

Psikiyatrik Hastalıklar ve Göz: Optik Koherens Tomografinin Psikiyatride Yeri

Psychiatric Disorders And Eye: Optical Coherent Tomography In Psychiatry Aspect

Ayşe Sevgi Karadağ¹, Aysun Kalenderoğlu²

¹Yard.Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D, Adıyaman

²Yard. Doç.Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D, Adıyaman

ÖZET

Optik koherens tomografi (OKT); biyolojik doku katmanlarını, yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır. OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) fizik profesörü Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra oftalmoloji ve nörolojide kullanımı tanımlanmıştır.

Özellikle bugünün OKT teknolojisinde çözünürlüğü artırılmış ve retinanın diğer tabakalarından, ganglion hücre kompleksini (GHT) (RSLT, GHT,IPT) farklılaştırmak mümkündür. OKT ile ölçülebilen diğer bir yapıda koroid kalınlığıdır. Koroid insan vücudundaki en çok vaskularizasyona sahip dokulardan biri olup dış retinanın oksijenasyonu ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, retinanın pozisyonel durumunda, retinal artık maddelerin uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir. Yani damarsal ya da kan akımını etkileyen patolojilerde koroid yapısında inceleme gözlenir.

Psikiyatride OKT 'nin kullanımı nispeten yenidir ve çok az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda aynı zamanda heterojen sonuçlar vermiştir. Bu derlemede bizim amacımız "beynin bir penceresi olarak" retinanın rolünü OKT yöntemi ile açığa kavuşturmak, ayrıca, psikiyatrik bozukluğu dejeneratif bileşenlerini tanımasını, psikiyatrik bozukluğu olan popülasyonunda OKT'nin olası uygulamalarını tartışmaktır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Bipolar Bozukluk, Major Depresyon, OKT

(*Klinik Psikiyatri* 2017;20:227-237)

DOI: 10.5505/kpd.2017.69077

SUMMARY

Optic coherence tomography is a novel imaging method which can demonstrate biological tissue layers by getting high resolution sections. This technique measures delay time and intensity of ~800 nm wavelength infrared light which is transmitted to and reflected from different tissue layers. It gives cross sectional images of tissues similar to but with much higher resolution (1-15 μm) than ultrasonography. OCT method was first described by Fujimoto et al from Massachusetts Institute of Technology. Then its use in ophthalmology and in neurology were described. Especially with today's OCT technology resolution is enhanced and differentiating ganglion cell complex (GCC) (RNFL, GCL, IPL) from other parts of retina is now possible. Another parameter that can be measured with OCT is choroidal thickness. Choroid is among the most vascularized tissues in human body and it has important roles in oxygenization and nutrition of outer retina, temperature regulation of the retina, arrangement of the position of retina, disposition of waste products from retina, and release of growth factors. Thus, any vascular pathology can cause choroidal thinning.

Psychiatric use of OCT is relatively new, and few studies have been performed. This studies have also yielded heterogeneous results. Our aim this review elucidates the method of OCT and the retina's role as a "window to the brain". Furthermore, in delineating the degenerative components of psychiatric disorder, we discuss the possible applications of OCT in the psychiatric disorder population.

Key Words: Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, OCT

GİRİŞ

Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezini açıklamaya yönelik çalışmalarda ciddi ilerlemeler olmuştur. Özellikle nörodejeneratif süreci göstermek için yapılmış çalışmalar hız kazanmıştır. Bu yönde özellikle nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda göz bulgularına yönelik çalışmaların tarihi çok eskilere dayanmasına rağmen, Optik Koherens Tomografi (OKT) alanındaki çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Bazı çalışmalarda nörodejenerasyonun araştırılması için ideal bir doku olarak, vizüel yollar gösterilmiştir (1). Özellikle retina, anatomik olarak beyinin bir uzantısı ve santral sinir sisteminin bir parçası olarak düşünüldüğünde olası dejenerasyonu izlemek için önemli bir bölge olduğu düşünülmektedir (2). Çünkü retina ve beyin dokusu nörogelişimsel olarak ektodermden gelişmekte olup ortak biyolojik kökenlere sahiptir ve merkezi sinir sisteminin dışarıya açılan bir parçasıdır. Bu nedenle beyin yapısında ya da fonksiyonlarında oluşabilecek bir değişikliğin retinaya yansiyabileceği düşünülmüştür. İlerleyici beyin dokusu kaybının olduğu durumlarda (şizofreni gibi) retinada da bazı değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüştür (3,4). Bu nedenle son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarda OKT yöntemi ile retinanın sinir ağlarındaki değişiklikleri izleyen birçok çalışmalar yapılmıştır. İlk çalışmalar nörolojik hastalıklarda olup; multiple skleroz, alzheimer hastalığı, parkinson Hastalığı vs. hastalığın kliniğine paralel olarak retinada dejenerasyonu tespit edilmiştir (5-8). Böylece retina tabakası dejenerasyonu takip edebileceğimiz önemli bir anatomik yapı haline gelmiştir.

Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (9). Oftalmolojide OKT'nin ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde, Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (10).

OKT, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultrasonografiye benzer bir şekilde herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm))kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (11).

Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir. Yansıyan ışığın OKT'de bir reflektivite oluşturur. Işığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler (retina pigment epiteli gibi). Işığı geriye yansıtmaya özelliği düşük olan dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler (vitreus gibi). Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonografide olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Burada hiperreflektif dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif dokular (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmaktadır (12).

Psikiyatrik Açıdan OKT İle Takip Edilen Önemli Parametreler

Ganglion Hücre Kompleksi Analizi

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

1. Ganglion hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası (RSLT),
2. Ganglion hücre gövdesinden oluşan ganglion hücre tabakası (GHT) ,
3. Ganglion hücre dendritlerinden oluşan iç plexiform tabaka (IPT) (13).

1.Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT): Retina sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir (14). RSLT tabakası temporal (T) ve nasal (N) ana segmentlerden oluşmaktadır. Bunlarda kendi içinde superior kadran (TS, NS) ve inferior (TI, NI) kadran olarak değerlendirilmektedir. Neticede sağ ve sol gözde 6 şar bölgeden (N, NS, NI, T, TS, TI) toplam 12 bölge analiz edilmektedir. Anatomik olarak; RSLT, inferior ve süperiorda kalın, nazal ve temporalde ise incedir (Şekil-1). Yaş, aksiyel uzunluk ve optik disk çapı OKT ile ölçülen RSLT kalınlığını etkileyen faktörlerdir. OKT ile yapılan RSLT kalın-

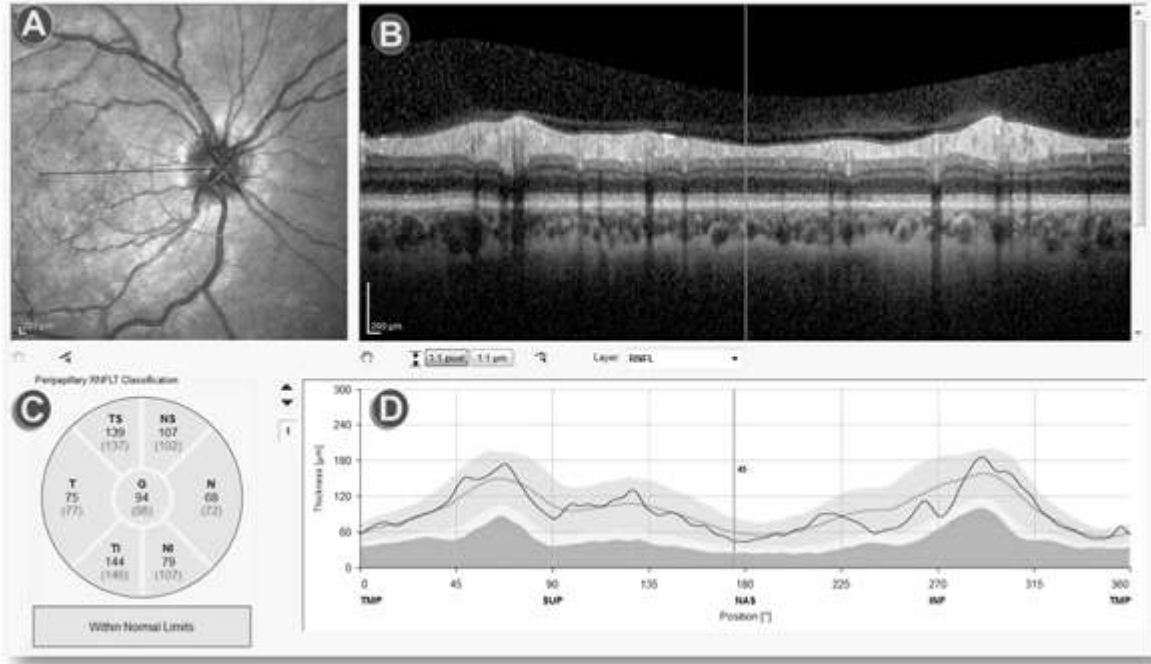
lık ölçümlerinde; her 10 yıllık yaşlanma ile ortalama RSLT kalınlığında yaklaşık 1-2 μm 'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir (14). Farklı spektral OKT'lerle yapılan normal popülasyon değerlendirmelerinde ise ortalama RSLT kalınlığı yine 90-113 μm aralığında bildirilmiştir (14).

RSLT beyindeki gri cevher dokusu ile benzerlik göstermekte olup RSLT kalınlığındaki değişiklikler retinal sinir dokusundaki aksonal hasara bağlı gelişmektedir. Ancak bu hasarın göz dibi muayenesi ve fotoğraflarla gösterilebilmesi için, ganglion hücrelerinin %50'sinin hasar görmesi ile mümkün olabilmektedir (15). Yapılan çalışmalar; OKT ölçümlerindeki RSLT hasarı ile beyin atrofilerinin şiddeti arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (16).

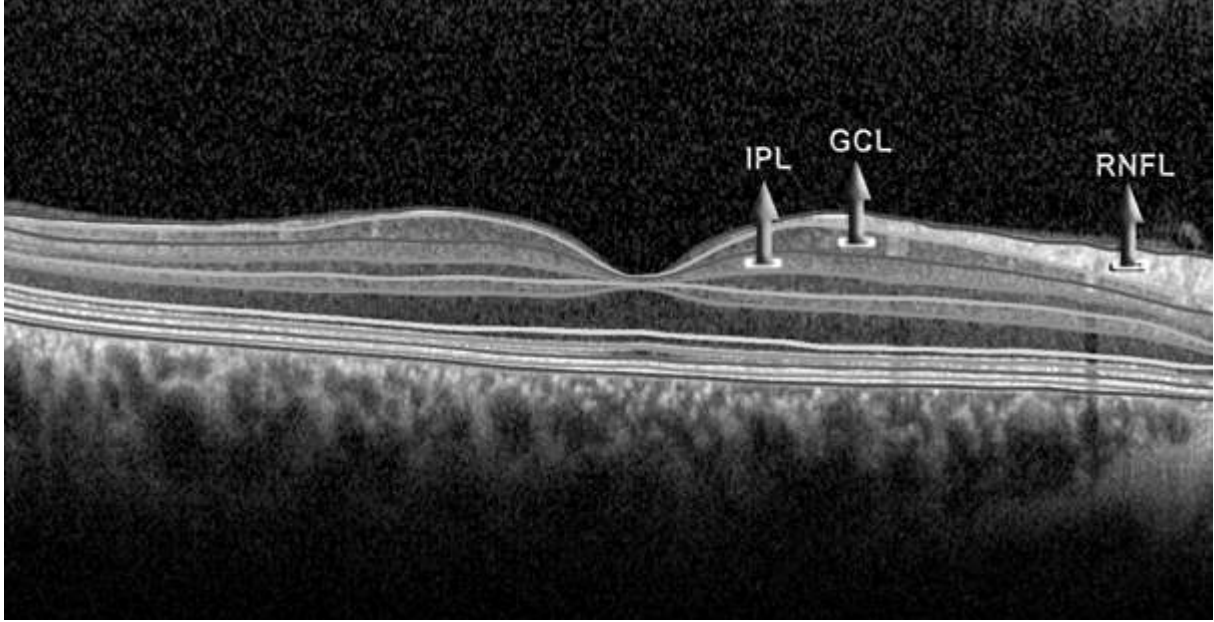
2-3. Ganglion Hücre Tabakası (GHT) ve İç Pleksiform Tabaka (IPT):

OKT ile yapılan ilk çalışmalarda; Ganglion Hücre Kompleksi (RSLT+GHT+IPT) kalınlıklarına total

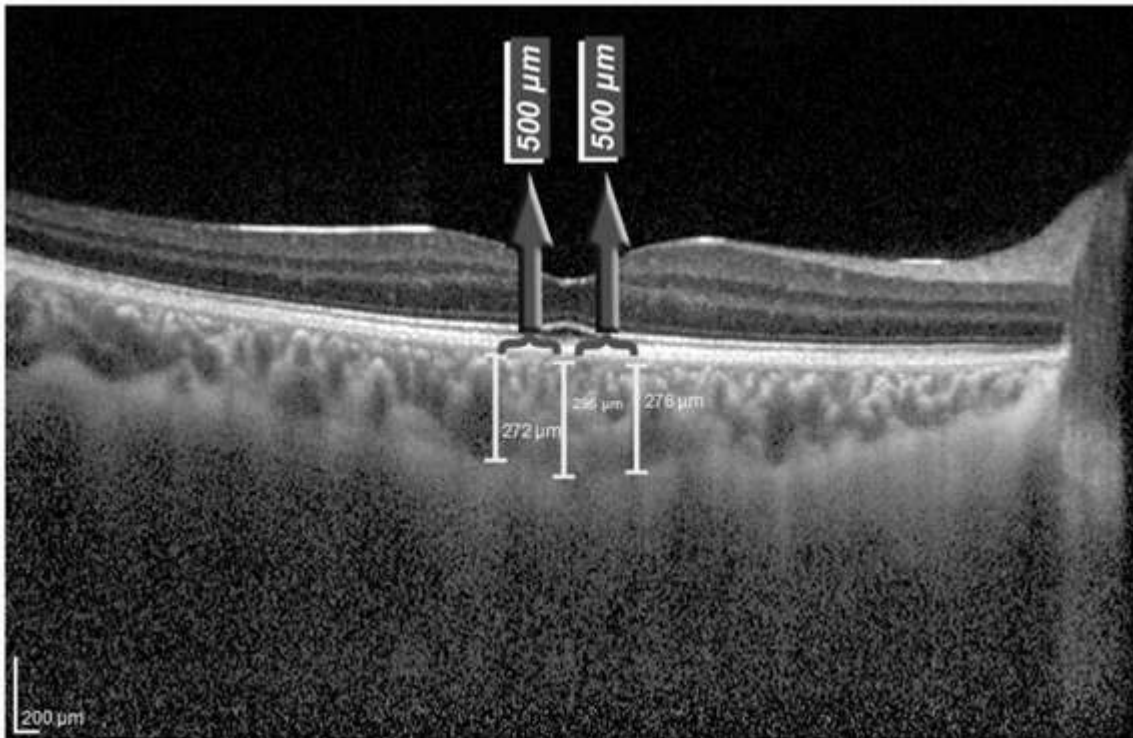
Şekil 1. Retinal nerve fibre layer (RNFL) tabakasının SD- OKT ile ölçümü. A. Peripapiller RNFL ölçümünün OKT ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama B. RNFL'nin demonstrasyonu. C. RNFL'nin alt bileşenlerinin (temporo-superior (TS), temporo-inferior (TI), temporal (T), nasal superior (NS), nasal inferior (NI), nasal (N) and global (G)) kalınlıklarının çark grafik şeklinde dökümü . D. RNFL'nin kalınlık haritası



Şekil 2. OKT ile ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), RNFL görüntüsü



Şekil 3. OKT ile Koroid tabaka Ölçümü . Koroid kalınlığı dik olarak Retina Pigment Epiteli'nin (RPE) hiperreflektivitesinin dış kenarı ile koroid-sklera bileşkesinin iç kenarı arasında kalan mesafenin manuel olarak ölçülmesi ve foveadan nazal ve temporale doğru 500 µm aralıklarla 3 farklı noktada ölçüm görüntüsü



olarak bakılabiliyordu. Ancak yeni gelişmiş OKT cihazları ile ganliyon hücre kompleksi (GHK) denilen retinal sinir hücresinin tamamı cihaz tarafından otomatik olarak segmente edilerek; RSLT, GHT, IPT şeklinde üç ayrı parametrenin ölçüm sonuçlarının çıkarabilmektedir (Şekil-2).

Koroid Kalınlık: Koroid insan vücudundaki en çok vaskülarizasyona sahip dokulardan biri olup dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın ısı regülasyonunda, retinanın pozisyonel durumunda, retinal artık maddelerin uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenmektedir. Bu nedenle kan akımını etkileyen her türlü sistemik olaydan etkilenmektedir (17).

Koroid Ölçümü: Koroid kalınlığı dik olarak Retina Pigment Epiteli'nin (RPE) hiperreflektivitesinin dış kenarı ile koroid-sklera bileşkesinin iç kenarı arasında kalan mesafenin manuel olarak ölçülmesi ile bulunmaktadır. Ayrıca beyaz üzerine siyah OKT görüntülerinin siyah üzerine beyaz ya da renkli OKT görüntülere tercih edilmesi önerilir. Yapılan incelemeler sonucunda koroid, fovea altında en kalın ve temporele göre nazal retinada daha ince olarak bulunmuştur. Foveadan uzaklaştıkça koroid kalınlığı incelmektedir. Foveanın altında koroidin en kalın olmasının sebebi foveadaki retina hücrelerinin yüksek oksijen gereksiniminin karşılanabilmesidir (Şekil-3). Subfoveal koroid kalınlığı oldukça değişken olup ırk ve cinsiyet arasında farklılıklar olabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmada erkeklerde $291.3 \pm 53.1 \mu\text{m}$ ve kadınlarda $252.7 \pm 40.9 \mu\text{m}$ bulunmuştur (18).

OKT ve Psikiyatri

OKT'nin psikiyatride fark edilip kullanılmaya başlanması çok yakın zamanda yapılan birkaç çalışmayla kendini göstermiştir. Şizofrenin erken döneminde vizuel süreçlerde defisitinin tespit edilmiş olması, daha sonraki çalışmalarda dopaminin retinada modülatör olarak majör rol oynadığının gösterilmesi, şizofreni hastalarında retinal dopaminin azalmış olması ve fizyopatolojiden sorumlu mekanizmanın bu şekilde açıklanması gibi nedenlerden dolayı psikiyatride OKT'nin ilk kullanımı şizofreni hastalarında olmuştur (19). Daha sonra

diğer psikiyatrik hastalıklarla (Bipolar bozukluk, major depresyon, anksiyete bozuklukları gibi) ilgili çalışmalar yapılmıştır (Tablo-1).

Şizofrenide OKT Bulguları

Şizofreni progresif seyreden, tekrarlayıcı, genelde tam remisyonu olmayan ve serebral yapısal anomalilerle seyrettiğine dair oldukça güçlü kanıtları olan bir hastalıktır. Etiyolojisinde; genetik, gelişimsel ya da çevresel faktörler gibi birçok faktörler suçlanmış olup halen nörogelişimsel nedenler mi yoksa nörodejenaratif bir süreç mi tartışmaları bulunan bir bozukluktur (20). Nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan bazı araştırmalarda şizofreni olgularının bazı beyin işlevlerinde ve yapılarında değişimler olduğu gösterilmiştir (21). Beynin total volümünde azalmanın da olması hastalığın progresif seyrettiğinin bir işareti sayılmıştır (22). Bu nedenle şizofreni hastalarında retinal sinir ağında da dejenerasyon olabileceği düşüncesiyle bazı çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili 5 çalışma bulunmaktadır. Bu hastalarda OKT'de aksonal dejenerasyonu gösterebilmek için genelde RSLT kalınlığına ve maküler volüm (MV) bakılmıştır (Tablo-1).

Bu konuda yapılmış ilk çalışma 2010 yılında Ascaso ve ark. (23) yapmış olduğu çalışma olup; Şizofreni hastalarında RSLT tabakasında incelleme ve maküler volümde azalma gösterilmiştir. Aynı çalışma grubu 2012 yılında benzer çalışmayı daha geniş hasta grubu ile tekrarladığında bir önceki çalışmalarını destekler nitelikte sonuçlar bulmuşlardır (24). 2013 yılında Lee ve ark. yüksek çözünürlüğü olan SD-OKT ile şizofreni hastalarında yapmış oldukları çalışmada Hem RSLT hem de MV anlamlı azalmayı göstermiş olup ayrıca hastalığın şiddeti ve süresi ile RSLT ve MV anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (25). En son yapılmış olan çalışmada ise; tedaviye dirençli şizofreni ile remisyonda şizofreni hastalarının kontrol grubunu kıyaslanmış; bu çalışmada ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakanın (IPT) hasta grubunda belirgin olarak incelendiği tespit edilmiştir (20).

Ayrıca ganglion hücre tabakası (GHT ve iç pleksiform tabakanın (IPT) nörodejenasyonu göster-

Tablo-1: Psikiyatrik Hastalıklarda Yapılmış OKT Çalışmaları

	AMAÇ	OLGULAR	METOD	SONUÇLAR
ŞİZOFRENİDE OKT				
Ascaso FJ. ve ark. (2010)	Şizofreni hastaları (hastalığı son dönemde aktif olanlar ve olmayanlar) ile kontrol grubu arasında RNFL ve maküler thickness (MT), maküler volüm(MV) karşılaştırmak	30 Şizofreni 30 Sağlıklı Gönüllü	1% tropicamide ile pupil dilatasyonu yapılmış hasta kontrol grubuna ; time - domain OCT (TD -OCT) ile (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) çekim yapılmış	1.RNFL tüm katmanları kontrol grubuna kıyasla inceleme 2.MT ve MV kontrol grubuna göre azalma 3.Kontrol grubu ile hastalığı son dönem aktif olmayan şizofreni hastalarında; Süperior RNFL,nasal RNFL, MT ve MV azalma
Cabezon L. Ve ark (2012)	Şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında RNFL ve maküler thickness (MT), maküler volüm(MV) ve optik sinir başı analizini karşılaştırmak	30 Şizofreni 30 Sağlıklı Gönüllü	1% tropicamide ile pupil dilatasyonu yapılmış hasta kontrol grubuna ; time - domain OCT (TD -OCT) ile (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) çekim yapılmış	1.RNFL tüm katmanları kontrol grubuna kıyasla inceleme 2.cube/disk alan oranları şizofreni hastalarında artma 3. MV,MT anlamlılık yok
Chu EM. ve ark. (2012)	Şizofreni hastaları, şizoafektif bozukluğu olan hastalar ile kontrol grubu arasında RNFL ve maküler volüm (MV) karşılaştırmak	38 şizofreni 11 şizoafektif 40 sağlıklı gönüllü	Stratus OCT3 (Carl Zeiss Meditec Inc., California, USA) cihazı ile çekim yapılmış	1.Hasta ile kontrol grupları arasında total RNFL açısından fark yok. 2.Sağ nasal kadran şizoafektif hastalarda şizofreni grubuna göre daha ince 3.MV açısından gruplar arasında fark yok
Lee WW. ve ark. (2013)	Şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında SD -OCT ile RNFL, MV, MT düzeylerini karşılaştırmak.	30 şizofreni (5 akut hasta, 13 kronik, 12 uzun dönem kronik) 30 kontrol grubu	Spectral Domain Cirrus OCT Model 4000 (Carl Zeiss Meditech, Jena, Germany) cihazı çekim yapılmış	1.Hasta grubunda kontrol grubuna oranla RNFL ve MV oranları azalmış 2.Hastalığın süresi ile bu inceleme düzeyleri arasında korelasyon mevcut.
Celik, M. ve ark.(2016)	Dirençli şizofreni, dirençli olmayan şizofreni ile kontrol grubu arasında RNFL, GCL, IPL karşılaştırmak	40 tedaviye dirençli şizofreni, 41 dirençli olmayan şizofreni, 41kontrol grubu	SD-OCT(Spectralis™ OCT, Version 6.0, Heidelberg Engineering, Germany) cihazı çekim yapılmış.	1.Hastalarda; kontrol grubuna göre RNFL 'de inceleme olsa da anlamlı düzeyde değil. 2.Hastalarda GCL ve IPL değerlerinde anlamlı oranda inceleme. 3. Dirençli olanlarda dirençli olmayanlara oranla GCL ve IPL daha belirgin inceleme 4. Hastalığın şiddeti, süresi, yatış sayısı ile GCL veIPL 'de anlamlı korelasyon
BİPOLARDA OKT				
Mehraban, A. ve ark .(2016)	Bipolar bozukluğu olan hastalarla kontrol grubu arasında RNFL' yi karşılaştırmak	30 bipolar 30 kontrol	3D OCT-1000, (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) cihazı ile OCT çekilmiş.	1.Bipolar hastalarda kontrol grubuna göre RNFL azalma 2.Hastalık süresi ile bu inceleme arasında korelasyon
Kalenderoğlu A. ve ark (2016)	Bipolar bozukluğu olan hastalarla kontrol grubu arasında RNFL, GCL VE koroid kalınlık karşılaştırmak	43 bipolar 43 kontrol	SD-OCT(Spectralis™ OCT, Version 6.0, Heidelberg Engineering, Germany) cihazı çekim yapılmış.	1.Bipolar hastalarda kontrol grubuna göre RNFL inceleme olsada anlamlı düzeyde değil. Sadece bazı alt segmentlerde (Sol NI, Sol TI, Sol TS, Sol Ort., Sağ NI ve Sağ Ort.) anlamlı azalma mevcut. 2.Hasta grubunda k ontrale kıyasla GCL 'de anlamlı düzeyde inceleme 3.Hastalık süresi ile GCL arasında korelasyon 4.Koroid kalınlık açısından fark yok
M.DEPRESYONDA OKT				
Yıldız M. ve ark.(2016)	Major Depresyonu olan hastalarla kontrol grubu arasında RNFL, GCL+IPL kompleksiniN kalınlıklarını karşılaştırmak	58.M.Depresyon 57 Kontrol	Cirrus HD -OCT 5000 Software version 6.5 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) cihazı ile OCT çekilmiş	1.Hasta ile kontrol grubu arasında RNFL ve GCIPL açısından fark yok 2.Son depresyon atağı nın süresi ile GCIPL ve nasal RNFL arasında korelasyon mevcut.
Kalenderoğlu A. ve ark (2016)	Dirençli depresyon, ilk atak depresyon ile kontrol grubu arasında RNFL, GCL, IPL ve koroid kalınlıklarını karşılaştırmak	50 dirençli depresyon 50 ilk atak dep. 50 kontrol	SD-OCT(Spectralis™ OCT, Version 6.0, Heidelberg Engineering, Germany) cihazı çekim yapılmış.	1.Hastalarla kontrol grubu arasında RNFL açısından anlamlı fark yok 2.Hastalarla kontrol grubu arasında; Hem GCL hem IPL 'de anlamlı azalma 3.Dirençli Depresyonda ilk atak depresyon olanlara göre GCL ve IPL ' de inceleme daha belirgin 4.Hasta grubunda kontrole göre Koroid kalınlığında artma 5.Dirençli olan grupta koroid kalınlıkta artış daha belirgin
OKB'DA OKT				
Egilmez O.B. 2015	OKB olan hastalar ile kontrol grubu arasında RNFL, GCL, IPL ve koroid kalınlıklarını karşılaştırmak	50 OKB 42 Kontrol	SD-OCT(Spectralis™ OCT, Version 6.0, Heidelberg Engineering, Germany) cihazı çekim yapılmış.	1.Hastalarda kontrol grubuna göre RNFL 'de inceleme var ancak anlamlı düzeyde değil. 2.Hastalarda GCL ve IPL düzeylerinde belirgin azalma 3.Hastalarda Kontrol grubuna göre Koroid tabakada anlamlı kalınlaşma.

mede, RSLT ve MV den daha spesifik olabileceği iddia edilmiş olup RSLT (akson) hasarının %50 ganglion hücre hasarı sonrası mümkün olabileceği (15) düşüncesinden hareketle, dejenerasyonun RSLT'den önce nöronun hücre gövdesinde (GHT) başlamış olabileceğini öne sürmüşlerdir (20). Ayrıca bu çalışmada RSLT'nin bazı alt segmentlerinde inceleme olsa da anlamlı düzeyde olmadığı ancak koroid kalınlığında anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Sonuç olarak; şizofreni hastalarında, hem retinal sinir dejenerasyonu hem de mikrovasküler patoloji gelişmiş olduğu gösterilmiştir (20).

Bipolar Bozukluk (İki Uçlu Bozukluk, Manik Depresif Bozukluk) OKT Bulguları

Bipolar bozukluğun (BB) hem akut hem de remisyon döneminde rastlanabilen yapısal beyin anormalliklerinin gösterilmiş olması, bu hastalık için nöropatolojik bir süreç olabileceğini düşündürmüştür. Hipokampus, fusiform gyrus, serebellum ve temporal lobda gri madde volumunda ilerleyici bir azalmanın olması (26) bipolar bozukluğun ilk atağında beyinde yapısal anormalliklerinin olması (27), beyinin total gri madde volümünde azalma olması gibi bulgular ilerleyici bir norodejenerasyon sürecinin bir işareti olabileceğini göstermektedir (28). Bu nedenle son birkaç yılda retinal sinir ağı üzerine odaklanılmıştır.

Bipolar bozukluğun (BB) retina üzerindeki etkileri ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. OKT ile ilgili yakın zamanda iki çalışma yapılmıştır. Bipolar bozukluğun retina üzerindeki etkileri ile ilgili ilk çalışma Mehreban ve ark. tarafından yapılmış olup; 30 BB'ü olan hastaların RSLT tabakası değerlendirilmiş olup RSLT tabakasının sadece belli alt katmanlarının (nasal) incelenmiş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RSLT inceleme hastalığın şiddeti ile korele olduğu tespit edilmiştir (29). Diğer çalışmada ise; BB'ü olan hastalar ile kontrol grubu arasında RSLT, GHT ve koroid kalınlıkları karşılaştırıldığında; RSLT bazı katmanları inceleme olsa da tam bir aksonal dejenerasyon tespit edilememiş olup asıl dejenerasyonun GHT tabakasında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle dejenerasyonun GHT tabakasında başladığını, hastalık progresyon gösterdikçe RSLT tabakasının da bozulabileceği

hipotezi üzerinde durulmuştur. Aynı çalışmada koroid kalınlıkta anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (30).

Major Depresyon ve Göz

Serotonin, dopamin, nörepinefrinin de içinde bulunduğu monoamin hipotezi ile on yıllardır majör depresyon (MD) patogenezi açıklanmaya çalışılmıştır. Nörotransmitter araştırmaları yoğun şekilde araştırma konusu olmasına rağmen depresyonu patogenezi tek başına açıklamakta yetersiz kalmıştır (31). Son yıllarda depresyon hastalarında inflamatuvar faktörler aracılığıyla oluşan nörodejenerasyonun gelişimi ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır (32, 33). MD'de İnterlökin-1 beta, IL-6, interferon-gama, tümör nekroz faktör-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin yer aldığı inflamatuvar sürecin aktive olması ve bunların nörotoksik etkiyle beyinde nörodejenerasyona neden olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (34). Bu nedenle MD hastalarında da nörodejeneratif sürecin varlığını tespit etmek amacıyla retinal sinir ağını OKT yöntemi ile inceleyen iki çalışma bulunmaktadır (Tablo-1).

Şu ana kadar majör depresyonda yapılmış göz çalışmalarının ana odak konusu;

1. MD hastalarında retinada elektrofizyolojik çalışmalar: MD hastalarında kontrol grubuna göre azalmış "görsel uyarılmış potansiyeller (visually evoked potentials (VEP))" ve "pattern electroretinogram" (PERG) tespit edilmiştir (35).

2. MD hastalarında göz hareketleri üzerine yapılmış çalışmalar: Depresyonda göz hareketlerinde yavaşlama ve reaksiyon zamanında uzama hipotezleri ile ilgili yapılmış çalışmalarda etyopataogenezi prefrontal korteks ve serebellar anomalilerle açıklanmıştır (36, 37).

3. Makula Dejenerasyonu: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda, depresyon ve anksiyete insidansına bakılmış ve depresif semptomların şiddetinin makula dejenerasyonu üzerinde olumsuz etkileri tespit edilmiştir (38).

MD'de OKT bulguları: Literatürde iki çalışma mevcuttur. İlk çalışma Yıldız M. ve ark. MD hastaları ile kontrol grubu arasında RSLT ve alt parametreleri, GHT+IPT kalınlığına bakmışlar. Hasta ile kontrol grubu arasında bir farklılık tespit edememişlerdir. Ancak son depresif dönem süresinin IPT ve nasal RSLT kalınlığı ile korele olduğunu göstermişlerdir (39). Diğer çalışmada ise; tedaviye dirençli depresyon, ilk atak depresyon (henüz tedavi başlanmamış) ve kontrol grubu arasında; RSLT, GHT, IPT (her biri ayrı segmente edilerek) ve koroid kalınlığına bakılmış. Bu çalışmada ilk olarak; MD'ü olan hastaları sağlıklı grupla karşılaştırdıklarında retinal sinir yapısının somasını oluşturan GHT ve dendritik yapıdan oluşan IPL kalınlığının belirgin bir şekilde azalma tespit edilmiş (40). Ayrıca kronik depresyon hastaları ile ilk atak depresyon hastalarını kendi içinde kıyasladıklarında; GHT ve IPT kalınlıklarının, tekrarlayıcı kronik depresyon hastalarında, ilk atak depresyon hastalarına göre daha fazla düzeyde incelmış olduğunu göstermişler. MD hastalarında; GHT ve IPT kalınlıklarının hem retinal dejenerasyonun bir göstergesi hem de hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir (40). İkinci bulgu olarak; koroid kalınlığındaki değişiklikler tespit edilmiş. Damar yapısını bozacak ya da kan akımını etkileyebilecek sistemik hastalık olmayan depresyon hastalarında her iki gözde ölçülen koroid kalınlığının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu tespit edilmiş. Ayrıca ilk atak depresyon hastalarındaki koroid kalınlığının, dirençli depresyon hastalarına göre daha da artmış olduğu ve koroid kalınlığındaki artışın nedeni olarak, depresyonda rol alan inflamatuvar sürecin rol alabileceği öne sürülmüştür. Özellikle ilk atak hastalarda daha artmış olması, Major depresyonun; ataklarla seyreden diğer otoimmün ya da inflamatuvar hastalıklar gibi davranıyor olabileceği tezini öne sürmüşlerdir (40).

Bu çalışmada ayrıca; RSLT tabakasına bakıldığına; Dirençli depresyon grubunda RSLT tabakasının tüm alt segmentlerinde belirgin incelmeye olsa da istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. İlk atak depresyon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında RSLT'nin benzer oranlarda olduğu tespit edilmiş. Bu durumla ilgili olarak; depresyonda aktive olan inflamatuvar sürecin retinal kan akımında artışa neden olup, retinal yapının beslen-

mesini artırarak aksonal dejenerasyonun gecikmesine neden olmuş olabileceği ya da aksonal hasar (RSLT) gelişecek kadar dejenerasyonun ilerlememiş olabileceği hipotezi sunulmuştur (40).

Anksiyete Bozuklukları ve Göz

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda özellikle OKB'ü olan hastalarda bazı kognitif değişiklikler gösterdiği ve bu durumun göz hareketleri ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (41-43). OKB olan hastalarda göz hareketleri ile ilgili yapılmış bir derlemede; OKB hastalarında göz hareketlerinin latansında bir uzama olduğunu, OKB'nin disfonksiyonel bazı alanları ile motor kontrol alanları arasında güçlü bağlantılar olduğu öne sürülmüştür (44).

Günümüzde OKB olan hastalarda nörojenerasyonu işaret eden çeşitli çalışmalar yapılmakta olup özellikle MR spektroskopisi gibi nöroradyojik yöntemlerle yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Nöronal yapıyı değerlendirme N-Asetil Aspartat (NAA), glutamin, Kolin (choline (CHO)), kreatin-fosfokreatin gibi kimyasallar ile yapılan çalışmalarda; beyinde bu maddelerin oranlarında azalma olması, OKB hastalarında nöron ya da akson kaybı olarak yorumlanmış ve netice OKB patogenezinde nöronal bir disfonksiyon gelişmiş olabileceği gösterilmeye çalışılmıştır (45) Olası bir nörodejenerasyonu gösterebilmek adına OKT yöntemi ile retinal sinir ağını inceleyen tek çalışma; Eğilmez ve ark. yapmış olduğu çalışma olup; OKB olan hastalarda kontrol grubuna göre GHT ve IPT tabakasında anlamlı düzeyde incelmeye olduğu, koroid tabakada da anlamlı düzeyde kalınlaşma olduğunu tespit etmişler (46). Bu çalışmada, diğer çalışmaları da (20, 30, 40) destekleyerek OKT'nin hem nörodejeneratif süreci göstermede hem de inflamatuvar faktörlerin etyopatogenez üzerinde oynadığı role atıf yapmaktadır.

SONUÇ

Psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisini açıklamak için birçok genetik, biyolojik, nörogörüntüleme gibi çalışmalar olmakla birlikte, bu hastalıkların heterojenitesi uyumlu ve tutarlı sonuçlar elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle özellikle nörogörüntüleme yöntemleri ile nöronal yıkımın varlığını bulma ve etyopatogenezi açığa çıkarma çalışmaları artmaktadır. Kronik psikozlarda olduğu gibi duygudurum bozukluklarında da beyinde gri maddede azalma, ya da ventriküler genişlemeler ile ilgili bulguların artması, hastalığın etyolojisinde genetik faktörlerin, nörotransmitter fonksiyonlarının ve hücre içi sinyal ileti sistemlerinin rolünün etkili olabileceğini düşündürmüştür (46).Yapılan çalışmaların geneline baktığımızda; Psikiyatrideki bazı hastalıklarda; Ganglion hücre kompleksinin alt parametreleri (RSLT, GHT, IPT) ve Koroid kalınlık, hastalığın progresyonu izlemede önemli parametreler olabilir. Özellikle dejeneratif süreci izlemede, GHT ve IPT tabakaları daha önce etkilenmiş olması açısından RSLT'den daha duyarlı gibi görülmektedir. Bir şekilde nöronal dejenerasyon gelişen psikiyatrik hastalıklarda erken dönemde GHT ve IPT incelleme ile kendini gösterebileceğini, hastalığa direnç geliştikçe progresif bir şekilde bu bölgelerdeki incelenmenin giderek belirginleştiği, aksonal dejenerasyonu gösteren RSLT'nin de hastalıktan etkilendiği, muhtemelen nöronal yıkım arttıkça RSLT tabakasındaki dejenerasyonun ilerleyebileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuar süreç takibinde ise Koroid kalınlık ön plana çıkmaktadır. Sistemik inflamatuvar hastalıklarda Koroid tabakada oluşan değişiklikler gibi, bazı psikiyatrik hastalıkların (özellikle majör depresyon, anksiyete bozukluğu gibi) aktif döneminde de görülmektedir. Bu açıdan; inflamatuvar süreci belirlemede ve takip etmede önemli bir yapı gibi görünmektedir.

Bu hipotezlerin doğruluğunu teyit etmek için, psikiyatrik hastalıklarda uzunlamasına çalışmalara ve diğer dejeneratif parametrelerle korelasyonuna bakılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazışma adresi: Yard.Doç. Dr. Aysun Kalenderoğlu, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri A. D., Adıyaman ilhan_aysun@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:44-53.
2. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:16-23.
3. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:7785-7792.
4. Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res* 2012; 203:89-94.
5. Kemenyova P, Turcani P, Sutovsky S, Waczulikova I. Optical coherence tomography and its use in optical neuritis and multiple sclerosis. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115:723-729.
6. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, Ara JR, Honrubia F. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin* 2010; 40:129-135.
7. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett* 2010; 480:69-72.
8. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 2004; 44(24):2793-2797.
9. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-1181.
10. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:586-596.
11. Aydın A, Bilge AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glokom-Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007; 2(2):77-82.
12. Aydın A. Optik koherens tomografinin glokom tanı ve takibinde yeri. *J Glaucoma* 2011; 6(1):20-26.
13. Guyton AC, Hall JE. Eye. In: *Textbook of medical physiology*. Saunders WB, Philadelphia, 1996; pp. 632-633.
14. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103:1889-1898.
15. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:807-812.
16. Leigh RJ, Wolinsky JS. Keeping eye on MS. *Neurology* 2001; 57:751-752.
17. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye (Lond)* 1991; 5:181-185.
18. Tuncer I, Karahan E, Zengin MO. Subfoveal choroidal thickness in normal eyes measurement using optical coherence tomography. *Retina-J Ret Vit Dis* 2014; 22(2):137-139.
19. Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, Maqno E, Garavan H, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in schizophrenia and their relationship to disease state. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:305-316.
20. Celik M, Kalenderoğlu A, Karadağ AS, Egilmez OB, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiat* 2016; 32: 9-15.
21. Shenton ME, Wible CG, McCarley RW. A review of magnetic resonance imaging studies of brain abnormalities in schizophrenia. In: Krishnan K, Doraiswamy P (eds). *Brain Imaging in Clinical Psychiatry*. New York: Marcel Dekker Inc. 1997, pp. 297-380.
22. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Psychiatry* 2000; 157:16-23.
23. Ascaso FJ, Cabezon L, Quintanilla MA, Galve LG, Antón RL, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur J Psychiatry* 2010; 24:227-235.
24. Cabezon L, Ascaso F, Ramiro P, Quintanilla M, Gutierrez L, Lobo A, Cristobal J. Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:0.
25. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 54:7785-7792.
26. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(8):894-900
27. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord* 2009; 11(8):807-814.
28. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, Mallinger AG, Soares JC. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(10):717-722.
29. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arc Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254 (2):365-371.

30. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder?. *Compr Psychiat* 2016; 67:66-72.
31. Maes M, Meltzer HY. In: *Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress*, Bloom & Kupfer, eds.; Raven Press: NewYork, 1995, pp. 933-944.
32. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:287-291.
33. Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? *Curr Med Chem* 2011; 18(2):245-55.
34. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24:27-53.
35. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riede A, van Elst LT, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psy Clin N* 2015; 265(4):343-350.
36. Sweeney JA, Strojwas MH, Mann JJ, Thase ME. Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biol Psychiatry* 1998; 43(8):584-594.
37. Jivraj J, Jivraj I, Tennant M, Rudnisky C. Prevalence and impact of depressive symptoms in patients with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2013; 48 (4):269-273.
38. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:263-273.
39. Yildiz M, Alim S, Batmaz S, Demir S, Songur E, Ortak H, Demirci K. Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res* 2016; 25:160-166.
40. Kalenderoglu A, Celik M, Sevgi-Karadag A, Egilmez OB. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord* 2016; 204:159-165.
41. Berggren N, Richards A, Taylor J, Derakshan N. Affective attention under cognitive load: reduced emotional biases but emergent anxiety-related costs to inhibitory control. *Front Hum Neurosci* 2013; 7:188.
42. Robinson OJ, Krimsky M, Grillon C. The impact of induced anxiety on response inhibition. *Front Hum Neurosci* 2013; 7:69.
43. Kloft L, Reuter B, Riesel A, Kathmann N. Impaired volitional saccade control: first evidence for a new candidate endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263(3):215-222.
44. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Koc M, Ozler S, Tezcan E. Neurochemistry of the hippocampus in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:486-490.
45. Destefano N, Matthews P, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlations with disability. *Ann Neurol* 1995; 8:901-909.
46. Ayhan Y, Sen ZD. Neurobiology of bipolar affective disorder: Recent findings on cell and animal studies. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2013; 6(2):14-24.