni ve bipolar bozukluğuna benzer olduğu ve başlangıç yaşının ortancasının şizofreni ve bipolar bozuklukluların arasında olduğu belirtilmektedir (65) Çalışmamızda ise şizoafektif bozuklukta başlangıç yaşının şizofreniden daha düşük olduğu bulgulanmıştır. Şizofrenide başlangıç yaşı 25 iken, şizoafektif bozuklukta 21 yaş olup; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastalık 18 yaşından önce başladığında erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ), 13 yaşından önce başladığında çok erken başlangıçlı şizofreni olarak (ÇEBŞ) tanımlanmaktadır (54). EBŞ'nin yaygınlığı 1-2/1000, ÇEBŞ'nin yaygınlığı 1/10000 olarak bildirilmektedir (111). Yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı şizofreninin, çok erken başlangıçlı şizofreniden daha sık olduğu belirtilmektedir (111). Çalışmamızda da erken başlangıç çok erken başlangıçtan belirgin olarak yüksekti ve hastaların %0,8'i çok erken başlangıçlıyken; %15,5'i erken başlangıçlıydı.

Göz renginin hastalıkların başlangıç yaşı ile ilişkisi incelendiğinde mavi gözlü şizofreni hastalarında hastalık başlangıç yaşının diğer göz renklerine sahip şizofreni hastalarından geç olduğu; şizoafektif bozuklukta ise farklılık göstermediği bulgulanmıştır; dolayısıyla mavi göz renginin sadece şizofrenide başlangıç yaşına etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Geç başlangıç yaşının iyi prognostik faktör olduğu dikkate alındığında acaba mavi gözlü olmak şizofreni için iyi prognoz mudur?

Tedavi özellikleri açısından bakıldığında hastaların büyük çoğunluğu yatarak tedavi görmüştür (şizofrenide %82,1, şizoafektif bozuklukta %93,7). Şizofreni hastalarının %29,9 'u, şizoafektif bozukluk tanılı hastaların %45,2'si EKT almıştır. Her iki tedavi oranlarının da şizoafektif bozuklukta daha yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ - $p=0,003$). Ülkemizde 35 şizoafektif bozukluk hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların %68,6'sının ($n=24$) daha önce EKT aldığı belirtilmiştir (112). 2016-2007

tarıhleri arasında yine ülkemizde yapılan bir çalışmada psikoz tanılı hastaların %14.9'unun EKT aldığı belirtilmiştir (113). şizofreni hastalarının 3'te 1'i tedaviye dirençlidir (114). EKT'nin de günümüzde sıklıkla tedaviye dirençli olgularda kullanıldığı bilindiğinden çalışmamızdaki hastaların %30-40 kadarındaki pozitif EKT  yk s , örneklemimizdeki tedaviye dirençli olguları gösteriyor olabilir. şizoafektif bozukluğın %20-30'unun kalıcı psikotik belirtiler ile seyreden yıkıcı bir seyir gösterdiği, genel olarak şizoafektif bozukluğın prognozunun şizofreni ile duygudurum bozukluklarının arasında bir yerde olduğu belirtilse (65) de çalışmamızda, şizoafektif bozukluktaki yatarak tedavi ve EKT alma oranlarının şizofreniden belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu farklılık da yine şizoafektif bozukluğın tanı sürekliliği ve güvenilirliğinin düşük olmasından (61) ve çalışmamızın kesitsel oluşundan kaynaklanabilir.

Yatış  yk s  ile mavi göz renginin ilişkisi incelendiğinde mavi gözlü şizofrenilerde yatarak tedavi görmenin (%62,5) diğer göz rengine sahip şizofrenilere (%83,3) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulgulanmıştır. Mavi gözlü şizofrenilerde hastalığın başlangıç yaşının daha geç olduğu dikkate alındığında; bu hasta grubunda yatış öyküsünün de az olması yine mavi gözlü olmanın şizofrenide iyi prognoz olabileceğini düşündürmüştür.

şizofrenideki önemli algı bozukluğu varsanılardır. En sık işitsel varsanılar gözlenir. Işitsel varsanıların şizofreni hastalarındaki prevalansının %40-80 arasında olduğu tahmin edilmektedir (51). Çalışmamızda da hem şizofreni hem şizoafektif bozuklukta en sık işitsel varsanıların görüldüğü (sırasıyla %59,1-%56,3) sonrasında ise en sık görsel varsanıların görüldüğü (sırasıyla %40,9-%41,3) saptanmıştır. 2007-2013 yılları arasında bir psikiyatri kliniğine ilk kez başvuran şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan tüm hastaların psikotik içeriklerine yönelik yapılan bir çalışmada, varsanıların sıklığının işitsel, görsel, somatik / dokunsal, koku ve en az olarak tat varsanıları şeklinde olduğu saptanmıştır (115). Türkiye'de 2008 yılına ait bir çalışmada 346 şizofreni hastasının % 63.3' nde işitsel varsanıların, % 30'unda görsel varsanıların olduğu belirtilmiştir (116). Ülkemizde 35 şizoafektif bozukluk hastasıyla yapılan başka bir çalışmada hastaların %33,3'ünde işitsel varsanıların

olduğu saptanmıştır (112). Bazı çalışmalar şizofrenide yaşam boyu varsanılarının görülmesinin şizoafektif bozukluğa göre daha sık olduğunu, sanrılar açısından ise belirgin farklılık bulunmadığını belirtmiştir (117). Çalışmamızda şizofreni ve şizoafektif bozukluk arasında varsanılar açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Varsanıların mavi göz rengi ile ilişkisine bakıldığında mavi gözlü şizofreni hastalarının %56,3'ünde, şizoafektif bozukluğun %71,4'ünde işitsel varsanıların olduğu; görsel varsanıların ise mavi gözlü şizofreni hastalarının %31,3'ünde, şizoafektif bozukluk tanılı hastaların %71,4'ünde olduğu saptanmıştır. Mavi göz renkli şizoafektif hastalarında mavi gözlü şizofrenlere göre işitsel ve görsel varsanıların belirgin olarak fazla olduğu dikkat çekmektedir. Şizofrenide varsanıların nörobiyolojisiyle ilgili modellerde, ilgili duyu bölgelerindeki yolaklarda hiperdopaminerjik durumun, ventral striatumdan talamusa ve kortekse giden yolakların modülasyonunu etkilediği bildirilmektedir. Bu modele göre varsanılar limbik sistemden ventral striatuma gelen girdilerin düzenlenmesindeki bozulmadan kaynaklanmaktadır (118). Bu bilgiler dikkate alındığında; mavi gözlü şizoafektiflerde işitsel ve görsel varsanıların belirgin olarak daha yüksek görülmesinin hastalığın afektif paterninin de bu hiperdopaminerjik aktiviteye katkısından olabileceği düşünülmüştür. Ancak diğer göz renklerine sahip şizoafektif hastalarda görsel ve işitsel varsanı sıklığı yine diğer göz rengine sahip şizofreni hastalarındaki sıklıklarla benzer olduğu saptanmıştır. Bu nedenle; mavi gözlü şizoafektiflerdeki işitsel ve görsel varsanıların belirgin olarak daha yüksek olmasının hastalığın afektif paterninin katkısından ziyade; bu teze göre melaninin dopaminle ortak sentez yolağını paylaşmasından dolayı mavi gözlülerdeki melanin azlığının, yolağın diğer tarafındaki dopamin lehine kaydığı düşünüldüğünden meydana gelen hiperdopaminerjik etkinliğin, limbik sistem-ventral striatum arasındaki girdi düzenlenmesindeki bozukluktan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Başka bir ifadeyle; mavi gözlü şizoafektif hastalarındaki görsel ve işitsel varsanı sıklığının yüksek olmasının nedeninin mavi göz rengi olabileceği düşünülmüştür; fakat tek başına mavi göz renginin bu duruma neden olabileceği iddia edilirse bu çalışmada mavi gözlü şizofrenlerde de görsel ve işitsel varsanıların yüksek bulunması beklenirdi. Oysa bu bulgular diğer göz rengine sahip şizofrenlerdeki sıklıklarla

benzer bulunmuştur. Mavi gözlü şizoafektiflerdeki işitsel ve görsel varsanı sıklığının yüksekliğine tek başına ne afektif patern ne de mavi gözün neden olacağı, iki etkenin bir arada bulunmasının sinerjistik bir etki mekanizmasına benzer şekilde bu sıklığı ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür. Kısacası mavi gözlü şizoafektiflerde işitsel ve görsel varsanı sıklığındaki yüksekliğin, mavi göz=0, afektif patern=0, 0+0=1 şeklinde açıklanabileceği düşünülmüştür.

Şizofrenide önemli düşünce içeriği bozukluğu sanrılardır. En sık perseküsyon (kötülük görme) sanrıları görülürken, perseküsyon sanrılarının sonra en sık referans (alınanlık) sanrıları görülür. Daha nadir olarak da büyüklük (grandiyözite), kıskançlık (jaluzik), somatik, erotomanik, düşünce okunması-çalınması-yayınlanması, kontrol edilme sanrıları görülebilmektedir (28). Türkiye’de 346 şizofreni hastasıyla yapılan 2008 yılına ait bir çalışmada, hastaların %92,8’inde sanrıların görüldüğü, en sık olarak perseküsyon (%78.8) ve referans sanrılarının olduğu belirtilmiştir (116). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 105 şizofreni hastasının %85.7’sinde perseküsyon sanrılarının, %55’inde referans sanrılarının, % 21’inde ise büyüklük sanrılarının olduğu saptanmıştır (53). Çalışmamızda da en sık perseküsyon sanrılarının olduğu (%78,8), ardından referans sanrılarının görüldüğü (%66,5), üçüncü sıklıkta ise %7,03 oranında büyüklük sanrılarının görüldüğü bulgulanmıştır.

Sanrıların mavi göz rengi ile ilişkisi incelendiğinde referans ve perseküsyon sanrılarının mavi gözlü hastalarda diğer göz rengine sahip hastalardan fazla görüldüğü; özellikle perseküsyon sanrılarının mavi gözlü şizofrenilerin neredeyse tamamında (%93,8) görüldüğü saptanmıştır. Yine paranoid sanrıların iyi prognostik faktör olduğu dikkate alındığında en sık görülen paranoid sanrı olan perseküsyon sanrısının mavi gözlü şizofreni hastalarında belirgin olarak daha yüksek oranda görülmesi, bu göz renginin şizofreni için olumlu prognostik belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Göz renginin hastalıklar üzerindeki risk durumuna yönelik yapılan lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte; mavi

göz rengine sahip kişilerde şizofreni ve şizoafektif bozukluğun gelişme riskinin mavi göz rengine sahip olmayanlardan yaklaşık olarak 1,5 kat artmış olabileceği bulunmuştur (OR=1,472, p=0,245). Bağımlı değişken (şizofreni ve şizoafektif bozukluk) ile ilişkili bulunan bağımsız değişkenler (yaş ve cinsiyet) de eklenerek göz renginin çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında sonuçların benzer olduğu; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mavi dışındaki göz renklerinin hastalıklar üzerinde belirgin etkisinin olmayabileceği ve şizoafektif bozukluğa kıyasla şizofrenideki wald değerinin daha yüksek olması nedeniyle mavi göz rengine sahip olanlarda özellikle şizofreni gelişme riskinin 1,5 kat artmış olabileceği saptanmıştır; ancak daha büyük örneklerle tekrarlanacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Mavi göz renginin hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların biyolojik açıklamasının zor olduğu, göz rengi ile ilişkili olduğu tespit edilen hastalıklara ait mutasyon içeren bir genin, göz rengini düzenleyen genlerden biri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (84), (102).

Tirozin hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek dopamin nörotransmisyonunu ve melanin miktarlarını azaltan ve şizofreni hastalarında düşük olduğu tespit edilmiş olan alfa sinüklein proteinini kodlayan SNCA geninin, dopamin azalması ile karakterize olan Parkinson hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Ömelaninden feomelanine geçişi kontrol eden MC1R geninin aktivasyonu ile koyu melanin pigmenti olan ömelanin sentezi gerçekleşirken; MC1R aktif olmadığında, açık melanin pigment çeşidi olan feomelanin sentezi gerçekleşir (9). Yapılan bir çalışmada MC1R genini taşıyan kişilerde dopamin azalmasıyla karakterize olan Parkinson hastalığına yakalanma riskinin arttığı bildirilmiştir (11). İnsan pigmentasyonundaki işlevi kısmen aydınlatılabilse de mezokortikolimbik yolda yüksek seviyede eksprese edilip dopamin transmisyonunu arttırdığı bilinen ve bir genomik bağlantı çalışmasında şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilen MCH geni ile beraber yukarıda bahsedilen SNCA ve MCH genlerinin, şizofreni ve şizoafektif bozukluğun insan pigmentasyonu ile genler aracılığıyla etkileşim içinde olabileceğini düşündürmektedir (5), (6), (7), (9), (11), (12), (13).

Mavi göz rengi ile endometriyozis ilişkisine yönelik yapılan çalışmada, elde edilen bulguların biyolojik açıklaması için bir diğer varsayım, mavi göz rengine sahip bireylerin güneş ışığına ve ultraviyole B (UVB) radyasyonuna sınırlı maruz kalabilen, fotoya duyarlı bir fenotip olarak düşünüldüğünde; güneşli günlerde dışarda az zaman geçirme, güneş koruyucu krem kullanma veya uzun giysiler giyme gibi tercihleri ile güneş ışığına yeterli maruz kalmaması sonucu 25-hidroksivitamin D düzeylerinde meydana gelen azalmanın, hastalığı, etiyolojisinde yer alan yetersiz D vitamini mekanizması üzerinden etkileyebileceğidir (102). Nörogelişimsel hipoteze göre prenatal dönemde vitamin D eksikliğine maruz kalmanın normal beyin gelişimini etkileyerek şizofreni riskini artırdığı belirtilmekte olup yapılan çalışmalarla da bu ilişki gösterilmiştir (119), (120), (121). Ancak bu veriler vitamin D'nin düşük maternal seviyeleri ile ilişkilidir. Yetişkindeki vitamin D düzeylerinin şizofreni ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda da D vitamini eksikliği ile şizofreni arasında güçlü bir ilişkinin olduğu; D vitamini düşük kişilerin D vitamini yeterli kişilere kıyasla şizofreniye yakalanma riskinin 2.16 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (121). Mevcut veriler ile mavi göz rengine sahip kişilerin güneş ışığına duyarlı olabileceği, yetersiz güneş ışığına maruz kalmaları nedeniyle vitamin D düzeylerinin eksik olabileceği ve bu durum şizofreni etiyolojisindeki D vitamini eksikliği ile değerlendirildiğinde; mavi göz renginin şizofreni üzerinde dolaylı olarak risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Mavi göz rengi ile hastalıkların klinik özellikleri özetlenecek olursa mavi gözlü şizofreni hastalarında başlangıç yaşının geç olduğu, mavi gözlü şizoafektif bozukluk tanılı hastalarındaysa başlangıç yaşının diğer göz renkleri ile benzer olduğu; mavi gözlü şizofrenilerde yatarak tedavi görme daha az iken mavi gözlü şizoafektif bozukluk hastalarında yatış oranının diğer göz renkleriyle benzer olduğu, perseküsyon sanrılarının mavi gözlü şizofreni hastalarının neredeyse tamamında görüldüğü (%93) saptanmıştır. Bulgularımızın bir bölümü mavi göz renginin her ne kadar şizofreni için risk oluşturabileceği yönündeyse de başlangıç yaşının geç olması, yatış öyküsünün az olması ve perseküsyon sanrılarının yüksek oranda görülmesi mavi göz renginin şizofrenide iyi prognoz belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak mavi göz renginin şizofreni için risk oluşturabileceği; aynı zamanda iyi prognoz belirteci olabileceği düşünülmüştür. Mavi göz rengi ile şizoafektif bozukluk arasında belirgin bir ilişkinin saptanamayışının hastalığın afektif parçasından kaynaklanabileceğini; dolayısıyla açık göz renginin afektif belirti ya da bozuklukla ilişkili olmayabileceğini düşündürmüştür. Bulgularımızı doğrulamak ve ardındaki etiyolojik mekanizmaları aydınlatabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma açık göz rengi ile şizofreni ve şizoafektif bozukluğun ve klinik özelliklerinin ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü toplam 802 kişiden oluşmaktadır ve geniş olması bakımından önemlidir; ancak çalışmamız kadar Türkiye geneli için de geçerli olan mavi göz renginin örneklem büyüklüğünün %4-5 gibi oldukça küçük olmasının çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olduğunu söyleyebiliriz.

İris rengi mavinin en açık tonlarından kahverenginin en koyularına kadar bir süreklilik içindedir (74) Çalışmamızda ise katılımcıların göz rengi mavi, yeşil, ela, kahverengi ve siyah olarak 5 grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Bir pazar araştırma şirketi Türkiye'nin göz rengi dağılımını kahverengi, ela, yeşil ve mavi olarak 4 kategoride değerlendirmiştir (110). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalarda iris renginin 3, 4, 5, 6, 16 gibi değişen sayıdaki kategorilerde değerlendirildiği görülmüştür (74), (96), (85), (97). Çalışmalardan birinde mevcut sınıflandırma ölçekleri oldukça farklı olmasına rağmen bu alanda en ilgili epidemiyolojik ve genetik araştırmada mavi, karışık, kahverengi olmak üzere basit 3 kategori şeklinde sınıflandırmanın kullanıldı belirtilmiştir (74). Ölçeğin renk kategorisi arttıkça o ölçeğin pratikte uygulaması zorlaşır; ancak kategorinin kısıtlı olması da sınıflandırmayı belirsizleştirip doğru bilgidan uzaklaştırabilir. Bilgisayarlı yöntemler objektif bir değerlendirmeye imkan verirse de maliyeti yüksektir ve geniş epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması oldukça zordur. İris renginin bir hastalık türü ile korelasyon çalışmasında kullanılacak ölçeğin tekrarlanabilir ve araştırmacı

tarafından kolayca uygulanabilir olmasının gerekli olduğu ve bugüne kadar genel olarak kabul edilen iris renk sınıflandırma ölçeğinin bulunmadığı belirtilir (96). Bu bilgiler ile 5 renk olarak kategorize ettiğimiz göz rengi sınıflandırmasının, çalışmamızdaki gibi geniş örneklerle yapılan araştırmalardakine benzerlik gösterdiği; bununla birlikte 16 gibi geniş bir skalanın kullanıldığı çalışmalara göre de kısıtlı kaldığı söylenebilir; ancak çalışmamızda göz rengi 5 kategoride incelense de değerlendirmemizin temelinde mavi göz rengi bulunduğundan geniş bir skalanın çalışmamızın amacı açısından sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayacağını ve uygulanabilirliği azaltıp zaman kaybına neden olacağını da söyleyebiliriz.

Bu çalışmada göz rengi 2 klinisyenin ortak kararı ile değerlendirilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarda göz renginin sınıflandırılması öz bildirim yoluyla, bir araştırmacı tarafından, fotoğraf standartları kullanılarak veya bilgisayar destekli otomatik fotografik yöntemler kullanılarak yapılmıştır (74), (94), (95), (85), (102), (103). Çalışmanın özelliğine ve örneklem büyüklüğüne en uygun yöntemlerden birinin kullanıldığı; net bir değerlendirme yöntemi bulunmasa da bilgisayar destekli programlar dışında objektif değerlendirmenin pek mümkün olmadığı söylenebilir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları içinde yer almakla birlikte bazı hastalıkların mavi göz rengi ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda da belirtildiği gibi yetişkinde mavi göz renginin daha net ve istikrarlı bir özellik gösterdiği; bu nedenle değerlendirmesinde karıştırılma durumunun çok daha az olacağını düşünmekteyiz (103), (102).

SONUÇ

Bu çalışmada şizofreni ve şizoafektif bozukluğun açık göz rengi ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda;

Hastaların yaş ortalamasının sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu,

Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta erkek cinsiyetin kadın cinsiyetten daha fazla olduğu; sağlıklı kontrol grubunda ise kadın cinsiyetin daha fazla olduğu,

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı bireylerin büyük çoğunluğu bekarken, sağlıklı kontrol grubunda evli bireylerin daha fazla bulunduğu,

Hastaların literatür bilgisinden farklılık göstererek ilkokul mezunu olma dışında eğitim düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu,

Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı bireylerin büyük çoğunluğunun çalışmadığı; sağlıklı grupta ise çalışma durumunun hasta grubundan yüksek olduğu,

Hastalığın ortalama başlangıç yaşının şizofrenide 25 yaş, şizoafektif bozuklukta 21 yaş olduğu; her iki hasta grubunda hastalığın en sık erişkin başlangıçlı olduğu; şizofrenide ikinci olarak en sık geç başlangıcın, şizoafektif bozuklukta ise erken başlangıcın görüldüğü,

Her iki hasta grubunda da başlangıç yaşının cinsiyete göre farklılık göstermediği,

Hastaların yaklaşık 3'te 1'inde pozitif aile öyküsünün bulunduğu,

Hastaların oldukça büyük bir kısmı hastalık süresi boyunca en az 1 defa hastanede yatarak tedavi gördüğü; şizoafektif bozuklukta bu oranın şizofreniden belirgin olarak daha yüksek olduğu,

Şizofreni hastalarının yaklaşık 3'te 1'inin EKT aldığı, şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda ise neredeyse yarısının hastalık sürecinde en az 1 defa EKT aldığı,

Hastalarda komorbid psikiyatrik hastalıklara bakıldığında en sık obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) olduğu, OKB'yi depresyon ve anksiyete bozukluğunun takip ettiği,

Hastalarda en sık görülen psikotik bulgunun perseküsyon sanrıları olduğu, 2. en sık psikotik bulgunun ise referans sanrıları olduğu, sonrasında sırasıyla işitsel varsanılar, görsel varsanılar, grandiyöz sanrıları, düşünce okunması, jaluzik sanrıları, etkileme-etkilenme sanrıları, koku varsanıları, düşünce yerleştirilmesi, mistik-dini sanrıları, erotomani, taktıl varsanılar, somatik sanrıları ve düşünce çalınmasının olduğu,

Örnekleme oluşturan bireylerin büyük çoğunluğunun kahverengi göz rengine, sonrasında sırasıyla ela, yeşil ve en az mavi göz rengine sahip oldukları,

Hastalardaki mavi göz renginin sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu; dolayısıyla tüm örneklemdaki mavi göz rengine sahip kişilerin %59'unda şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısının bulunduğu; yeşil ve kahverenginin gruplar arasında benzerlik gösterdiği, ela rengin sağlıklı bireylerde daha fazla görüldüğü,

İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte mavi göz rengine sahip kişilerde mavi göz rengine sahip olmayanlara göre şizofreni gelişme riskinin 1,5 kat artmış olabileceği, diğer göz renklerinin ise hastalıklar üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmayabileceği,

Mavi gözlü şizofreni hastalarında hastalık başlangıç yaşının daha geç, yatarak tedavi görmesinin daha az, paranoid sanrıların daha fazla olduğu; şizoafektif bozuklukta ise mavi göz rengi ile hastalığın klinik özellikleri açısından net bir ilişkinin olmayabileceği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Danacı Esen A, Böke Ö, Saka M. C, Erol A UKS (editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:22, Sayfa:13-27. 2018. 2–27 p.
2. Fischer BA, Buchanan RW. Yetişkinlerde şizofreni: Epidemiyoloji ve patogenez - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>
3. Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: Small area variation in rate. Schizophr Res. 2004 Apr 1;67(2–3):143–55.
4. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistematik Bir Gözden Geçirme, Türk Psikiyatri Dergisi, 22:40-52. 2010.
5. Sekar A, Bialas AR, De Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature. 2016 Feb 11;530(7589):177–83.
6. Demirel ÖF, Cetin İ, Turan Ş, Sağlam T, Yıldız N, Duran A. Decreased expression of α -synuclein, Nogo-A and UCH-L1 in patients with schizophrenia: A preliminary serum study. Psychiatry Investig. 2017;14(3):344–9.
7. Pan T, Zhu J, Hwu W-J, Jankovic J. The Role of Alpha-Synuclein in Melanin Synthesis in Melanoma and Dopaminergic Neuronal Cells. Paudel HK, editor. PLoS One. 2012 Sep 19;7(9):e45183.

8. Edler K, Gottfries CG, Haslund J, Ravn J. Eye changes in connection with neuroleptic treatment especially concerning phenothiazines and thioxanthenes. *Acta Psychiatr Scand.* 1971;47(4):377–85.
9. Daal A van. The genetic basis of human pigmentation, *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*,. 2008;1(1):541–3.
10. Zygmunt Z, Małgorzata K, Jagodziński A. Secrets of the Red-Headed. *Pol Merkur Lekarski.* 2016;41(246).
11. Gao X, Simon KC, Han J, Schwarzschild MA, Ascherio A. Genetic determinants of hair color and parkinson's disease risk. *Ann Neurol.* 2009 Jan;65(1):76–82.
12. Hoogduijn MJ, Ancans J, Suzuki I, Estdale S, Thody AJ. Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296(3):698–701.
13. Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, O'Neill K, Gottumukkala RVSRK, Gawkrödger DJ, et al. The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest.* 2002 Apr 1;109(7):923–30.
14. Köroğlu E GC. *Psikiyatri Temel Kitabı.* Ankara, HYB Basım Yayın. 2007.
15. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2015 Dec 12;15(1):193.
16. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of Schizophrenia and Other Psychoses in England, 1950–2009: A Systematic Review and Meta-Analyses. Scott JG, editor. *PLoS One.* 2012 Mar 22;7(3):e31660.

17. Brian Skehan, MD, PhD Yael Dvir M. Schizophrenia in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate.
18. Sadock Benjamin J, MD, Sadock Virginia A, MD, Ruiz P, MD BA (Editör). Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri No:11, sayfa 300. :s:300-345.
19. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Aksu Tanik F, Özkinay F, Onay H, Binbay T VO j. İzmir Kent Merkezinde Şizofreni ve Psikotik Belirtili Bozuklukların Yaşamboyu Yaygınlığı ve İlişkili Oldukları Sosyodemografi Özellikler, Türk Psikiyatri Dergisi. Vol. 23, Dergisi. 2012.
20. Yıldız M, Yazıcı A, Böke Ö, Prof A, Yıldız M. Türk Psikiyatri Dergisi 2010; Turkish Journal of Psychiatry Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study.
21. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. Vol. 13, Nature Reviews Genetics. 2012. p. 537–51.
22. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet. 2009;373(9659):234–9.
23. Kringlen E. Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. Am J Med Genet. 2000;97(1):4–11.
24. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014;511(7510):421–7.
25. Demirel Ş. Şizofren tanılı olgularda COMT gen ekspresyon seviyelerinin real

time – PCR yöntemi ile araştırılması (Yüksek lisans tez). Celal Bayar Üniversitesi; 2019.

26. Han DH, Park DB, Choi TY, Joo SY, Lee MK, Park BRG, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor-catecholamine-O- methyltransferase gene interaction on schizophrenic symptoms. *Neuroreport*. 2008 Jul 16;19(11):1155–8.
27. Kuswanto CN, Sum MY, Qiu A, Sitoh YY, Liu J, Sim K. The impact of genome wide supported microRNA-137 (MIR137) risk variants on frontal and striatal white matter integrity, neurocognitive functioning, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2015 Jul 1;168(5):317–26.
28. Kocal Y, Karakuş G SD. Schizophrenia: Etiology, Clinical Features and Treatment. *Arch Med Rev J*. 2017;26(2):251–67.
29. St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *J Am Med Assoc*. 2005 Aug 3;294(5):557–62.
30. Bernard A Fischer, MDRobert W Buchanan M. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis - UpToDate. 2019.
31. Summakoğlu D, Ertuğrul B. Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Sci J Heal Nat Sci*. 2018;(2):43.
32. Polat S. Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri(Uzmanlık Tezi). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi. 2010.
33. Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwiecinski R. Association between schizophrenia and social inequality at birth: Case - Control study. *Br J Psychiatry*. 2001;179(OCT.):346–50.

34. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression: Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry*. 2004 Apr;184(APR.):293–8.
35. Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: A population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Feb;47(2):303–11.
36. Selten JP, Cantor-Graae E. Social defeat: Risk factor for schizophrenia? Vol. 187, *British Journal of Psychiatry*. 2005. p. 101–2.
37. Ishii K, Kubo KI, Nakajima K. Reelin and neuropsychiatric disorders. Vol. 10, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2016.
38. Başsivri Yüzeren S. Bir üniversite hastanesi psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda cavum septum pellucidum, korpus kallosum, forniks boyutlarının ve adezyo intertalamicanın varlığının manyetik rezonans görüntüleme ile karşı. Celal Bayar Üniversitesi, Manisa; 2018.
39. Rund BR. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scand J Psychol*. 2018 Feb;59(1):49–58.
40. Huffman RE, McGlashan TH. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated “voices” in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1683–9.
41. Feinberg I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1982;17(4):319–34.
42. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009;63(3):196–201.

43. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology 4th edition, Cambridge University Press, 2013. 70–100 p.
44. Uzbay T. Şizofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. Türk Psikiyatr Derg. 2009;20(2):175–82.
45. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T, et al. Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics. Biol Psychiatry. 1986 Dec;21(14):1407–14.
46. Kaya H, Erden HB. Psikozlar: Serotonin-Dopamin Etkileşmesi. Türkiye Klin. 2016;4(1):21–9.
47. Yavaşçı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide Serotonin Rolü - Role of Serotonin in Schizophrenia. Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry. 2012;4(2):237–59.
48. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. 2011;
49. Öztürk O. Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları., 8.Baskı, Ankara, Feryal Matbaası. 2001. s:217-281.
50. Özçelik Eroğlu E, Yazıcı MK. Şizofreninin nörobiyolojisi. Psikiyatr Güncel. 2019;9(1):29–30.
51. Thomas P, Mathur P, Gottesman II, Nagpal R, Nimgaonkar VL, Deshpande SN. Correlates of hallucinations in schizophrenia: A cross-cultural evaluation. Schizophr Res. 2007 May;92(1–3):41–9.
52. Bernard A Fischer, MDRobert W Buchanan M. Schizophrenia in adults: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate.

53. Turgut H, Yenilmez Ç. Akut dönemdeki şizofreni hastaları ve psikotik özellikli manik atak hastalarında sosyodemografik ve klinik özelliklerin sanrı türleriyle ilişkisi. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2013;14(4):291–301.
54. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabından Çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2013.
55. Fennig S, Fochtmann L CG. Schizoaffective disorder. In: Sadock B, Sadock V, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2005.
56. Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: Genetical clues to classification. *Am J Med Genet.* 1995 Feb 27;60(1):7–11.
57. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. Vol. 4, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008. p. 1089–109.
58. Radonić E, Rados M, Kalember P, Bajs-Janović M, Folnegović-Smalc V, Henigsberg N. Comparison of hippocampal volumes in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. *Coll Antropol.* 2011 Jan;35 Suppl 1:249–52.
59. Smith MJ, Wang L, Cronenwett W, Mamah D, Barch DM, Csernansky JG. Thalamic morphology in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychiatr Res.* 2011;45(3):378–85.
60. Tsuang MT, Stone WS FS. Schizoaffective and schizotypal disorders. *New Oxford textbook of Psychiatry*, 2. Baskı, MG Gelder, NC Andreasen, JL Lopez-Ibor JR ve ark. (Ed.) New York: Oxford University Press, s. 595-602. 2009.
61. Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder-an ongoing

- challenge for psychiatric nosology. Vol. 26, European Psychiatry. Eur Psychiatry; 2011. p. 159–65.
62. Shrivastava A, Rao S. Schizoaffective disorder : consistency of diagnosis. Indian J Psychiatry. 1999 Oct;41(4):329–32.
63. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(6):593–600.
64. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HMK, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA, et al. McLean-Harvard international first-episode project: Two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. J Clin Psychiatry. 2011 Feb;72(2):183–93.
65. Susanta P, Aditya H. Şizoafektif Bozukluk: Kavramın Ortaya Çıkışı ve Güncel Durumu, Türk Psikiyatri Dergisi 2015;26(2):131-7.
66. Trimble MR. Biological Psychiatry, London. 1996.
67. Freedman R. Schizophrenia. Vol. 349, New England Journal of Medicine. 2003. p. 1738–49.
68. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000 Apr;157(4):514–20.
69. Vural M. Şizofreni ve Bipolar Affektif Bozukluk Hastalarında Antipsikotik İlaç Kullanımı İle Metabolik Sendrom ve Diğer Metabolik Süreçlerin İlişkisinin İncelenmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.

70. Üçok A, Soygür H, editors. Şizofreni Tedavi Klavuzu, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
71. Demirel ÖF, Duran A. Şizofreni Tedavisinde Elektrokonvülsif Terapi. Türkiye Klin Psikiyatr - Özel Konular. 2018;11(1):29.
72. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: A systematic review. Schizophr Res. 2013 May;146(1-3):1-9.
73. Deveci A, Esen Danacı A, Yurtsever F, Deniz F, Gürlek Yüksel E. Şizofrenide Psikososyal Beceri Eğitiminin Belirti Örüntüsü, İçgörü, Yaşam Kalitesi ve İntihar Olasılığı Üzerine Etkisi, Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 19(3): 266-27.
74. Richard A. Sturm ML. Genetics of human iris colour and patterns, Pigment Cell & Melanoma Research, 22, 5, 10 2009.
75. d'Ischia M, Wakamatsu K, Napolitano A, Briganti S, Garcia-Borrón J-C, Kovacs D, et al. Melanins and melanogenesis: methods, standards, protocols. Pigment Cell Melanoma Res. 2013 Sep;26(5):616-33.
76. Kartal Y. HERC2 gen polimorfizminin göz rengi üzerine etkisi, Ankara. Ankara Üniversitesi; 2012.
77. Ito S, Wakamatsu K. Chemistry of Mixed Melanogenesis—Pivotal Roles of Dopaquinone. Photochem Photobiol. 2008 May;84(3):582-92.
78. Akey JM, Wang H, Xiong M, Wu H, Liu W, Shriver MD, et al. Interaction between the melanocortin-1 receptor and P genes contributes to inter-individual variation in skin pigmentation phenotypes in a Tibetan population. Hum Genet. 2001;108(6):516-20.
79. Jucevičiūtė N, Banaitytė I, Vaitkus A, Balnytė R. Preclinical signs of

Parkinson's disease: A possible association of Parkinson's disease with skin and hair features. *Med Hypotheses*. 2019 Jun 1;127:100–4.

80. Riederer MBHY and P. Understanding Parkinson's Disease, *Scientific American* Vol. 276, No. 1. In 1997. p. 52–9.
81. Prota G, Hu DN, Vincensi MR, McCormick SA, Napolitano A. Characterization of melanins in human irides and cultured uveal melanocytes from eyes of different colors. *Exp Eye Res*. 1998;67(3):293–9.
82. Schmidt SY, Peisch RD. Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related reduction. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(7):1063–7.
83. Sturm RA, Frudakis TN. Eye colour: Portals into pigmentation genes and ancestry. Vol. 20, *Trends in Genetics*. Elsevier Ltd; 2004. p. 327–32.
84. Eissenberg JC. More than Meets the Eye: Eye Color and Alcoholism. *Mo Med*. 2016 Mar 1;113(2):98–103.
85. Frudakis T, Thomas M, Gaskin Z, Venkateswarlu K, Chandra KS, Ginjupalli S, et al. Sequences Associated with Human Iris Pigmentation. *Genetics*. 2003 Dec;165(4):2071–83.
86. Wielgus AR, Sarna T. Melanin in human irides of different color and age of donors. *Pigment Cell Res*. 2005 Dec;18(6):454–64.
87. White D, Rabago-Smith M. Genotype-phenotype associations and human eye color. Vol. 56, *Journal of Human Genetics*. 2011. p. 5–7.
88. Ji Y, Rebert NA, Joslin JM, Higgins MJ, Schultz RA, Nicholls RD. Structure of the highly conserved HERC2 gene and of multiple partially duplicated paralogs in human. *Genome Res*. 2000 Mar;10(3):319–29.

89. Lee ST, Nicholls RD, Jong MT, Fukai K, Spritz RA. Organization and sequence of the human P gene and identification of a new family of transport proteins. *Genomics*. 1995 Mar 20;26(2):354–63.
90. H. BRILLIANT M. The Mouse p (pink-eyed dilution) and Human P Genes, Oculocutaneous Albinism Type 2 (OCA2), and Melanosomal pH. *Pigment Cell Res*. 2001 Apr;14(2):86–93.
91. Rinchik EM, Bultman SJ, Horsthemke B, Lee ST, Strunk KM, Spritz RA, et al. A gene for the mouse pink-eyed dilution locus and for human type II oculocutaneous albinism. *Nature*. 1993 Jan 7;361(6407):72–6.
92. Spritz RA, Bailin T, Nicholls RD, Lee ST, Park SK, Mascari MJ, et al. Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome correlates with P gene deletion but not with haplotype of the hemizygous P allele. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 11;71(1):57–62.
93. Schaffer J V., Bolognia JL. The melanocortin-1 receptor: Red hair and beyond. Vol. 137, *Archives of Dermatology*. 2001. p. 1477–85.
94. Luuk Franssen JEC et al. Grading of iris color with an extended photographic reference set, *Journal of Optometry*, 1, 1, 2008.
95. Niggemann B, Weinbauer G, Vogel F, Korte R. A standardized approach for iris color determination. *Int J Toxicol*. 2003 Jan;22(1):49–51.
96. Grigore M, Avram A. IRIS COLOUR CLASSIFICATION SCALES--THEN AND NOW. Vol. 59, *Romanian journal of ophthalmology*. 2015. p. 29–33.
97. Seddon JM, Sahagian CR, Glynn RJ, Sperduto RD, Gragoudas ES. Evaluation of an iris color classification system. The Eye Disorders Case-Control Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Aug;31(8):1592–8.

98. Melgosa M, Rivas MJ, Gómez L, Hita E. Towards a colorimetric characterization of the human iris. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2000 May;20(3):252–60.
99. Forti IRN, Young RJ. Human commercial models' eye colour shows negative frequency-dependent selection. *PLoS One.* 2016 Dec 1;11(12).
100. Tomasch J, MacMillan A. The number of fibers in the corpus callosum of the white mouse. *J Comp Neurol.* 1957 Feb;107(1):165–8.
101. Di Stasio E, Maggi D, Berardesca E, Marulli GC, Bizzarri C, Lauria A, et al. Blue eyes as a risk factor for type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Sep 1;27(6):609–13.
102. Vercellini P, Buggio L, Somigliana E, Dridi D, Marchese MA, Viganò P. 'Behind blue eyes'† : the association between eye colour and deep infiltrating endometriosis. 2014;
103. Sulovari A, Kranzler HR, Farrer LA, Gelernter J, Li D. Eye color: A potential indicator of alcohol dependence risk in European Americans. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2015 Jul 1;168(5):347–53.
104. Cullington HE. Research pointers: Light eye colour linked to deafness after meningitis. *BMJ Br Med J.* 2001;322(7286):587.
105. Friedman GD, Selby J V., Quesenberry CP, Newman B, King MC. Eye color and hypertension. *Med Hypotheses.* 1990 Nov 1;33(3):201–6.
106. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich A, Fritschi L, et al. Pigmentary characteristics, sun sensitivity and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.* 2004 Jun 20;110(3):429–34.
107. Rosenberg AA, Kagan J. Physical and physiological correlates of behavioral

- inhibition. *Dev Psychobiol.* 1989 Dec;22(8):753–70.
108. Trixler D, Tényi T. Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2017 Oct 1;256:412–6.
109. Tsai AL, Agustines D. The Coexistence of Oculocutaneous Albinism with Schizophrenia. *Cureus.* 2020 Jan 10;12(1).
110. Türkiye’yi anlama klavuzu [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 6]. Available from:
http://im.haberturk.com/images/others/2018/10/04/IPSOS_Turkiyeyi_Anlama_Klavuzu_2018.pdf
111. Kardas O, Kardaş B, Erermiş HS. Sociodemographic and clinical characteristics of the very early onset schizophrenia and early onset schizophrenia. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2018;19.
112. Vırıt O, Kokaçya MH, Bülbül F, Çıtak S, Savaş HA. Şizoaffektif bozukluk hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Anatol J Psychiatry.* 2009;10:204–11.
113. Zengin Eroglu M, Kiraz S, Burak Yasar A, Dogan T. ECT Practices in a Psychiatry Clinic at a Training and Research Hospital. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci.* 2017;30(4).
114. Çetin M, Köse S. Klozafobik Tutumlara Karşı Güncellenmiş Klozapin ile Tedavi Kılavuzu. *J Mood Disord.* 2016;(6).
115. Baethge C, Jänner M, Gaebel W, Malevani J. Psychopathological and demographic characteristics of hallucinating patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an analysis based on AMDP data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Jun 1;267(4):295–301.

116. Gecici O, Kuloglu M, Guler O, Ozbulut O, Kurt E, Onen S, et al. Phenomenology of Delusions and Hallucinations in Patients with Schizophrenia. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2010;20(3):20.
117. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, Berk M, Young A, Castle DJ. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord*. 2015 Feb 1;172:30–7.
118. Ertuğrul A, Rezaki M. Varsanların Nörobiyolojisi. *Türk Psikiyatr Derg*. 2005;16(4):268–75.
119. Samoes B, Silveira C. The Role of Vitamin D in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Neuropsychiatry (London)*. 2018;07(04).
120. Eyles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AAE, Mattheisen M, Meier S, Gooch H, et al. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
121. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct 1;99(10):3863–72.

EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (Sağlıklı gönüllüler için)

Ad-Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Göz rengi:

Mavi

Yeşil

Ela

Kahverengi

Siyah

Medeni durum:

Evli

Bekar

Eğitim düzeyi:

Hiç eğitim almamış

İlkokul mezunu

Ortaokul mezunu

Lise mezunu

Üniversite

Çalışma Durumu:

Çalışıyor

Çalışmıyor

EK-2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU (Hastalar için)

Ad-Soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Göz rengi:

Mavi

Yeşil

Ela

Kahverengi

Siyah

Medeni durum:

Evli-Bekar

Eğitim düzeyi:

Hiç eğitim almamış

İlkokul mezunu

Ortaokul mezunu

Lise mezunu

Üniversite mezunu

Çalışma Durumu:

Çalışıyor- Çalışmıyor

Hastalığın başlangıç yaşı:

Komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü:

EKT öyküsü:

Var-Yok

Hastanede yatış öyküsü:

Var-Yok

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Var-Yok

Akut atak esnasında psikotik bulgu:

EK-3

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Çalışma grubu için)

“Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluğun Açık Göz Rengi ile İlişkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Çalışmanın amacı göz rengi ile Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluk arasında ilişkinin araştırılmasıdır. Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluk çeşitli ruhsal belirtilerin bir araya gelmesi ile oluşan bir sendromdur.

Şizofreni etiyolojisinde rol oynayan Dopamin sentezinde tirozin aminoasiti görev alır. Saç, göz ve deri rengini belirleyen başlıca pigment olan melanin de tirozin aminoasitinden sentezlenir.

Yapılan bir çalışmada açık saç rengine sahip olan insanlarda; beyindeki dopamin hücrelerinin dejenerasyonu sonucu dopamin düzeyindeki azalma olduğu, dopamin düzeyinde azalma ile karakterize olan Parkinson hastalığına yakalanma riskinin ve melanom oluşum riskinin arttığı belirtilmiştir.

Bu bilgiler ışığında dopamin ile melanin sentezi arasında ilişki olabileceği varsayımı ortaya çıkmaktadır ve bu konuda yapılmış kapsamlı araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmada şizofreni ve şizoafektif bozukluk ile göz rengi arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Araştırmada yer alması için öngörülen süre yaklaşık 6 ay olarak belirlenmiştir. Çalışmaya Şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanılı toplam 380 hasta ve 380 sağlıklı bireyin dahil edilmesi planlanmaktadır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Çalışma 6 ay boyunca sürecek olup, çalışmaya katılan gönüllü hastaların sadece bir defa muayeneye katılmaları ve sosyodemografik bilgileri ile göz renginin kaydedilmesi yeterlidir.

- **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlaması söz konusu değildir. Fakat bu çalışmadan çıkarılan sonuçların başka insanların yararına kullanılabileceği, çalışmanın yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmeyi ya da tedavinizin seyrinin değişmesini beklememenizi, bununla beraber bu araştırma sonucunda elde edilen bilgilerin ‘psikotik bozuklukların’ etiyojisine ışık tutması, önleyici ve tedavi edici müdahalelerinin geliştirilmesine öncülük etmesi beklenmektedir.

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Baran SİYİLİ

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 0(258) 2966000 – 4628

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜ Psikiyatri Anabilim Dalında Doç. Dr. Ayşe Nur İnci Kenar tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. **Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- b. **Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde**

etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim).

- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacılar

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-4

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Sağlıklı kontrol grubu için)

Doç. Dr. Ayşe Nur İnci Kenar'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, ‘Şizofreni ve Şizoafektif Bozukluğun Açık Göz Rengi ile İlişkisi’ isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı şizofreni etiyolojisinde göz renginin belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerin de sosyodemografik bilgilerinin ve göz renginin kaydedilmesine gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, sosyodemografik bilgilerinin ve göz renginin kaydedilmesidir.

Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

PAÜ Psikiyatri Anabilim Dalında, Doç. Dr. Ayşe Nur İnci Kenar tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, göz rengim ile sosyodemografik bilgilerimin kaydedilmesini kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacılar:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: