



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Cemal KAYA
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT**

Ekim-2008

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Cemal KAYA
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca iyi bir eğitim almamı sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Yard. Doç. Dr. Osman VIRIT, Prof. Dr. Hamdi TUTKUN, Prof. Dr. Hasan HERKEN ve Doç. Dr. S. Salih ZOROĞLU başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Özellikle tez çalışmama katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Osman VIRIT'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım psikiyatri, çocuk ve ergen ruh sağlığı, nöroloji ve iç hastalıkları kliniklerindeki asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Cemal Kaya

Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji ve patofizyoloji	5
2.1.4.1. Stres-yatkınlık modeli	5
2.1.4.2. Genetik etkenler	6
2.1.4.3. Şizofreninin nöro-gelişimsel hipotezi	6
2.1.4.4. Şizofrenide önemli nörotransmitterler	8
2.1.4.4.1. Dopamin	8
2.1.4.4.2. Serotonin	10
2.1.4.4.3. Norepinefrin.....	10
2.1.4.4.4. Glutamat.....	10
2.1.4.4.5. GABA	11
2.1.4.5. Psikoanalitik kuram	11
2.1.4.6. Toplumsal etkenler	12
2.1.4.7. Prodromal psikotik belirtiler ve hastalık öncesi kişilik özellikleri	12
2.1.5. Şizofrenin tanısı	13
2.1.5.1. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanı ölçütleri	13
2.1.5.2. ICD-10'a göre şizofreni tanı ölçütleri	15
2.1.6. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni alt tipleri ve tanı ölçütleri	16

2.1.6.1. Paranoid tip	16
2.1.6.2. Dezorganize tip	16
2.1.6.3. Katatonik tip	16
2.1.6.4. Ayrışmamış tip.....	16
2.1.6.5. Tortu tip	16
2.1.7. Seyir	18
2.1.8. Tedavi	20
2.2. Antipsikotiklerin yan etkileri	21
2.2.1. Nörolojik yan etkileri	21
2.2.2. Endokrin yan etkileri	21
2.2.3. Kardiyovasküler yan etkileri.....	21
2.2.4. Hematolojik yan etkileri	21
2.2.5. Antikolinergik yan etkileri	21
2.2.6. Hepatik yan etkileri	21
2.2.7. Oküler yan etkileri.....	21
2.2.8. Metabolik yan etkileri.....	21
2.2.8.1. Antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri	22
2.2.8.2. Antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerine etkileri	25
2.2.8.3. Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri	26
2.3. Metabolik sendrom	26
2.3.1. Metabolik sendromun tanısı	27
2.3.2. Metabolik sendromun epidemiyolojisi.....	28
2.3.3. Metabolik sendromda risk faktörleri ve etiyoloji	29
2.3.4. Metabolik sendromun tedavisi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın tipi	31
3.2. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri.....	31
3.3. Araştırmanın evreni.....	31
3.4. Araştırmanın dahil etme ve dışlama ölçütleri.....	31
3.5. Araştırmanın yürütülmesi	32
3.6. Değişkenlerin ölçümü ve hesaplanması	32
3.7. Verilerin değerlendirilmesi	33

4. BULGULAR.....	34
4.1. Sosyodemografik ve klinik veriler	34
4.2. İlaçlar ile ilgili veriler	36
4.3. Metabolik sendrom sıklığı ve farklı ilaç grupları ile ilgili veriler	38
4.4. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların metabolik parametreleri	43
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER	77

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Dr. Mehmet Cemal Kaya

Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT

Ekim 2008, 88 Sayfa

Bu kesitsel çalışmada bölgemizdeki şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını saptamak ve metabolik sendrom sıklığı ile hastaların kullandıkları ilaçlar arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların açlık kan glikozu, HDL ve trigliserid değerleri ve o sıradaki arterial kan basınçları, bel çevresi, boy ve kiloları değerlendirildi. Çalışmamızda 87 şizofreni hastasında metabolik sendrom sıklığı, Yetişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel, ATP III) tanı ölçütlerine göre %29.9, ATP III A'ya göre %35.6 ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) tanı ölçütlerine göre ise %42.5 olarak tespit edilmiştir. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı önceden ülkemizde yapılan çalışmaların ikisine göre yüksek, birine göre daha düşük çıkmıştır. Diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalara göre ise metabolik sendrom sıklığı daha düşük bulunmuştur. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastalar arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Biperiden kullanan hastalarda metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak kullanmayanlara göre daha düşük tespit edilmiştir. Hasta sayılarının daha fazla olduğu daha sistemli çalışmaların yapılması ülkemizdeki şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom sıklığını daha sağlıklı olarak ortaya koyacaktır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Metabolik sendrom, Antipsikotikler

ABSTRACT**THE PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH
SCHIZOPHRENIA**

Dr. Mehmet Cemal Kaya

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Osman VIRIT

October 2008, 88 pages

In this cross-sectional study we aimed to determine the metabolic syndrome prevalence in schizophrenic patients in our region and to evaluate the relationship between metabolic syndrome and medication of the patients. High density lipoprotein (HDL), fasting glucose, triglyceride levels, blood pressure and waist circumference at the level of the umbilicus of the patients included to study were measured. In our study with 87 schizophrenia patient, according to Adult Treatment Panel III (ATP III), ATP III A and International Diabetes Federation (IDF) criterias; metabolic syndrome prevalence were %29.9, %35.6 and %42.5 respectively. Our results were lower than one study and higher than two studies in our country about metabolic syndrome prevalence in schizophrenia patients. We determined a lower metabolic syndrome prevalence comparing with other studies which were performed in other countries. There was no difference metabolic syndrome prevalence between monotherapy and combined antipsychotic medications. The metabolic syndrome prevalence were significantly lower in biperiden users than the patients didn't use biperiden. More systematic studies with more patients must be performed to determine metabolic syndrome prevalence in schizophrenia patients in our country.

Keywords: Schizophrenia, Metabolic syndrome, Antipsychotics

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Bileşik Devletleri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ATP III	: Yetişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel III)
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DM	: Diyabetes Mellitus
DSM-III	: Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı III. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition)
DSM-IV	: Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı 4. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)
DSM-IV-TR	: Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı 4. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HVA	: Homovalinik Asit
ICD-10	: Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision)
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
İL-8	: İnterlökin-8
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
SPSS	: Sosyal Bilimler İstatistik Programı (Statistical Package for the Social Sciences)
TEKHARF	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TG	: Trigliserid
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
vb	: ve benzeri
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olumlu ve olumsuz prognoz göstergeleri.....	19
Tablo 2. İkinci kuşak antipsikotikler ve metabolik bozukluklar	22
Tablo 3. Obezitenin etiyolojisiyle ilişkili etkenler	24
Tablo 4. ATP III ve ATP III A metabolik sendrom tanı ölçütleri	28
Tablo 5. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom tanı ölçütleri.....	28
Tablo 6. Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım	30
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	35
Tablo 8. Kullanılan ilaçların ortalama dozları	36
Tablo 9. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok fayda gördüğü belirtilen ilaçlar.....	37
Tablo 10. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok yakınılan ilaçlar	37
Tablo 11. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok yakınılan yan etki	37
Tablo 12. ATP III, ATP III A ve IDF tanımlamalarına göre metabolik sendrom sıklıkları	38
Tablo 13. Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklıkları	39
Tablo 14. Hastaların kullandıkları ilaçlara göre gruplandırılması	39
Tablo 15. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	40
Tablo 16. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III A ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	41
Tablo 17. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	41
Tablo 18. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların kullandıkları ilaçların klorpromazine eşdeğer dozlarının ortalamaları	42
Tablo 19. Metabolik sendrom tanısı alma ve biperiden kullanımı durumuna göre hastaların karşılaştırılması	42

Tablo 20. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastaların ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı.....	43
Tablo 21. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “BKİ” ortalamaları	44
Tablo 22. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “bel çevresi” ortalamaları.....	44
Tablo 23. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “sistolik kan basıncı” ortalamaları	44
Tablo 24. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “diyastolik kan basıncı” ortalamaları	45
Tablo 25. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “AKŞ” ortalamaları.....	45
Tablo 26. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “total kolesterol” ortalamaları....	45
Tablo 27. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “HDL” ortalamaları.....	46
Tablo 28. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “LDL” ortalamaları	46
Tablo 29. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “TG” ortalamaları.....	46
Tablo 30. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom merkezi şişmanlık (santral obezite)'ta artış, lipid profillerinde damar sertliğine yol açan (aterosklerotik) bozulma, kan basıncında artış ve açlık kan şekeri yüksekliği gibi bazı metabolik parametrelerin bozulduğu bir sendromdur (1,2). 'Sendrom X', 'Dismetabolik Sendrom', 'İnsülin Direnci Sendromu' isimleri de verilen metabolik sendrom önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Psikiyatrik hastalıklar ve metabolik sendrom arası ilişki, psikiyatristler açısından halk sağlığı sorunu olarak önem kazanmaktadır (3). Şizofreni hastalarında metabolik sendrom için risk etmeni olabilecek durumlar; fiziksel hareket azlığı, dengesiz beslenme, antipsikotik ilaç kullanımı, yüksek sigara kullanım oranı, obezite sıklığı ve fiziksel sağlığı koruma, sürdürme ve bu konudaki yardım arayışında yetersizlikler olarak sayılabilir (1).

Psikiyatri hastalarında obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar daha yüksek oranlarda görülmektedir (2). Ciddi bir psikiyatrik hastalık olan şizofrenide kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan obezite ve diyabet yüksek yaygınlıkta görülmektedir. Bu da kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm (mortalite) oranlarını artırır (4). Metabolik sendromun veya bileşenlerinin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar tüm ölüm nedenleri arasında giderek ön sıralara doğru ilerlemektedir (5).

Atipik antipsikotiklerin şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde birçok avantajı nedeniyle yaygın kullanımının yanı sıra ciddi metabolik yan etkileri bulunmaktadır. Bazı atipik antipsikotiklerin kullanımı hem diyabet hem de metabolik sendrom riskini artırır; bu ilaçların metabolik etkileri kendini kilo alımı, glikoz metabolizmasında bozulma ve dislipidemi şeklinde belli eder (6).

Son yıllarda özellikle şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını araştıran çalışmalara ağırlık verilmektedir. Bu çalışmalarda metabolik sendrom

ve ilişkili metabolik bozukluklar normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Şizofreni tanısı almış hastalarda metabolik sendrom yaygınlığını araştıran birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda metabolik sendrom yaygınlığı yaklaşık %40 civarında bulunmaktadır (7-10). Literatürde bazı atipik antipsikotiklerle tedavi esnasında yeni teşhis edilen diyabet vakalarının ortaya çıktığını ifade eden bilgilere rastlanmaktadır. Bununla birlikte, şizofreni ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin atipik antipsikotik kullanımı ile bağlantılı mı, yoksa bu popülasyondaki metabolik sendrom riski ilaç kullanımından bağımsız mı olduğu sorusu halen tam olarak cevaplanmış değildir (11).

Son yıllarda dünyada bu konuda yapılan çalışmalarda artış dikkati çekmekle birlikte Türkiye’de yapılmış çalışma sayısı sınırlı sayıdadır.

Bu kesitsel çalışma ile bölgemizdeki şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını saptamak ve metabolik sendrom sıklığı ile hastaların kullandıkları ilaçlar arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Tanım

Şizofreni kişinin düşünce, algılama ve davranışlarını önemli derecede etkileyerek iş, sosyal ve özel yaşamında çeşitli düzeylerde sorunlara neden olan süreğen ve ağır bir ruhsal bozukluktur (12,13). Şizofreni tek bir hastalık olarak kabul edilse de olasılıkla heterojen etiyojili bir grup bozukluğu içerir ve hastaların klinik görünüm, tedaviye yanıtları ve seyri farklıdır (14). Hastalığın temel belirtileri; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır (15).

2.1.2. Tarihçe

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler milattan önce 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Milattan sonra birinci ve ikinci yüzyıllarda, Eski Yunanda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (14,16).

'Dementia Praecox' kavramını ilk kullanan, Belçikalı psikiyatrist Morel'dir.

1896'da Emil Kraepelin bu önceden tanımlanan hebefreni ve katatoni tablolarına paranoid ve basit tipleri de eklemiş, bunların büyük olasılıkla metabolik kökenli bir hastalığın farklı görünüşleri olduğunu ileri sürerek hepsini dementia praecox başlığı altında toplamıştır (14,16).

Kraepelin'in önemli katkıları da, günümüzün şizofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlamış olması ve normal işlevselliğin olduğu ancak alevlenmeler gösteren hastalığı manik depresif psikoz olarak tanımlayıp bu hastaların ayrımını da yapmasıdır (14,16).

1911 yılında ise Eugen Bleuler 'şizofreni' terimini ilk kullanan kişidir. Bleuler'e göre şizofrenide temel problem çağrışımların bozulmasıdır; sanrı ve

varsanılar bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir. Bunlara '4 A Belirtisi' adını vermiştir. Bunlar:

- 1-Assosiasasyon bozukluğu (düşünce akışı bozuklukları)
- 2-Affekt Bozukluğu (duygulanım bozuklukları)
- 3-Autizm (otizm)
- 4-Ambivalans'dır (14).

Bleuler, şizofreni kavramı içinde, assosiyasyon bozukluğuna özel bir yer vermiş, bunun patognomik bir belirti olduğunu, tüm hastalarda ve hastalığın her döneminde bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu yaklaşım, uzun süre şizofreni konusundaki araştırma pratiğine ve klinik uygulamaya yön vermiş ve günümüze kadar uzanan bir tartışmanın çıkış noktası olmuştur.

1930'larda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar; tartışan, yorum yapan, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır (17). 1960'ların sonlarında, Schneider'in 'birinci sıra belirtileri' Avrupa'da yaygın bir kullanım bulurken, Amerikalılar Bleuler'in şizofreni tanımına göre tanı koyuyorlardı. Ancak, bir taraftan Bleuler'in çağrışım çözüklüğü konusundaki savlarının yapılan çalışmalarla doğrulanmaması, öte yandan Amerikan psikiyatrisinde betimleyici düzeyle sınırlı bir tanı sınıflamasının benimsenmeye başlaması, Schneider'in sanrı ve varsanılardan oluşan ölçütlerinin Amerikalılar tarafından da ön plana çıkarılmasına yol açtı.

1980'li yıllarla birlikte iki önemli gelişme oldu. Bunlardan ilki Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı III. Baskı (DSM-III)'sında yayınlanması ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin şizofreni tanısı konusunda, Andreasen'in makalelerinde anlatım bulan yeni yaklaşımı benimsemesiydi.

Sonuç olarak, DSM-III ile tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri döndüler. 1994 yılında yayımlanan Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı 4. Baskı (DSM-IV)'sında tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirdi (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni dünyanın her ve yerinde her toplumda görülür. Dünyadaki tüm insanların yaklaşık %1'ini etkiler. Sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (18-21).

Şizofreni doğası gereği kronik bir hastalık olduğu için insidans hızları yaygınlık hızlarından çok daha düşüktür ve yaklaşık yılda 10.000'de 1 olarak öngörülmektedir (22).

Şizofreni yaygınlığı sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde %0.5, düşük olanlarda %2.5 olarak bildirilirken, bu oranın evlilerde %1, dul olanlarda %0.7, bekarlarda ise %2.9 dolayında olduğu bildirilmektedir (23).

Şizofreni, kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülmekle birlikte, hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde kadınlara oranla daha erkendir. Genel olarak başlangıç yaşı erkeklerde 15-25 yaşları arası iken, kadınlarda 25-35 yaşları arasındadır. Hastalığın 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir (14,24).

Ülkemizde şizofreni epidemiyolojisi ile ilgili yeterli miktarda çalışma yoktur. Bununla birlikte Sivas ilinde yapılan bir çalışmada yaşam boyu yaygınlığının %0.5 oranında olduğu ve şizofreni insidansının ülkemiz dışındaki sonuçlar ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (25).

2.1.4. Etiyoloji ve patofizyoloji

2.1.4.1. Stres-Yatkınlık Modeli

Şizofreninin etiyojisinden söz edilecek olduğunda artık daha çok stres-diatez (yatkınlık) modeli üzerinde durulmaktadır. Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşiminin anlatımı olarak tanımlanan stres yatkınlık modeli, özel bir yatkınlığı bulunan kişide stresli bir durumla karşılaşıldığında şizofreni belirtilerinin geliştiği ileri sürülmüştür. Stres-yatkınlık modeliyle ilgili açıklamaların çoğunda, yatkınlık veya stresin biyolojik, çevresel veya her ikisi birden olabileceği belirtilmiştir (26).

2.1.4.2. Genetik etkenler

Şizofreni çok faktörlü ve çok boyutlu bir beyin bozukluğudur. Bir sendrom olarak değerlendirilmesi gereken şizofrenide genetik bir predispozisyon olduğu düşünülmektedir. Genetik temelin varlığı aile, ikiz evlat edinilmiş çocuklarda

yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hastalığa yatkınlık, şizofren bir bireyi olan ailelerde normal popülasyondan daha yüksek oranda görülmektedir (27).

Şizofrenlerin birinci derece akrabalarında hastalanma riski %10, ikinci derece akrabalarında ise %5'tir (27). Ebeveynlerden sadece birinde şizofreni olduğu durumlarda, çocuklarda şizofreni görülmesi riski %12.5-13.8 iken her iki ebeveynin de şizofreni olması ile bu riskin %35-46'ya yükseldiği rapor edilmiştir. Şayet ebeveynlerde hastalık mevcut değil ancak kardeşlerden biri şizofreni ise diğer kardeşlerde hastalanma riskinin %6.7-8.2 olduğu bildirilmiştir (28).

Genetik geçişin türü belirlenmemiş olmasına rağmen multigenetik, multifaktöriyel bir geçiş olduğu düşünülmektedir (17). Genetik geçişte, orta derecede etkili bir kaç gen veya düşük derecede etkili birçok gen sorumlu olabilir. Şizofreni etiolojisinde, majör etki gösteren genlerin varlığı henüz saptanmamıştır. Mendelian benzeri bir geçişin gözlemlendiği istisnalar dışında karmaşık ailesel geçiş şekli gözlemlenmektedir. Yapılan çalışmalarda 5'inci, 11'inci ve 18'inci kromozomların uzun kolları; 19'uncu kromozomun kısa kolu ve X kromozomu üzerindeki belirteçlerle şizofreni arasında bir ilinti olduğu bildirilmiştir (22).

2.1.4.3. Şizofreninin nöro-gelişimsel hipotezi

Şizofreni dokusunda gliozis olmadığı için beyin inflamasyonunun şizofreni patofizyolojisine önemli bir katkısı olması olasılığı oldukça azdır. Bu nedenle, enfeksiyonlar, iskemi, nörodejenerasyon veya otoimmün olaylar gibi doku inflamasyonu ile ilişkili süreçler hastalık patofizyolojisinde yer alan olası etkenler olarak düşünülmemektedir. Ayrıca, gliozis yokluğunda, şizofreni gelişimine olanak sağlayan veya ileride şizofreniye eğilim yaratan erken gelişimsel bir sürecin varlığını destekleyen bulgular çoğalmaktadır (29). Şizofreni hastalarının beyinlerinde belirlenen değişikliklerin çoğu özgül değildir ve diğer psikiyatrik durumlarda da görülmektedir. Hastalığın heterojenite göstermesi, hastalığın seyri, kronik ilaç kullanımının etkileri ve diğer nedenlere bağlı olarak tek başına hiçbir beyin lezyonu şizofreni tanısı için olmazsa olmaz değildir ya da şizofreni tanısını koyduramaz.

Şizofreninin nöro-gelişimsel hipotezi, hastalığın erişkin beyinde anormalliklere yol açan ve beyin gelişimini etkileyen prenatal ve perinatal erken

dönem beyin hasarları sonucu geliştiğini ileri sürer (16). Embriyogenez sırasında, kortikal nöronlar ventriküler bölgede doğar, kortikal alt tabakaya göç eder ve buradan kortikal tabakaya göç ederek korteksin altı tabakasını oluşturmadan önce beklerler. Kortekse bu nöron göçünün primatlarda ikinci trimesterin sonunda tamamlandığı düşünülmektedir. Bu nöronlar yüzeysel beyaz cevherin üst seviyelerinde bulunurlar, küçük bir kısmı da kortikal tabakalara dağılmıştır. Şizofreni hastalarının postmortem beyinlerinin prefrontal ve temporal kortekslerinde, bu nöronların çoğunluğuna derin beyaz cevherde, küçük bir kısmına da kortikal tabakada rastlanmıştır. Nöron alt popülasyonun dağılımındaki belirgin farklılık, nöronların kortekse göçündeki veya programlı hücre ölümündeki bir bozukluğu yansıttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Bu veriler, gebeliğin yaklaşık olarak ikinci trimesterinde oluşan nörogelişimsel bir bozuklukla uyumludur (30).

Çalışmalar şizofrenide birçok nöron devresinin etkilendiğini göstermektedir (29).

Beyin yapılarının çoğu normal insanda lateralizedir, hemisferlerden birinde diğerine göre alan veya hacim daha büyüktür. Şizofreni ile ilgili birçok çalışma, kontrollerde bulunan normal beyin asimetrisinin olmadığını ya da tersine döndüğünü göstermiştir. Normal asimetrideki bu bozulmaların gelişim sırasındaki anormallikleri yansıttığı düşünülmektedir (31).

Düşük doğum ağırlığı ve prenatal komplikasyon hikayesinin şizofreni hastalarında, kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek oranlarda olduğu rapor edilmiştir (22). Preeklamsi, perinatal beyin hasarı, Rh uyuşmazlığı, birinci trimesterde ciddi maternal beslenme bozukluğu ve ikinci trimesterde influenza enfeksiyonu geçirilmesi, şizofreni hastalarının hikayesinde bulunan en sık obstetrik komplikasyonlardır (14,16,17,28,32). Yenidoğan döneminde hipoaktivite ve hipotoni, süt çocuğu döneminde motor koordinasyon zayıflığının eşlik ettiği silik nörolojik belirtiler, çocukluk döneminde ise dikkat ve bilgi-işlem eksikliğinin şizofrenide risk faktörleri arasında olduğu bildirilmiştir (33,34).

Doğum mevsiminin de bir risk faktörü olabileceği, kış ayları ve erken bahar aylarında doğmanın şizofreni riskini artırdığı bildirilmiştir. Kış mevsiminde doğmanın, enfeksiyon hastalıklarına ve beslenme bozukluklarına yol

açabileceği ve hastalanma riskini arttırabileceği öne sürülmüştür. Hamileliğin ikinci trimesterinde influenza virüsü ile karşılaşmadan sonra da (sıklıkla kış aylarında görülür) şizofreni sıklığında artma olduğu bildirilmiştir (14).

Klinik ve epidemiyolojik veriler, şizofreninin olası etiyolojileri arasında enfeksiyöz etkenleri düşündürmektedir. Viral enfeksiyonlara önemli yer verilmekte, sitomegalovirus ve HSV ailesindeki DNA virüsleri şizofreni etkeni olarak öne çıkmaktadır (35). Bununla birlikte enfeksiyöz ajanlarla şizofreni arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır (36).

Sitokinler; hamilelikte çeşitli enfeksiyon ajanlarından etkilenme ile şizofreni arasındaki ilişki, bu ajanların ortak bir patolojik mekanizmayı paylaştığı olasılığını düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda interlökin-8 (İL-8) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) ile ilgili bazı veriler elde edilmekle beraber daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (37).

2.1.4.4. Şizofrenide önemli nörotransmitterler

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler üzerinde odaklanmaktadır. Araştırılan nörotransmitter sistemleri dopamin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA)'tir.

2.1.4.4.1. Dopamin

Dopamin varsayımı, en basit anlatımına göre, şizofreni aşırı dopaminerjik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıktığını ileri sürer (14). Bu varsayım şu gözlemlere dayanmaktadır: Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması (14,17) ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması dopamin varsayımını desteklemektedir (14,35).

Dopaminerjik nöroanatomi üç nöronal sistemden oluşmaktadır. Bunlar: mezolimbik-mezokortikal sistem, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem şeklindedir. Antipsikotik ilaçlar etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı prolaktin salınımındaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (35).

Şizofrenideki psikotik belirtilerin ve nöroleptik kullanımı ile oluşan etki ve yan etkilerin dopamin varsayımı ile açıklanması olanaklıdır. Ancak, söz konusu varsayımın açıklamakta yetersiz kaldığı durumlara vardır. Dopamin reseptör blokajının saatler içinde olduğu bilinmektedir. Buna karşın, antipsikotik etkinin ortaya çıkması günler ya da haftalar alabilmektedir. Bu gecikme, 'depolarizasyon inaktivasyonu' kavramıyla açıklanmaya çalışılmıştır (17,35). Nöroleptiklerin; pozitif belirtileri yatıştırırken negatif belirtileri aynı düzeyde etkilememesi, kimi zaman negatif belirtilerin şiddetlenmesine yol açması, dopamin varsayımının söz konusu çelişkiyi de açıklayacak şekilde yeniden kurgulanmasını zorunlu kılmaktadır. Bazı araştırmacılar, şizofrenide, prefrontal ve diğer kortikal alanlarda dopamin etkinliğinin azaldığını ve bu durumun negatif belirtilerden sorumlu olduğunu, buna karşın, subkortikal ve limbik bölgelerdeki etkinlik artışının pozitif belirtilere yol açtığını ileri sürmektedir (17).

D₂, D₃, D₄ reseptörlerinin duyarlılığındaki artış pozitif belirtilerden, D₁ ve D₅ reseptörlerinin duyarlılığındaki azalma negatif belirtilerden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmuştur (38).

Dopamin şizofreni fizyopatolojisinde önemli rolü dopamini metaboliti olan homovanilik asitin plazma yoğunluğunun ölçüldüğü çalışmalarla uyumludur. Kontrollü deneysel çalışmalar, plazma homovanilik asit yoğunluğunun santral sinir sistemindeki homovanilik asit yoğunluğunu yansıtabileceğini göstermiştir. Tedavi öncesi yüksek homovanilik asit yoğunluğu ve pozitif belirtilerin şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Plazma homovanilik asit düzeyi antipsikotik tedavi sonrası geçici bir artıştan sonra, düzenli olarak azalmaktadır (14).

2.1.4.4.2. Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT)

Kuvvetli serotonin ilişkili aktiviteye sahip serotonin-dopamin antagonisti ilaçlarla (örneğin; klozapin, risperidon, sertindol) ilgili gözlemlerden sonra serotonin şizofreni araştırmalarında dikkati üzerine toplamıştır (14).

Özellikle klozapin ile sağlanan başarı dikkat çekicidir (14,17,19). Çalışmalar, klozapinin serotoninerjik etkinliği baskıladığını ve 5-HT₂ reseptörlerini bloke ettiğini göstermektedir.

Klozapinin, klasik antipsikotiklere göre, D₂ reseptörlerine bağlanma oranı daha düşük, serotonin reseptörlerine bağlanma oranı ise daha yüksektir. Bu

durum, şizofrenide, serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşüncesine yol açmaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) HVA/5-HIAA (homovalinik asit/5-hidroksi indol asetik asit) oranı düşük yani dopamin serotonin dengesini serotonin lehine kaydığı hastaların klozapine daha iyi yanıt vermeleri, 5-HT₂ reseptörlerinin bloke edilmesi ile ilgili olduğu ve dolayısıyla serotoninin şizofrenin etiopatogenezinde önemli olduğu düşüncesini desteklemektedir (23). Ayrıca serotonin reseptör yoğunluğu frontal kortekste şizofreni hastalarında kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (39).

Psikotik belirtilerin yatıştırılmasında ve D₂ reseptörü antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesini önlemede 5-HT₂ reseptörünün antagonize edilmesinin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (22,40).

2.1.4.4.3. Norepinefrin

Şizofrenide BOS ve beyinde norepinefrinin arttığı bu yollarda dopaminerjik aktivitenin artığı ileri sürülmüştür. BOS norepinefrin düzeyinin özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (17,35). Ancak, norepinefrin düzeyindeki anormallik şizofreniye özgü olmayıp, duygudurum bozukluklarında da görülmektedir (35).

Kimi şizofreni hastalarında klozapinin etkili olması norepinefrin üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır (17).

2.1.4.4.4. Glutamat

Son yıllarda hipoglutamaterjik varsayımdan söz edilmektedir. Şizofreni bazı beyin bölgelerinde glutamaterjik nöronal iletim anormallileri olabileceği, N-metil-D-aspartatı (NMDA) reseptör düzeyinin düşmesi ve reseptör aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan azalmış glutamaterjik aktivite şizofreni oluşumunda etili olabileceği düşünülmektedir (40). Öne sürülen hipotezlerde glutamatın hipoaktivitesi, hiperaktivitesi ve glutamatın yol açtığı nörotoksitite üzerinde durulmaktadır. Glutamat antagonisti olan fensiklidinin (Bir glutamat reseptörü olan NMDA bloke ederek etki gösterir) akut alınması ile şizofreniye benzer bir sendrom ortaya çıkmasından dolayı şizofreni etiolojisinde glutamatında etkisi olduğu öne sürülmektedir (19,26,41).

2.1.4.4.5. GABA

Teorik olarak, inhibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açar. Şizofrenide, prefrontal ve singulat kortekste GABA'erjik nöron yitimi saptanmıştır (39). Bazı şizofreni hastalarında hipokampüste azalmış GABA'erjik nöronlar mevcut bilgileri destekler (22,40,41). Bir başka çalışmada, nöron yitimi saptanmamış, ancak prefrontal bölgede, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaza ait mRNA düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (35).

2.1.4.5. Psikoanalitik kuram

Bu kuramda şizofrenideki başlıca bozukluk bir ego organizasyon bozukluğudur. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan gelişim sırasındaki saplanmalardan kaynaklandığını ileri sürülmüştür. Bu da gerçekliğin yorumunu ve dürtülerin denetim altında tutulmasını etkiler (41). Libido normal gelişimde ilk çocukluk dönemlerinde çocuğun kendisinde, kendi benliğinde ve bedeninde tutulmaktadır. Buna birincil narsisizm denir. Çocuk büyüdükçe ve çevreyle ilişkileri arttıkça libido giderek çevredeki nesnelere yatırılır ve böylece gerçek nesne ilişkileri gelişir. Çevredeki nesnelere yatırılan ilgi, bağlılık ve sevgiye nesne libidosu adı verilir. Fakat her zaman için bir miktar birincil narsisizm durumu da kalır. Yani kişi kendisini de sever. Ancak bu, nesne ilişkilerinin gelişmesine engel değildir. Şizofrenide ise nesne libidosu geri bedene, benliğe çekilir ve böylece kişinin dış dünya ile ilişkileri azalır. Hasta ileri derecede narsisistik duruma girer. Sanki gene küçük bir çocuk gibi olur. Nesne-libidosunun, bir başka deyimle, dışarıdaki nesnelere yatırılmış ilgilerin ve yatırımın geri bedene çevrilmesi (ikincil narsisizm) durumu şizofreni hastalarının kendi bedenleri ile aşırı uğraşmalarında (hipokondriazis) ve otizm gibi belirtilerde görünür (17). Libidonun geri çekilmesi dış dünyayı anlamsızlaştırdığı için hasta olağan dışı birtakım inanışlar geliştirerek dış dünyaya yeniden bir anlam kazandırmaya uğraşır (42,43).

Genellikle psikanalistler de şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsisistik durumu kolayca gerileme eğiliminin olduğunu kabul ederler. Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük

incinmeler, bu gerileme eğilimini karşılarlar. Buna göre içe kapanma ve başka belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir (17).

2.1.4.6. Toplumsal etkenler

Risk faktörlerinden bir diğeri ise toplumsal etkenlerdir. Sanayileşmiş büyük kentlerin alt sosyoekonomik bölgelerinde şizofreni oranlarının yüksek olduğu bildirilmiş olup, sosyoekonomik koşullar ile morbidite arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (44).

Şizofreni, her türlü sosyoekonomik seviyede ve kültürde görülebilmekle beraber düşük sosyoekonomik kesimlerdeki enfeksiyon, doğum öncesi bakım ve yoksulluk gibi stresörler şizofreni insidansını ve yaygınlığını arttıran faktörler olabilmektedir. Başka bir görüşe göre ise, ciddi ruhsal bozukluklar nedeniyle bireylerin yetiyitimi ve işlevsellik kaybı zamanla alt sosyal sınıflara kaymasına yol açmaktadır (14,45,46).

Şizofreni tanısı konmuş kişilerle yapılan görüşmelerde, stres yaratan yaşam olaylarıyla karşılaşmalarının toplum ortalamasının üzerinde olduğu saptanmıştır. Stres yaratan yaşam olaylarıyla karşılaşma, şizofreniye yol açmaktan ziyade hastalığa yatkınlığı olan kişilerde predispozan faktör olarak ortaya çıkar (47).

Şizofrenisi olan kişilerde evlilik oranı toplum ortalamasının altındadır. Yalnız yaşamak şizofreniye yatkınlığı arttırmakta ya da bu kişiler hastalık nedeniyle evlenmekte zorluk çekmekte ve daha sık boşanmaktadır (35).

2.1.4.7. Prodromal psikotik belirtiler ve hastalık öncesi kişilik özellikleri

Prodromal terimi hastalığın kesin başlangıcı olarak nitelendirilmeyip belirli bir risk olarak tanımlanmalıdır. Bu belirtiler hafif psikotik deneyimler (referans fikirleri, büyüsel düşünce ve sanrılar gibi), alternatif olarak çok kısa süreliğine tamamen pozitif bulgu yaşantılarını içerebilmektedir. Özgün olmayan duygudurum, anksiyete ve bilişsel bulguları, sosyal içe çekilme ve işlevsellikte düşüş gibi bulguları da kapsamaktadır. Lencz ve ark. (48)'nin yaptıkları bir çalışmada prodromal evreden 1 yıl sonra %40'tan fazla olgunun klinik olarak psikotik olduğu görülmüştür.

Şizofrenide hastalık öncesi kişilik özellikleri incelendiğinde ise şizoid, şizotipal, paranoid ve borderline kişilik özelliklerinin daha belirgin olduğu, bunlardan şizoid kişilik özelliklerinin görülme olasılığının diğerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (49). Ancak şizofreni için açık bir premorbid kişilik bozukluğundan söz edilmez.

2.1.5. Şizofrenin tanısı

Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) ve Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleri günümüzde kullanılmaktadır. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar.

Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ölçütleridir. Bu ölçütlerden dahil edilme ölçütleri şizofreni için en özgül semptomlar iken dışlama ölçütleri ayırıcı tanının yapılmasına yardımcı olmaktadır.

2.1.5.1. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanı ölçütleri

A) Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma [Örneğin; çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans]
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler, duygusal küntlük, aloji ya da avolisyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranışları veya düşünceleri hakkında sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin bir birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa, A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

B) Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında, hastalık öncesi döneme göre belirgin bozulma olması (hastalık

çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik olması).

C) Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örneğin; acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D) Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da karışık ataklar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E) Madde kullanımı ve genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F) Yaygın gelişimsel bir bozuklukla olan ilişki: Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

Uzunlamasına gidişin sınıflandırılması (Aktif evre semptomlarının ilk başlangıcından en az bir yıl geçtikten sonra uygulanabilir):

- *Ataklarla giden, ataklar arasında rezidüel semptomlar gösteren,
- *Ataklarla giden, ataklar arasında rezidüel semptomlar göstermeyen,
- *Sürekli,
- *Geçirilmiş tek atak, kısmi remisyon,
- *Geçirilmiş tek atak, tam remisyon,
- *Diğer veya belirlenmemiş bir örüntü (50).

2.1.5.2. ICD-10'a göre şizofreni tanı ölçütleri

ICD-10'a göre şizofreni tanısı için 9 semptom önemlidir.

1. Düşünce yankılanması, sokulması, çekilmesi, yayınlanması.
2. Kontrol edilme, etkilenme ve edilgenlik (pasivite) sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen), sanrılı algılama.
3. Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgelerinden gelen sanrısız sesler.
4. Tümüyle olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren diğer sanrılar. Örneğin, dinsel ya da siyasal kimliğe ya da inanç üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyadan yabancılarla iletişime girebilme, vb).
5. Herhangi türden inatçı varsanılar. Bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen, gelip geçici ya da yarı sistemli sanrılarla ya da aşırı değer kazanmış fikirlerle birlikte olmalı ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.
6. Düşüncede akımında kopma ve başka düşünce sokulmaları; bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enکوherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.
7. Katatonik davranış (eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm mutizm ve stupor).
8. Negatif Belirtiler (örneğin, belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme, ya da uygunsuzluk, vb.). Bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açarlar. Bu belirtilerin depresyona ya da antipsikotik ilaç tedavisine bağlı olmadığını bilmesi gerekir.
9. Tüm davranışlarda değişme. Kişiliğin bazı yönleri ile ilişkili belirgin ve sürekli nitelik değişiklikleri; bunlar ilgi yitimi, amaçsızlık, tembellik, kendi kendisi ile uğraşma ve sosyal çekilme biçiminde ortaya çıkabilir (51).

ICD-10 tanı için 1'den 4'e kadar olanlardan en az birinin belirgin olduğu veya ikisinin daha az belirgin olduğu veya 5'ten 8'e kadar olan semptomlardan

en az ikisinin bir ay veya daha uzun süredir varlığını gerekli kılar. Bir aydan daha kısa süren için benzer durumlar şizofreni benzeri bozukluklar olarak isimlendirilir. Şizofreni tanısı koymak için altı aylık süre ikisinde de geçerlidir (17,50).

2.1.6. DSM-IV-TR'ye göre şizofreni alt tipleri ve tanı ölçütleri

2.1.6.1. Paranoid tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Bir ya da birden fazla sanrı ya da sıklıkla işitme varsanılarının olması

B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt

2.1.6.2. Dezorganize (hebefrenik) tip

A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

(1) Dezorganize konuşma

(2) Dezorganize davranış

(3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

2.1.6.3. Katatonik tip

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası klinik görünümüne hakimdir.

A) Katalepsi (balmumu esnekliğini de kapsamalı) ya da stupor ile karakterize motor hareketsizlik.

B) Amaçsız ve dış uyarıdan etkilenmeyen aşırı motor aktivite.

C) Aşırı negativizm (tüm girişimlere hareketsiz direnç ya da hareket ettirme girişimlerine rağmen katı postürü sürdürme) ya da mutizm.

D) Postür alma, bunun da kanıtı olarak istemli hareketlerde tuhafliklar (uygunsuz ve bizar postürlerin takınılması), sterotipik hareketler, belirgin mannerizm veya belirgin grismas

E) Ekolali veya ekopraksi

2.1.6.4. Ayrışmamış (farklılaşmamış) tip

DSM-IV-TR'deki A ölçütleri karşılanmıştır ancak paranoid, dezorganize, katatonik tip tanı ölçütleri tam olarak karşılanmaz.

2.1.6.5. Tortu (rezidüel) tip

Aşağıdaki ölçütler karşılanmıştır.

A) Belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B) Negatif semptomların ya da A ölçütündeki iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır.

ICD-10'da şizofreni 10 alt grupta incelenmiştir. DSM-IV-TR'den farklı olarak post-şizofrenik depresyon ve basit şizofreni yer almıştır. Ancak bu gruplara uymayanlar için başka ve belirlenmemiş tanı grupları bulunmaktadır (23).

Şizofreninin heterojen bir grup olduğu konusunda fikir birliği bulunmasına rağmen, homojen alt gurupların tanımlanmasında ortak bir yaklaşım mevcut değildir.

Crow, şizofreni hastalarını pozitif ve negatif belirtilerine göre Tip I ve Tip II sendrom olarak iki şekilde sınıflandırmıştır.

Tip I sendrom akut başlangıç, sanrı, varsanı ve diğer pozitif semptomların bulunduğu klinik, tipik antipsikotiklere iyi yanıt alınması, entelektüel yıkımın az veya hiç olmaması, beyin görüntülemesinde yapısal anormalliklerin bulunmaması, geri dönüşümsüz istemsiz hareketlerin bulunmaması özelliklerine sahip olup öne sürülen patofizyoloji, D₂ reseptör yoğunluğu veya duyarlılığında artmanın bulunmasıdır.

Tip II sendrom, künt duygulanım, konuşma fakirliği, istenç azlığı ve diğer negatif belirtilerden oluşan klinik, kronik ve yavaş ilerleyen bir seyir, tipik antipsikotiklere olumsuz yanıt, entelektüel yıkım, geri dönüşümsüz istemsiz hareketler, yapısal beyin anormallikleri özelliklerine sahip olup, öne sürülen patofizyoloji, temporal ve frontal kortekste hücre kaybıdır (52,53).

Şizofrenide negatif ve pozitif belirtileri temel alarak değerlendiren diğer bir kişi ise Andreasen'dır. Andreasen klinik belirtilerin psikopatoloji ile açıklanabilmesi ve psikopatoloji ve nörobiyolojinin birleştirilmesi öğelerinden yola çıkmıştır. Pozitif belirtili şizofreni, negatif belirtili şizofreni ve karma belirtili şizofreni modellerini geliştirmiştir. Pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve negatif-pozitif ayrımının garip davranış temelinde birleştiğini ileri sürmüştür (54).

2.1.7. Seyir

Prodromal belirtiler varlığında açık psikotik belirtilerin açığa çıkması bir ya da birkaç yıl sürebilir (14). Hastalığın gidişi genelde alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir (2). İlk hecme sonrasında hasta giderek iyileşir ve sonra uzun zaman içerisinde işlevsellik göreceli olarak normalleşebilir. Bununla birlikte hastalar genellikle relapsla karşılaşır ve tanıdan sonraki ilk 5 yıl boyunca izlenen hastalık örüntüsü genellikle hastanın gidişini gösterir. Psikozun her bir relapsını hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkım izler. Her bir relapstan sonraki normal işlevselliğe dönüşteki bu yetersizlik şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasındaki asıl farklılıktır. Şizofreni hastaları yaşam boyu strese yatkındır. Pozitif belirtiler zamanla hafifleme eğilimindedir, fakat sosyal yetersizliğe yol açan negatif defisit belirtilerin şiddeti artabilir. Şizofreni hastalarının yaklaşık üçte biri sınırdan veya bütünleşmiş bir sosyal yaşama sahip olsa da, birçoğu amaçsız, inaktif, sıklıkla hastaneye yatışların olduğu, şehirlerde, evsizlik ve fakirlikle karakterize bir yaşama sahiptirler (14). Birden fazla atağı olan olgularda ilaç kesilmesinden sonra 1-2 yıl içinde %76 olgu da hastalık yinelemektedir. Sürekli ilaç alanlarda aralıklı ilaç alanlara göre relaps hızı yarı yarıya azalmaktadır. Antipsikotik ilaçların kesilmesi ilk 5 yıldaki relaps hızını 5 kat artırmaktadır (2).

Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır (55). Şizofrenin seyri kişisel farklılıklar gösterdiğinden, prognozu öngörmede olumlu ve olumsuz gidiş göstergelerini göz önünde bulundurmak gerekecektir (51). Tablo 1'de olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri sunulmuştur.

Tablo 1. Olumlu ve olumsuz gidiş göstergeleri (51).

Olumlu gidiş göstergeleri	Olumsuz gidiş göstergeleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hastalık öncesi kişiliğin sağlıklı olması: Çevreye uyum sağlayabilme, sağlıklı kişiler arası ilişki kurabilme, sağlıklı ve dengeli duygusal ve cinsel yaşamın olması. 2. Hastalık öncesi işlevselliğin sağlıklı olması. Sağlıklı bir ev ve aile yaşamının, sağlıklı okul ya da iş yaşamının olması 3. Zeka düzeyinin normal olması. 4. Orta ve yüksek sosyoekonomik düzeyde olması. 5. Kadın olması (56). 6. Evli olması (57). 7. Prenatal komplikasyonların olmaması. 8. Ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması. 9. Hastalığın yirmili yaşlar ve sonrasında başlaması. 10. Hastalığın akut biçimde başlaması (58). 11. Hastalığın bir stresle bağlantılı olarak ortaya çıkması. 12. Hastalık başlangıcında konfüzyon ve atipik belirtilerin varlığı. 13. Dezorganizasyon ve negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması (tartışmalıdır)(59). 14. Depresif belirtilerin varlığı. 15. Hastalık alt tipinin katatonik, paranoid olması. 16. Yapısal beyin anomalisi, patolojisi bulunmaması (38). 17. Nörokognisyonun iyi olması (57). 18. Hastalık belirtilerinin "ego distonik" olması. 19. Hastanın tedavi uyumunun iyi olması. 20. Tedaviye erken başlanması: Katatonik tabloları, intihar, bağımlılık gibi durumlar yönünden olumsuz sonuçları önleyebilir. 21. Hastaneye yatış sayısı ve süresinin az olması. 22. Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumlu tutumu. 23. Ailede sağlıklı duygu dışı vurumunun varlığı. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hastalık öncesi kişiliğin sağlıksız olması: Çevreye uyum sağlayamaması, sağlıklı kişiler arası ilişki kuramaması, sağlıksız ve dengesiz duygusal ve cinsel yaşamın olması ve şizotipal, şizoid kişilik yapısı özelliklerinin olması. 2. Hastalık öncesi işlevselliğin sağlıksız olması: Ev, okul, aile ya da iş yaşamının sağlıksız olması, sosyal işlevselliğin iyi olmaması (56). 3. Zeka düzeyinin düşük olması (56). 4. Düşük sosyoekonomik düzeyde olması. 5. Erkek olması (56). 6. Hiç evlenmemiş olması. 7. Prenatal komplikasyon varlığı (57). 8. Ailede şizofreni öyküsünün bulunması (56). 9. Hastalığın erken yaşta (20 yaş öncesi) başlaması (57). 10. Hastalığın sinsi ve belirgin olmayan biçimde başlaması (60). 11. Hastalığın bir stresle bağlantılı olmadan ortaya çıkması. 12. Hastalık başlangıcında konfüzyon gibi belirtilerin olmaması. 13. Negatif ve bilişsel bozukluk belirtilerinin varlığı ve yoğunluğu (tartışmalıdır) (61). 14. Dezorganizasyon olması (56). 15. Hastalık alt tipinin basit ya da hebefrenik olması (58). 16. Obsesif kompulsif belirtilerin varlığı. 17. Hastalık öncesinde ya da hastalıkla birlikte alkol kullanımı olması. 18. Yapısal beyin anomalisi: Ventriküler genişleme ya da atrofi, gibi yapısal anormalliklerin izlenmesi. 19. Nörokognisyonun normal olmaması (57). 20. Hastalık belirtilerinin "ego sintonik" olması: hastanın yaşadığı sanrı ve varsanı gibi belirtilerden rahatsız olmaması ve bunları kabullenmesi. 21. Hastanın tedavi uyumunun iyi olmaması. 22. Tedaviye geç başlanması: Katatonik, intihar, komorbid bağımlılık gibi durumlar yönünden olumsuz sonuçlara neden olabilirse de, defisitler gidişe çok fazla etkili değildir (tartışmalıdır). 23. Sosyal izolasyon: Hastanın sosyal yönden izole bir yaşam sürmesi. 24. Hastaneye yatış sayısı ve süresinin çok olması, Giderek önemini kaybettiği çalışmalarla gösterilmektedir. 25. Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumsuz tutumu. 26. Ailede sağlıksız duygu dışı vurumunun varlığı.

2.1.8. Tedavi

Şizofreni tedavisinde antipsikoptik ilaçlar tedavinin temelini oluşturmakla birlikte araştırmalar psikoterapiyi de kapsayan psikososyal girişimlerin klinik iyileşmeye katkı sağladığını bulmuştur (14).

Klasik (tipik) antipsikotikler arasında klorpromazin, tiyoridazin, trifluoperazin, flufenazin, perfenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, haloperidol ve pimozid, atipik antipsikotikler arasında klozapin, amisülpirid, risperidon, ketiyapin, olanzapin, ziprasidon, sertindol ve aripiprazol yer almaktadır (62).

Bazı kaynaklar aripiprazol ve amisülpiridi üçüncü nesil antipsikotikler (parşiel dopamin agonisti) olarak adlandırmaktadır (63).

Klozapinin kullanıma girmesine kadar, ekstrapiramidal yan etkisi görülmeyen bir ilacın klinik etkisinin de olmadığı ve nörolojik yan etkilerle antipsikotik etkinliğin bağlantılı olduğu düşünölmekteydi. Klozapin tedavisiyle nörolojik yan etkiler gelişmeden antipsikotik etkinliğin ortaya çıkması üzerine, yeni antipsikotikler atipik olarak nitelendirilmeye başlandı (64).

Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri dopamin D₂ reseptör antagonizması özelliklerine bağılı olarak ortaya çıkar. Bu etki dopaminerjik yollar üzerinde seçicilik göstermez. Mezo limbik dopaminerjik yoldaki D₂ reseptör antagonizması pozitif belirtileri azaltır, çünkü bu belirtilerin ortaya çıkmasından mezo limbik yoldaki dopamin etkinliğinin artışı sorumlu tutulmaktadır. Ancak mezo kortikal, tüberoinfundibular ve nigrostriatal dopaminerjik yollarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler, mezo kortikal yolda dopamin aktivitesindeki azalmaya bağılı olarak ortaya çıktığı düşünölen negatif belirtiler üzerinde etkisiz kalmaktadır (62,64-67). Antipsikotik etkinin %65-70 striatal D₂ reseptör blokajı ile ilişkili olduğunu, %80'nin üzerindeki D₂ reseptör blokajının ise EPS yan etki riskini arttırdığı saptanmıştır (63,68).

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D₂ reseptör antagonizması yaparken, diğer dopamin reseptörlerine, serotonin reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler. Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de

antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (64,67,69,70).

2.2. Antipsikotiklerin yan etkileri

2.2.1. Nörolojik yan etkileri

a) Hareket bozuklukları ve ekstrapiramidal semptomlar: Distoni, akatizi, parkinsonizm, geç diskinezi, tremor.

b) Epilepsi: Düşük potensli antipsikotikler ve yeni kuşak ilaçlardan klozapinle ilişkilidir.

2.2.2. Endokrin yan etkileri

Hiperprolaktinemi ve bunla ilişkili kadında amenore ve galaktore, erkekte libido azalması ve empotans olarak kendini gösterir.

2.2.3. Kardiyovasküler yan etkileri

a) QTc uzaması: Tiyoridazin, ziprasidon ve pimozid.

b) Ortostatik hipotansiyon: klorpromazin, klozapin, ketiyapin, tiyoridazin.

2.2.4. Hematolojik yan etkileri

Agranülositoz; klozapinle bildirilmiştir.

2.2.5. Antikolinergik yan etkileri

Konstipasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu ve sedasyon.

2.2.6. Hepatik yan etkileri

Tıkanma sarılığı klorpromazinle bildirilmiştir.

2.2.7. Oküler yan etkileri

a) Retina pigmentasyonu: Tiyoridazin ile bildirilmiştir.

b) Katarakt: Ketiyapinle köpeklerde bildirilmiştir.

2.2.8. Metabolik yan etkileri

Antipsikotik tedavisi sırasında kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi metabolik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Atipik antipsikotik tedavisinde kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi klasik antipsikotik tedavisinden daha sık gözlenir (71-73). Söz konusu yan etkiler metabolik sendrom olarak adlandırılan klinik tabloda yer alan önemli belirtiler arasındadır (74). İkinci kuşak antipsikotiklerin metabolik etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İkinci kuşak antipsikotikler ve metabolik bozukluklar (75)

İlaç	Kilo artışı	Diyabet riski	Lipid profili
Klozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	Farklı sonuçlar	Farklı sonuçlar
Ketiypin	++	Farklı sonuçlar	Farklı sonuçlar
Aripirazol*	+/-	-	-
Ziprasidon*	+/-	-	-

+, artırır; -, etkisi yoktur; *, yeni ilaçlar oldukları için uzun dönemli bilgi kısıtlıdır.

2.2.8.1. Antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri

Kilo alımı yalnız atipik antipsikotiklerle değil, klasik antipsikotik tedavisi sırasında da görülür. Ancak atipik antipsikotiklerle kilo alımı daha sıktır ve tüm ilaçlar aynı düzeyde kilo artışına yol açmazlar (76,74). Kilo alımı klozapin ve olanzapinle çok yüksek; ketiypin, zotepin, klorpromazin ve tioridazinle yüksek; risperidon ve sertindolle orta; ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindonle düşük düzeylerde bulunmuştur (77).

Antipsikotikler çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo alımı, leptin ve ghrelin gibi maddelerin ve serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir (2,6,13,78,79).

Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur, beden yağ dokusu miktarı hakkında bilgi sağlar, hücre içi lipid yoğunluğunu etkiler (2). Leptin vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptid Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur. Şizofrenide uzun dönem antipsikotik kullanımında, leptin direnci gelişimi ve kilo artışı arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ancak leptinin etiyolojik bir nedenden ziyade düzenleyici bir etki gösterdiği düşünülmektedir (78). En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (74,76,80-82).

Ghrelinin yeme davranışının kontrolünde önemli rol oynayan, iştahı uyaran bir peptid olduğu yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Ghrelin birincil olarak mideden salgılanır, leptin ve beden yağ hacmi ile arasında negatif bir ilişki söz

konusudur. Antipsikotiklerin leptin ve ghrelin üzerine etkileri ile kilo alımı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar vardır (81).

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Ayrıca leptin salgılanmasının düzenlenmesinde de rol oynadığı yönünde veriler vardır. Özellikle 5-HT_{2C} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hayvan deneylerinde, 5-HT_{2C} uyarılmasıyla sıçanlarda beslenmenin azaldığı ve antagonist maddelerle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT_{2C} polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (81-83).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H₁ reseptörü üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır. Antipsikotiklerde H₁ reseptör afinitesi ve kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. En güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapinin, klasik antipsikotiklerden tiyridazin ve klorpromazinin en fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi bu bilgiyi desteklemektedir (74,76,78).

Klinik araştırmalarda, adrenerjik α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanmamakla birlikte, α_1 ve α_2 adreno reseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldıracağı da bilinmektedir (82). Dopamin D₁ ve D₂ agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de, bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleriyle oluştuğu düşünülmektedir (81,82).

Antipsikotiklerle meydana gelen obezite ile diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık riski artması yanında sosyal ilişkiler, ilaç uyumu ve yaşam kalitesinin bozulması gibi zararlar meydana getirebilir (82). Tablo 3'te obezitenin etiyolojisiyle ilişkili etkenler özetlenmiştir.

Tablo 3. Obezitenin etiyolojisiyle ilişkili etkenler (82)

DEĞİŞKEN	KAYNAK	BULGU
Leptin artışı	Kraus ve ark. 1999 (79)	Daha çok kilo artışı yapan klozapin ve olanzapin leptin düzeylerinde artışa yol açmaktadır.
	Atmaca ve ark. 1999 (84)	
5HT _{2C} antagonizması	Bickerdike ve ark. 1999 (85)	5HT _{2C} reseptör antagonistleri yeme davranışını azaltır.
Antihistaminik etki	Morimoto ve ark. 1999 (86)	Antihistaminik etkisi yüksek olan antipsikotikler daha fazla kilo artışı yapar.
	Wirsing ve ark. 2001 (87)	
α_1 ve α_2 afinitesi	Casey ve ark. 2001 (88)	α_1 ve α_2 afinitesi yüksek ilaçlar kilo aldırır.
Yüksek antipsikotik dozu	Baptista ve ark. 1999 (89)	Olanzapin dozu kilo alımı ile ilişkili bulunmuş, diğer antipsikotiklerde doz ile kilo alımı arasında ilişki saptanmamıştır.
	Arvanitis ve ark. 1997 (90)	
Daha yaşlı hasta	Wetterling ve ark. 1999 (91)	Hastanın yaşı arttıkça kilo alımı artmaktadır.
Beden kitle indeksi (BKİ)	Umbricht ve ark. 1994 (92)	BKİ yüksek olan hastalarda kilo alımı daha azdır.
	Hummer ve ark. 1995 (93)	

Metabolik sendrom belirtilerinin yalnızca ilaç kullananlarda değil, henüz ilaç kullanmamış şizofreni tanılı kişilerde de toplum ortalamasının üzerinde görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır. Şizofreni tanısı alan bireylerde tip 2 DM geliştirmeye yatkınlık olduğu saptanmıştır (94). Japonya’da yapılan bir çalışmada 248 şizofrenili hastada diyabet yaygınlığı %8.8 saptanmışken kontrol grubunda %5 olarak bulunmuştur (95). İtalya’da yapılan başka bir çalışmada ise bir bölgede genel popülasyondaki tip 2 DM yaygınlığı %3.2 olarak saptanmış; aynı bölgedeki 95 şizofreni tanılı hastada diyabet yaygınlığı, %15.8 olarak bulunmuştur (96). Bu çalışmalar, altta yatan mekanizmaların hastalık süreciyle de ilişkili olabileceği yönünde kuşklar uyandırmaktadır.

Bleauler ve Kraepelin, şizofreni hastalarının çok belirgin kilo dalgalanmaları yaşadıklarını ve özellikle akut alevlenmelerde zayıflayıp, belirtiler gerilediğinde şişmanladıklarını gözlemişlerdir (82).

2.2.8.2. Antipsikotiklerin glikoz metabolizması üzerine etkileri

Antipsikotiklerle tedavi sırasında gelişen kan glikoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürülmektedir. Bunlar arasında dopamin reseptör antagonizması, beden ağırlığı artışı, pankreas ve insülin üzerine etkileri, leptin üzerine etkileri ve sedasyona bağlı düşük fiziksel aktivite yer almaktadır (72,74,76,81,83,97). Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine sebep olurlar. Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glikoz düzenlenmesinde değişiklikler görülebilmektedir. Öne sürülen mekanizmalardan biri antipsikotiklerin insülin ve pankreas üzerine etkileriyle ilişkilidir. Diğer bir olasılık dokulara glikoz taşınmasının bozulmasıdır. Araştırmacılar, hayvan çalışmalarında antipsikotiklerin hedef dokulara glikoz taşınmasını azalttığını ve bu durumun hiperglisemi ile sonuçlandığını belirtmektedirler (72,74,81,98). Başka bir olasılık pankreas β hücre işlevinin düzensizliğidir. Atipik antipsikotikler β hücrelerindeki serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine daha yüksek afinite gösterirler ve bu daha sonra β hücrelerinin kan glikoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir (74,76,78,81). Öne sürülen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile ilişkilidir. Bu ilaçlar α_1 , α_2 ve β adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etkinin pankreas β hücreleri üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (74,81). Klozapin tarafından başlatılan diyabete dair varsayılan diğer bir mekanizma ise klozapinin metaboliti olan dezmetilklozapin üzerinden pankreas β hücrelerinin birincil hasarıdır (81).

Leptinin, insülin salınımı üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkileri olan pankreatik β hücrelerinin işlevlerini etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda, insülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı, leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (2,83,86).

Diyabet riskini arttıran diğer bir etken fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klorpromazin, klozapin, olanzapin gibi ilaçları kullananlarda fiziksel aktivitenin

azaldığı bilinmekte ve bunun ilaçların sedasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (74,76,99).

2.2.8.3. Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri

Antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri de hiperlipidemidir. Bu yan etki atipik antipsikotik kullanımında daha sık gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda trigliserid (TG) ve kolesterol düzeylerindeki artış ile kilo artışı, kan glikoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hiperlipideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir (72,74,76,83).

Yeni kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve TG artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (100). Tipik antipsikotik alan hastalarla karşılaştırıldığında klozapin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek serum TG düzeyleri saptanmıştır (101,102). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ketiyapin, olanzapin ve haloperidol karşılaştırılmış; olanzapin kullanan grupta haloperidol ve ketiyapin kullanan gruba göre TG düzeylerinde daha büyük bir artış saptanmıştır (84).

2.3. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. Ciddi psikiyatrik hastalıkları olanlarda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü iddia edilen metabolik sendrom (3) bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur (103). Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Başlıca elemanları insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek TG, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek kolesterol düzeyleri, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve abdominal obezitedir (104).

Metabolik sendrom (insülin direnç sendromu) kavramı ilk olarak 1988 yılında Reaven tarafından ortaya atılmıştır. Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyeni ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmıştır ve metabolik

sendrom, plurimetabolik sendrom ve polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (105,106).

Metabolik sendromun patogeneğinde en önemli neden insülin direncidir. Ülkemizde metabolik sendromun en sık rastlanan elemanları hipertansiyon ve HDL düşüklüğüdür (107). Metabolik sendrom endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (103).

2.3.1. Metabolik sendromun tanısı

Birçok bilimsel topluluk tarafından metabolik sendromu tanımlayabilmek için çok sayıda tanı ölçütleri oluşturulmuştur (108-111). Oluşturulan bu ölçütlerden en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle yakın zamana kadar en çok tercih edileni Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III)'dür (108-111). Diğer bir tanımlama (ATP III A) Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından yapılmıştır (112). Hem ATP III hem de ATP III A tanımlamalarında 5 ölçüt belirlenmiştir ve bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki fark ise açlık kan şekeri (AKŞ) sınırının ATP III ölçütlerine göre 110 mg/dl, ATP III A ölçütlerine göre 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir. Son bir tanımlama da Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılmıştır (113). Bu tanımlamada da 5 ölçüt mevcut olup bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiştir. Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak diğer 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edilmiştir. Tablo 4 ve Tablo 5'te metabolik sendrom tanı ölçütleri gösterilmiştir.

Ek olarak bu tanımlamalar için antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt, TG düşürücü tedavi alıyorsa TG ile ilgili ölçüt ve HDL yükseltici tedavi alıyorsa HDL ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4. ATP III ve ATP III A metabolik sendrom tanı ölçütleri

Aşağıdakilerden en az üçü:		
Abdominal obezite	Bel çevresi (cm)	>102 (Erkek)
		>88 (Kadın)
TG yüksekliği	TG düzeyi (mg/dl)	≥150
Düşük HDL	HDL düzeyi (mg/dl)	<40 (Erkek)
		<50 (Kadın)
Hipertansiyon	Kan basıncı (mm/hg)	≥130 (Sistolik)
		≥85 (Diyastolik)
Hiperglisemi	AKŞ (mg/dl)	≥110 (ATP III'e göre)
		≥100 (ATP III A'ya göre)

Tablo 5. IDF 2005 metabolik sendrom tanı ölçütleri

Abdominal obezite	Bel çevresi (cm)	>94 (Erkek)
		>80 (Kadın)
Ek olarak aşağıdaki dört faktörden en az ikisi:		
TG yüksekliği	TG düzeyi (mg/dl)	≥150
Düşük HDL	HDL düzeyi (mg/dl)	<40 (Erkek)
		<50 (Kadın)
Hipertansiyon	Kan basıncı (mm/hg)	≥130 (Sistolik)
		≥85 (Diyastolik)
Hiperglisemi	AKŞ (mg/dl)	≥100

2.3.2. Metabolik sendromun epidemiyolojisi

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. metabolik sendrom 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir (100). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi Veri Tabanı-III (NHANES-III)'de yer alan yakın tarihli bir raporda, ATP III kılavuzlarını kullanarak sendromun Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki yetişkinler arasındaki yaşa göre ayarlanmış yaygınlığı %23.7 olarak öngörülmüştür (114).

ABD'de yapılan başka bir çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %27 bulunmuş ve metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (115).

Ülkemizde Onat ve ark. (116-118) tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı

Taraması“ (TEKHARF) çalışmasının 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir. TEKHARF çalışmasında metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir (119).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %35 saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.

2008 yılında Gemalmaz ve ark. (120) yaş ortalaması 46.9 ± 14.9 yıl olan 244 kişi içeren çalışmasında metabolik sendrom yaygınlığı ATP III ve IDF tanımlarına göre sırasıyla %38.1 ve %41.4 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hem erkek hem de kadınlarda 50 yaş üzerinde metabolik sendrom yaygınlığında artış gözlenmiştir.

2.3.3. Metabolik sendromda risk faktörleri ve etiyoloji

Metabolik sendrom yaygınlığı yaşla artar. 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin %40'ında görülmektedir. metabolik sendrom siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir. Gestasyonel diyabet veya Tip II diyabet açısından aile hikayesinin bulunması, metabolik sendrom gelişme riskini artırır. Kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, hipertansiyon metabolik sendrom gelişme riskini artırır (121).

Beden kitle indeksi (BKİ) %25'ten fazla olduğunda metabolik sendrom riski artar. Abdominal obezitenin de metabolik sendrom gelişme riskini artırıcı etkisi vardır. Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, değişmiş hipofizoadrenal işlev, stresle başa çıkma zorlukları, hiperfaji, seks hormonu ve kanın pıhtılaşma anormallikleri de metabolik sendromla ilişkili faktörlerdendir (74).

İnsülin direncinin çevresel faktörleri belirlenmiş olmakla birlikte genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. İtalya'da yapılan bir çalışmada adinopektin geninin 11391 pozisyonundaki A alelinin varlığı, obezite, artmış açlık plazma

glikozu ve düşük HDL ile ilişkili bulunmuştur (122). ABD'de yapılan başka bir çalışmada Amerika'daki bir topluluk olan Amishler'de gherlin genindeki varyantların metabolik sendrom ile bağlantısı açıklanmıştır (123).

2.3.4. Metabolik sendromun tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinde miyokard enfarktüsü, tip II DM, ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemek amaçlanır (124). Metabolik sendromun her bir bağımsız faktörü kardiyovasküler hastalık riskini artıracığından multidisipliner (çok yönlü) bir yaklaşım gerekir. Bunları yaşam tarzı değişiklikleri ve hastalıkların özgül tedavileri olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür. Tablo 6'da metabolik sendromlu hastaya yaklaşım özetlenmiştir.

Tablo 6. Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım (103)

Yaşam tarzı değişiklikleri	Hastalıkların özgül tedavileri
➤ Diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi	➤ Hipertansiyon tedavisi
➤ Egzersiz	➤ DM tedavisi
➤ Kilo kaybının sağlanması (Diyet-Egzersiz-Farmakolojik-Cerrahi)	➤ Dislipidemi tedavisi
	➤ Hiperkoagulabilite tedavisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimine başvuran şizofreni tanısı almış hastalarda metabolik sendrom sıklığını ve kullandıkları ilaçlarla metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesinin en gelişmiş ili olup, 2006 yılı il nüfusu sıralamasına göre de Türkiye'nin 7. büyük şehridir. Toplam 1. 560. 023 kişilik nüfusun 1.342.518'i il merkezinde yaşamaktadır.

Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Biriminde takip edilmiş şizofreni hastaları alınmıştır. İlde psikiyatri hastalarının ayaktan başvurabileceği ve yatarak tedavi görebileceği Sağlık Bakanlığına bağlı üç kurum daha bulunmaktadır.

3.3. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'nde takip edilmekte olan hastalardan 30.06.2008–15.08.2008 tarihleri arasında ayaktan başvuran araştırmanın dahil etme ve dışlama ölçütlerine uyan 87 hasta alınmıştır.

3.4. Araştırmanın dahil etme ve dışlama ölçütleri

Çalışmaya dahil etme ölçütleri aşağıdaki gibidir

1. 18-65 yaş arasında olmak.
2. DSM-IV-TR Psikiyatrik Tanı Kılavuzu'na göre şizofreni tanı ölçütlerini karşılamak.
3. Son kullandığı antipsikotik ilacı veya ilaçları en az son 3 aydır kullanıyor olmak.

Çalışmanın dışlama ölçütleri aşağıda belirtilmiştir

1. DSM-IV-TR Psikiyatrik Tanı Kılavuzu'na göre; şizofreni dışında herhangi bir psikiyatrik hastalığın olması.
2. Alkol ya da başka bir psikoaktif madde (sigara dışında) bağımlılığının veya kötüye kullanımının olması.

3.5. Araştırmanın yürütülmesi

Psikotik Bozukluklar Birimi'nde takip edilen hastalar içerisinde, 30.06.2008–15.08.2008 tarihleri arasında muayene için gelen şizofreni tanısı almış 100 hasta çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Ancak verileri tamamlanan 87 hasta çalışmaya alındı.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozuklukları Birimi 2000 yılından itibaren haftanın bir gününde şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı bir birimdir. Bu birimde her hastaya ilk başvurdıklarında sosyodemografik bulguları, kaydedilmekte sonrasında rutin olarak izlem ve yan etki ölçekleri ile kilo ve laboratuvar verileri psikotik bozukluklar birimi sosyodemografik ve klinik takip formuna kaydedilmektedir. Hastalara ilişkin veriler bu yapılandırılmış sosyodemografik veri formu aracılığıyla alınmıştır. Hastaların bu formlarının kayıtları incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sigara içip içmedikleri, alkol veya başka psikoaktif madde alıp almadıkları, kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok hangi ilacın hangi yan etkisinden yakındıkları ve en çok hangi ilaçtan fayda gördükleri öyküsü kaydedildi.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 30.06.2008 tarihinde 06-2008/106 numarası ile araştırma için onay alınmıştır. Çalışmaya alma ölçütlerine uygun olan hastaların ve yakınlarının sözlü ve yazılı izinleri alınarak incelemeye dahil edilmiştir.

3.6. Değişkenlerin ölçümü ve hesaplanması

Hastalar normal muayeneleri ve kontrolleri için başvurdıkları zaman ölçülen biyokimya değerlerinden açlık kan şekeri, HDL, TG, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri bakılmıştır. Ayrıca hastaların kan

basıncı ölçümleri hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden en az 5 dakika istirahat sonrası tek sefer ölçüldü. Bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçüldü. Ölçüm hasta rahat nefes alıp verirken nefes verme sonunda yapıldı ve ölçüm şeridi ile ölçerken sonucu etkileyecek bir sıkıştırma yapmadan yapıldı. Tüm hastaların boy ve kilo değerleri ölçülerek BKİ'leri hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sabah aç karnına kan alındı. Mevcut tüm biyokimyasal parametreler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Elde edilen veriler değerlendirilerek hastaların metabolik sendrom tanısını karşılayıp karşılamadığına bakılmıştır.

3.7. Verilerin değerlendirilmesi

Çalışmanın istatistikleri SPSS (Sosyal Bilimler İstatistik Programı) for Windows 13.0 programı ile yapıldı. Veriler öncelikle yüzdeler ve ortalamalar olarak hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişken özelliği taşıyan değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, oranların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ANAVO testi ve post-hoc LSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ ise sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve klinik veriler

87 kişilik hasta grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, eğitim durumları, medeni halleri, meslek dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması, ortalama hastalık süresi, yatış sayısı ortalaması, şizofrenin alt tiplerine göre dağılımı, sigara kullanma oranı ve sigara tüketiminin ortalama değeri, ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Yaş (*Ort±**SS)	34.4±9.2
Cinsiyet	
Kadın	36 (%41.4)
Erkek	51 (%58.6)
Medeni durum	
Bekar	53 (%60.9)
Evli	27 (%31)
Boşanmış	6 (%6.9)
Dul	1 (%1.1)
Meslek	
Yok	56 (%64.4)
Var	31 (%35.6)
Memur	14 (%16.1)
İşçi	4 (%4.6)
Serbest meslek, Öğrenci,	7 (%8)
Emekli işçi	3 (%3.4)
Emekli memur	2 (%2.3)
	1 (%1.1)
Eğitim durumu	
Okula gitmemiş	11 (%12.6)
İlkokul	31 (%35.6)
Ortaokul	11 (%12.2)
Lise	17 (%19.5)
Yüksek Okul Mezunu	17 (%19.5)
Hastalık süresi (yıl, ort±SS)	9.9±7
Hastalığın başlangıç yaşı (ort±SS)	24.6±7.4
Tedavi süresi ortalaması (ay, ort±SS)	27.5±25.1
Hastanede yatış sayısı (Ort±SS)	2.3±4.7
100 mg klormpromazin eşdeğer ilaç dozlarının ortalaması (mg, ort±SS)	642.9±456.5
Tanı	
Paranoid tip	53 (%60.9)
Dezorganize tip	11 (%12.6)
Katatonik tip	4 (%4.6)
Farklılaşmamış tip	9 (%10.3)
Tortu tip	10 (%11.5)
Ailede psikiyatrik hastalık	
Yok	63 (%72.4)
Var	24 (%27.6)
Şizofreni	14 (%16.1)
İkiuçlu bozukluk	1 (%1.1)
Anksiyete bozukluğu	4 (%4.6)
Tanı bilinmiyor	5 (%5.7)
Ailede psikiyatrik hastalık hikayesi olanların yakınlık derecesi	
1. derecede akraba	13 (%14.9)
2. derecede akraba	4 (%4.6)
1. ve 2. derecede akraba	3 (%3.4)
3. derecede akraba	4 (%4.6)
Sigara kullanımı	
Var	37 (% 42.5)
Miktar (adet/gün, ort±SS)	31±17.9
Yok	50 (% 57.5)

*Ortalama, **Standart sapma

4.2. İlaçlar ile ilgili veriler

Çalışmaya alınan hastaların en az son üç aylık süre boyunca kullandıkları antipsikotik ilaçlar, kullanan hasta sayısı ve ilaçların ortalama dozları Tablo 8'de verilmiştir. Buna göre en sık kullanılan antipsikotikler olanzapin ve risperidon olmuştur.

Tablo 8. Kullanılan ilaçların ortalama dozları

İlaç	Hasta sayısı	Ortalama doz (mg/gün,*ort±**SS)	Ortalama süre (ay±SS)
Olanzapin	25	14.6±5.5	23.3±22.9
Risperidon	20	5.8±3.2	29.2±25.3
Klozapin	12	360.8±148.3	40.1±32
Ketiyapin	14	656.1±283.9	24.6±22.8
Amisülpirid	6	866.7±163.3	15.2±12.8
Haloperidol	2	20	18±15.6
Aripiprazol	3	25±8.7	14.33±8.7
Flupentiksol	10	5	51±55.6
Zuklopentiksol	5	25	25±32
Ziprasidon	7	141.7±23	11.7±10.7
Sertindol	1	16	24
Pimozid	1	26	5
Sülpirid	2	150±70.7	36

*Ortalama, **Standart sapma

Hastaların kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve halen kullandığı ilaçlar arasında en çok fayda gördüğü belirtilen ilaç sıralamasında risperidon [20 (%22.3)] ve olanzapin [15 (%17.2)] başta yer almaktadır (Tablo 9). Yine hastaların kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve halen kullandığı ilaçlar arasında en çok yan etkisinden yakınılan ilaç sıralamasında yine olanzapin [10 (%11.5)] ve risperidon [9 (%10.3)] başta gelmekte olup (Tablo 10) en çok yakınılan yan etkiler ise kilo alımı [11 (%12.6)], akut distoni [9 (%10.3)] ve sedasyon [6 (%6.9)]'dur (Tablo 11).

Tablo 9. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok fayda gördüğü belirtilen ilaçlar

İlaç adı	Fayda gören sayısı (n)	Fayda gören yüzdesi (%)
Olanzapin	15	17.2
Risperidon	20	22.3
Ketiypin	4	4.6
Klozapin	8	9.2
Pimozid	2	2.3
Ziprasidon	2	2.3
Zuklopentiksol	4	4.6
Flupentiksol	3	3.5
Haloperidol	2	2.3
Klorpromazin	8	9.2
Amisülpirid	3	3.5

Tablo 10. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok yakınılan ilaçlar

İlaç adı	Yakınan sayısı (n)	Yakınan yüzdesi (%)
Olanzapin	10	11.5
Risperidon	9	10.3
Ketiypin	2	2.3
Klozapin	4	4.6
Pimozid	1	1.1
Ziprasidon	1	1.1
Zuklopentiksol	3	3.4
Flupentiksol	1	1.1
Haloperidol	4	4.6

Tablo 11. Hastanın kendisine veya yakınlarına göre geçmişte ve şu an kullandığı ilaçlar arasında en çok yakınılan yan etki

Yan etki	Yan etki gören sayısı (n)	Yan etki yüzdesi (%)
Kilo alımı	11	12.6
Distoni	9	10.3
Parkinsonizm	1	1.1
Akatizi	4	4.6
Sedasyon	6	6.9
Ajitasyon	2	2.3
Galaktore	2	2.3
Amenore	1	1.1
Libido azalması	2	2.3
Geç diskinezi	1	1.1
Siyalore	1	1.1

4.3. Metabolik sendrom sıklığı ve farklı ilaç grupları ile ilgili veriler

Tablo 12’de tanılara ve ATP III ve IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklıkları gösterilmiştir. Metabolik sendrom sıklığı ATP III’e göre %29.9, ATP III A’ya göre %35.6 ve IDF’ye göre %42.5 olarak tespit edilmiştir. Metabolik sendromun tüm ölçütlerini ATP III’e göre 4 hasta, ATP III A ve IDF’ye göre 5 hasta karşılıyordu. Bu hastalardan 2’si daha önceden DM tanısı almış hastalardı. ATP III’e göre metabolik sendrom tanı ölçütlerinin pozitif olma sıklığı çoktan aza sıralaması; HDL düşüklüğü (46 hastada pozitif), TG yüksekliği (43 hastada pozitif), abdominal obezite (41 hastada pozitif), yüksek kan basıncı (26 hastada pozitif) ve AKŞ yüksekliği (16 hastada pozitif) şeklinde olmuştur.

20 yaş altı 2 hasta’nın (18 ve 19 yaşında) bulunduğu çalışmamızda 20 yaş üzeri hastalara uygulanan metabolik sendrom tanı kriterleri uygulanmıştır.

Tablo 12. ATP III, ATP III A ve IDF tanımlamalarına göre metabolik sendrom sıklıkları

	ATP III	ATP III A	IDF
Metabolik sendrom tanısı alan (n)	26	31	37
Metabolik sendrom tanısı almayan (n)	61	56	50
Metabolik sendrom sıklığı (%)	29.9	35.6	42.5

Metabolik sendrom sıklığı her 3 tanılamaya göre erkek hastalarda kadınlara oranla daha fazla bulunmuş olup bu farklılık istatistiksel olarak sadece IDF sınıflamasında göre anlamlıydı (ATP III’e göre karşılaştırmada $X^2=0.69$, $df=1$, $p=0.403$, ATP III A’ya göre karşılaştırmada $X^2=3.02$, $df=1$, $p=0.082$, IDF’ye göre karşılaştırmada $X^2=5.46$, $df=1$, $p=0.019$).

Tablo 13’te metabolik sendrom sıklığının cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 13. Cinsiyete göre metabolik sendrom sıklıkları

	ATP III		ATP III A		IDF	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Metabolik sendrom tanısı alan (n)	9	17	9	22	10	27
Metabolik sendrom tanısı almayan (n)	27	34	27	29	26	24
Metabolik sendrom sıklığı (%)	25	33.3	25	43.1	27.8	52.9

Çalışmamızda kullanılan antipsikotik ilaçlar ile metabolik süreçler arasındaki ilişkileri araştırmak için hastalar kullandıkları ilaçlara göre 12 gruba ayrılmıştır (Tablo 14). Birden fazla antipsikotik kullanan hastalara kombine antipsikotik kullanan hasta grubu denilmiştir. Kombine antipsikotik alan grup içinde ilaç dağılımı 14 risperidon, 10 olanzapin, 9 ketiyapin, 8 flupentiksol, 6 klozapin, 5 zuklopentiksol, 4 amisülpirid, 4 ziprasidon, 2 aripiprazol, 2 sülpirid, 1 haloperidol şeklindeydi. %75.4 (49 kişi) oranında atipik, %24.6 (16 kişi) oranında tipik almaktadırlar.

Tablo 14. Hastaların kullandıkları ilaçlara göre gruplandırılması

	İlaça göre hasta grubu	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
1	Olanzapin	15	17.2
2	Kombine antipsikotik	31	35.6
3	Risperidon	19	21.8
4	Ketiyapin	5	5.7
5	Klozapin	6	6.9
6	Ziprasidon	3	3.4
7	Flupentiksol	2	2.3
8	Sertindol	1	1.1
9	Zuklopentiksol	1	1.1
10	Aripiprazol	1	1.1
11	Amisülpirid	2	2.3
12	Haloperidol	1	1.1
	Toplam	87	100

Farklı ilaç gruplarının metabolik sendrom sıklıkları ATP III'e göre Tablo 15'te, ATP III A'ya göre Tablo 16'da, IDF'ye göre Tablo 17'de gösterilmiştir.

Metabolik sendrom sıklığı ve farklı ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (ATP III'e göre karşılaştırmada $r=0.035$, $p=0.713$, ATP III A'ya göre karşılaştırmada $r=-0.020$, $p=0.837$, IDF'ye göre karşılaştırmada $r=-0.040$, $p=0.648$). Çalışmamızda ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı farklı ilaç gruplarına göre çoktan aza sıralaması ziprasidon, klozapin, ketiyapin, kombine antipsikotik grubu, risperidon, olanzapin şeklinde olmuştur. ATP III A'ya göre metabolik sendrom sıklığı çoktan aza sıralaması ziprasidon, klozapin, risperidon, ketiyapin, kombine antipsikotik, olanzapin; IDF'ye göre ziprasidon, klozapin, risperidon, kombine antipsikotik, ketiyapin, olanzapin şeklinde olmuştur. Diğer antipsikotikleri kullanan hastalarda her 3 tanı ölçütlerine göre metabolik sendrom saptanmamıştır.

Tablo 15. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

	ATP III'e göre metabolik sendrom		Toplam	Metabolik sendrom sıklığı (%)
	Yok	Var		
Olanzapin	12	3	15	20
Kombine antipsikotik	21	10	31	32.3
Risperidon	13	6	19	31.6
Ketiyapin	3	2	5	40
Klozapin	3	3	6	50
Ziprasidon	1	2	3	66.7
Flupentiksol	2	0	2	0
Sertindol	1	0	1	0
Zuklopentiksol	1	0	1	0
Aripiprazol	1	0	1	0
Amisülpirid	2	0	2	0
Haloperidol	1	0	1	0
Toplam	61	26	87	29.9

Tablo 16. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III A ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

	ATP III A'ya göre metabolik sendrom		Toplam	Metabolik sendrom sıklığı (%)
	Yok	Var		
Olanzapin	10	5	15	33.3
Kombine antipsikotik	20	11	31	35.5
Risperidon	11	8	19	42.1
Ketiypin	3	2	5	40
Klozapin	3	3	6	50
Ziprasidon	1	2	3	66.7
Flupentiksol	2	0	2	0
Sertindol	1	0	1	0
Zuklopentiksol	1	0	1	0
Aripiprazol	1	0	1	0
Amisülpirid	2	0	2	0
Haloperidol	1	0	1	0
Toplam	56	31	87	35.6

Tablo 17. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda IDF ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

	IDF'ye göre metabolik sendrom		Toplam	Metabolik sendrom sıklığı (%)
	Yok	Var		
Olanzapin	9	6	15	40
Kombine antipsikotik	17	14	31	45.2
Risperidon	10	9	19	47.4
Ketiypin	3	2	5	40
Klozapin	3	3	6	50
Ziprasidon	0	3	3	100
Flupentiksol	2	0	2	0
Sertindol	1	0	1	0
Zuklopentiksol	1	0	1	0
Aripiprazol	1	0	1	0
Amisülpirid	2	0	2	0
Haloperidol	1	0	1	0
Toplam	50	37	87	42.5

Hastalarımızın aldıkları ilaçların çeşitli olması ve hastaların bazılarının kombine ilaç tedavisi almaları nedeni ile klorpromazin eşdeğer günlük tedavi

dozları hesaplanmıştır (Tablo 18). Metabolik sendrom sıklığı ile eşdeğer ilaç dozları arasında ilişki bulunmamıştır ($r=-0.045$, $p=0.679$).

Tablo 18. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların kullandıkları ilaçların klorpromazine eşdeğer dozlarının ortalamaları

İlaç grubu	Klorpromazine eşdeğer dozlarının ortalaması (mg/gün)
Olanzapin	270±90.2
Kombine antipsikotik	966.3±508.5
Risperidon	457.3±303.9
Ketiypin	869.3±383
Klozapin	751.5±257.1
Ziprasidon	326.7±64.3
Flupentiksol	250
Sertindol	300
Zuklopentiksol	100
Aripiprazol	500
Amisülpirid	800
Haloperidol	400

Metabolik sendrom sıklığı biperiden alanlarda anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Metabolik sendrom tanısı alma ve biperiden kullanımı durumuna göre hastaların karşılaştırılması

		ATP III'e göre metabolik sendrom		ATP III A'ya göre metabolik sendrom		IDF'ye göre metabolik sendrom	
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Biperiden kullanımı	Var	2	26	3	25	5	23
	Yok	24	35	28	31	32	27
ATP III'e göre $X^2=10.19$, $df=1$, $p=0.001$; ATP III A'ya göre $X^2=11.17$, $df=1$, $p=0.001$; IDF'ye göre $X^2=10.28$, $df=1$, $p=0.001$							

Ayrıca hastalardan tek antipsikotik alanları monoterapi alanlar, birden fazla antipsikotik alanları kombine antipsikotik alanlar olmak üzere 2 gruba ayırdığımızda, ATP III'e göre monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan

hasta grupları arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark bulunmamıştır (Tablo 20).

Metabolik sendrom tanısı alan ve almayan hastalara arasında yaş ($r=0.154$, $p=0.087$), cinsiyet ($r=-0.090$, $p=0.406$), hastalık süresi ($r=0.171$, $p=0.114$) ve hastalığın başlangıç yaşı ($r=0.057$, $p=0.603$) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 20. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastaların ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı

	ATP III'e göre		X ²	df	p
	Monoterapi	Kombine antipsikotik			
Metabolik sendrom tanısı alan (n)	16	10			
Metabolik sendrom tanısı almayan (n)	40	21	0.12	1	0.80
Metabolik sendrom sıklığı (%)	28.6	32.3			

4.4. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların metabolik parametreleri

Farklı ilaç gruplarındaki hastaların Tablo 21'de "BKİ" ortalamaları, Tablo 22'de "bel çevresi" ortalamaları, Tablo 23'te "sistolik kan basıncı" ortalamaları, Tablo 24'de "diyastolik kan basıncı" ortalamaları Tablo 25'te "AKŞ" ortalamaları Tablo 26'da "total kolesterol" ortalamaları, Tablo 27'de "HDL" ortalamaları Tablo 28'de "LDL" ortalamaları, Tablo 29'da "TG" ortalamaları gösterilmiştir.

Kombine antipsikotik alan 10 hastada, risperidon alan 10 hastada, klozapin alan 3 hastada, olanzapin alan 3 hastada, ketiyapin alan 1 hastada, Amisülpirid alan 1 hastada, sertindol alan 1 hastada, ziprasidon alan 1 hastada ve aripiprazol alan 1 hastada obezite (BKİ'si 30 üzeri olan) mevcuttu.

Tablo 21. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “BKİ” ortalamaları

İlaç grubu	BKİ (kg/m²)
Olanzapin	26.3±4.6
Kombine antipsikotik	27.6±5.4
Risperidon	29.2±6.7
Ketiyapin	30.6±4
Klozapin	30.9±8.2
Ziprasidon	28.9±6.9
Flupentiksol	24.9±1.9
Amisülpirid	30.5± 9.7
Zuklopentiksol	24.5
Haloperidol	25.5
Sertindol	33.7
Aripiprazol	30.6

Tablo 22. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “bel çevresi” ortalamaları

İlaç grubu	Bel çevresi (cm)
Olanzapin	91.4±15.4
Kombine antipsikotik	97.2±13.3
Risperidon	98.3±20.1
Ketiyapin	104.5±7.3
Klozapin	99.9±20.1
Ziprasidon	102.3±12.9
Flupentiksol	97±9.9
Amisülpirid	97±24
Zuklopentiksol	78
Haloperidol	92
Sertindol	104
Aripiprazol	108

Tablo 23. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “sistolik kan basıncı” ortalamaları

İlaç grubu	Sistolik kan basıncı (mm/hg)
Olanzapin	116.9±11.8
Kombine antipsikotik	117.5±13
Risperidon	114±9.1
Ketiyapin	115±25.2
Klozapin	101.6±14.2
Ziprasidon	121.7±7.6
Flupentiksol	115±7.1
Amisülpirid	115±7.1
Zuklopentiksol	100
Haloperidol	150
Sertindol	90
Aripiprazol	120

Tablo 24. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “diyastolik kan basıncı” ortalamaları

İlaç grubu	Diyastolik kan basıncı (mm/hg)
Olanzapin	77.3±9.7
Kombine antipsikotik	80.5±12.9
Risperidon	75±9.8
Ketiypin	77.5±12.6
Klozapin	65±10
Ziprasidon	90±10
Flupentiksol	70±14.1
Amisülpirid	75 ±7.1
Zuklopentiksol	70
Haloperidol	80
Sertindol	60
Aripiprazol	90

Tablo 25. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “AKŞ” ortalamaları

İlaç grubu	AKŞ düzeyi (mg/dL)
Olanzapin	91.4±16.6
Kombine antipsikotik	98.4±14.9
Risperidon	112.1±66.7
Ketiypin	94.5±35.4
Klozapin	168.8±165
Ziprasidon	135.7±27.6
Flupentiksol	89.5±6.4
Amisülpirid	94±4.2
Zuklopentiksol	84
Haloperidol	107
Sertindol	96
Aripiprazol	86

Tablo 26. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “total kolesterol” ortalamaları

İlaç grubu	Total kolesterol düzeyi (mg/dL)
Olanzapin	188.4±44
Kombine antipsikotik	183.1±39.2
Risperidon	192.9±31.1
Ketiypin	177.5±39.3
Klozapin	196.4±19.8
Ziprasidon	180.7±41
Flupentiksol	189 ±22.6
Amisülpirid	263±45.3
Zuklopentiksol	103
Haloperidol	201
Sertindol	167
Aripiprazol	176

Tablo 27. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “HDL” ortalamaları

İlaç grubu	HDL düzeyi (mg/dL)
Olanzapin	40.6±13
Kombine antipsikotik	43.6±12.2
Risperidon	47.2±15.2
Ketiypin	37.3±15.5
Klozapin	48.8±80.2
Ziprasidon	44.1±4.3
Flupentiksol	53.5±6.4
Amisülpirid	66±18.4
Zuklopentiksol	44
Haloperidol	59
Sertindol	36.3
Aripiprazol	62

Tablo 28. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “LDL” ortalamaları

İlaç grubu	LDL düzeyi (mg/dL)
Olanzapin	114.8±39.5
Kombine antipsikotik	105.4±30.4
Risperidon	108.7±27.1
Ketiypin	106.1±30.8
Klozapin	106.6 ±23.1
Ziprasidon	115.5±39.7
Flupentiksol	116±25.5
Amisülpirid	162.5±30.4
Zuklopentiksol	51
Haloperidol	116
Sertindol	103
Aripiprazol	87

Tablo 29. Farklı ilaç gruplarındaki hastaların “TG” ortalamaları

İlaç grubu	TG düzeyi (mg/dL)
Olanzapin	194.2±123.6
Kombine antipsikotik	181.1±153.7
Risperidon	185.1±94.7
Ketiypin	170.2±81.7
Klozapin	206 ±102.9
Ziprasidon	105±25.5
Flupentiksol	99 ±18.4
Amisülpirid	172.5±19.1
Zuklopentiksol	38
Haloperidol	129
Sertindol	137
Aripiprazol	134

Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastalar arasında metabolik parametreler açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 30).

Tablo 30. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	Monoterapi	Kombine antipsikotik	F	df	p
BKİ	28.6±5.5	27.6±5.4	1.452	2	0.240
Bel çevresi	97.5±15.6	97.2±13.3	0.453	2	0.656
Sistolik kan basıncı	115.4±14.1	117.5±13	0.286	2	0.752
Diastolik kan basıncı	76.7±12.1	80.5±12.9	0.642	2	0.529
AKŞ	110.7±63.4	98.4±14.9	0.917	2	0.404
Total kolesterol	195.7±43.4	183.1±39.2	0.008	2	0.265
HDL	43.9±14.3	43.6±12.2	898	2	0.411
LDL	111.3±32.2	105.4±30.4	592	2	0.556
TG	215.5±177.3	181.1±153.7	944	2	0.393

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki temel amaç şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom sıklığını ve kullandıkları ilaçlarla ilişkisini incelemektir. Metin içinde karşılaştırmalar için tanı ölçütü adı belirtilmediği takdirde en çok kullanılan metabolik sendrom tanı ölçütü olan ATP III'e göre yapılmıştır.

Bizim hasta grubumuzda metabolik sendrom sıklığı ATP III'e göre %29.9, ATP III A'ya göre %35.6 ve IDF'ye göre %42.5 olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı ATP III'e göre %23.7 (erkeklerde %24 ve kadınlarda %23.4) olarak saptanmıştır (114). 1999 ve 2000 yıllarında yürütülen ulusal sağlık ve beslenme programı NHANES 1999-2000'e göre ABD'de metabolik sendrom sıklığı %28 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada erkekler ve kadınlar arasındaki oranlar benzer olup yaşla birlikte metabolik sendrom yaygınlığının artış gösterdiği saptanmıştır (125). Bizim hasta grubumuzda metabolik sendrom sıklığı ABD toplumuna göre yüksek bulunmuştur. Bununla beraber çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı ATP III'e göre erkek hastalarda (%33.3) kadınlara oranla (%25) daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde metabolik sendromun sık olması ABD toplumunda erkeklerde metabolik sendromun sık olması ile uyumludur.

Ülkemizde Onat ve ark. (116-118) tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan TEKHARF çalışmasının 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37 (5.7 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.1 milyon yetişkinde)'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada metabolik sendrom erkeklerde %27 ve kadınlarda %38.6 olarak bulunmuştur (117). Ülkemizdeki bir diğer önemli çalışma METSAR araştırmacıları tarafından gerçekleştirilmiştir (126). 4264 kişinin tarandığı bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiş ve yaş artışıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme sıklığının

yükseldiği belirtilmiştir. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8).

2008 yılında Gemalmaz ve ark. (120) yaş ortalaması 46.9 ± 14.9 yıl olan 244 kişi içeren çalışmasında metabolik sendrom yaygınlığı ATP III ve IDF tanımlarına göre sırasıyla %38.1 ve %41.4 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bu çalışmada hem erkek hem de kadınlarda 50 yaş üzerinde yaşla beraber metabolik sendrom yaygınlığında artış gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı toplumumuzda yapılmış olan çalışmaların çoğunluğuna göre daha düşük saptanmıştır. Bununla beraber erkek hastalarda metabolik sendrom sıklığının daha yüksek bulunması da bu çalışmalarla uyum göstermemektedir.

Şizofreni tanısı almış hastalarda metabolik sendrom yaygınlığını araştıran birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda metabolik sendrom yaygınlığı genel olarak %40 civarında bulunmuştur (7-10). McEvoy ve ark. 2005 yılındaki çalışmasında metabolik sendrom tanısı almak açısından şizofreni hastalığına sahip olmanın, genel nüfusa göre erkeklerde %85, kadınlarda %140 oranında daha fazla risk oluşturduğunu belirtmiştir (9).

Genel olarak şizofrenide kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklerden daha yüksektir (9,99). McEvoy ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %36 bulunurken kadınlarda %51.6 bulunmuştur (9).

Ülkemizde şizofreni hastalarında yapılan metabolik sendrom sıklığı ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur.

Kurt ve ark. (127) 2007 yılında kronik psikiyatrik hasta servisinde uzun süredir yatarak (ortalama 16 yıl) tedavi gören şizofreni hastalarında yapılan çalışmada hastaların %18.9'u metabolik sendrom tanısı alırken kadınlar erkeklerden anlamlı olarak daha fazla metabolik sendrom tanısı almıştır. Bu oran bizim çalışmamıza göre oldukça düşük bir orandır. Bununla birlikte bu çalışmada kadınlarda yine metabolik sendrom daha sık bulunmuştur. Yazar bu durumu, hastaların beslenmelerinin düzenli ve dengeli olması, hastanede kalorisi hesaplanmış öğünlerin veriliyor olması ve hipertansiyon ya da DM açısından risk altında olanların diyetlerinin kontrollü veriliyor olması, metabolik

sendrom oranlarının daha düşük olması ve genel tıbbi durumları açısından tıbbi takip ve kontrollerinin de yapıyor olmasının kısmen de olsa açıklayabileceğini belirtmiştir.

Yine ülkemizde 2007 yılında yapılan bir tez çalışmasında 92 şizofreni hastasının metabolik sendrom sıklığı, ATP III ölçütlerine göre %44.6, IDF'ye göre %64.1 olarak bulunmuştur. Kadınlarda bu oranın %39.1, erkeklerde ise %50 olduğu belirtilmiştir (2).

Cerit ve ark. (1)'nin yapmış olduğu çalışmada 100 şizofreni hastasında metabolik sendrom sıklığı ATP III'e göre %21, ATP III A'ya göre %34, IDF'ye göre %41 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada metabolik sendrom sıklığı kadınlarda %26.8, erkeklerde %16.9 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ülkemizde yapılmış olan Cerit ve ark. (1) ile Kurt ve ark. (127)'nin çalışmalarına göre metabolik sendrom sıklığı daha fazla, Vural'ın (2) çalışmasına göre ise metabolik sendrom sıklığı daha düşük olarak tespit edilmiştir. Diğer ülkelerde yapılan şizofrenide metabolik sendrom sıklığı ile ilgili çalışmaların çoğuna göre çalışmamızda daha düşük oranda metabolik sendrom gözlenmiştir. Bizim çalışmamız ve diğer iki çalışmada (2,127) beklenenden daha az metabolik sendrom çıkmış olması beklenen bir durum değildir. Bu durumu yazarlar çalışmalarında çeşitli sebeplere bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda metabolik sendromun düşük çıkmış olmasının nedenlerinin şunlar olabileceği düşünülmüştür. Birincisi bu çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalamasının (34.4 ± 9.2) düşüklüğü olabilir. İkincisi hastaların %27.6'sında metabolik sendrom ölçütlerinden ikisi pozitif olarak bulunmuştur ve bu önemli orandaki hasta tanı açısından eşik altında kalarak metabolik sendrom tanısı almamıştır. Bu durum da yine genç yaştaki hasta oranının yüksekliği ile ilgili olabilir. Tüm bunların yanında daha esnek tanımlamalar olarak değerlendirilecek ATP III A ve IDF tanımlamaları kullanıldığında metabolik sendrom sıklığı dikkat çekici ölçüde artmıştır. Bu durum da eşik altı metabolik sorunların sıklığına işaret etmektedir.

Araştırmamızda ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı açısından erkek ve kadın hastalar arasında fark vardı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç daha önce şizofreni hastalarıyla yapılmış çalışmaların

çoğunun sonuçlarıyla cinsiyetler açısından anlamlı farkın izlenmemesi açısından uyumludur. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek metabolik sendrom sıklığı (erkeklerde %33.3, kadınlarda %25) görülmesi sonucu ile uyumsuz olmakla beraber çok sık antipsikotik kullanımının olduğu iki uçlu bozuklukta yapılan çalışmaların birçoğunda da kadınlarda erkeklerden fazla metabolik sendrom tespit edilmesi ile uyumsuzdur (8,128-131).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve cinsiyetlere göre hasta dağılımının farklı olması karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Ayrıca hasta grubumuzdaki erkeklerde sigara tüketiminin fazla (erkeklerde %66.7, kadınlarda %8.3) olması erkeklerde metabolik sendrom sıklığının fazla bulunması ile ilişkili olabilir (74).

Farklı çalışmalarda uzun hastalık süresi ve ileri yaşın metabolik sendrom ortaya çıkışında önemli bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir (135,136). Bizim hastalarımızda metabolik sendrom sıklığı ile hastalık süresi ve hasta yaşları arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak metabolik sendrom tanısı alanların hastalık süresi (11.3 ± 6.7 yıl) ve yaş ortalamaları (37.3 ± 9.5) metabolik sendrom tanısı almayanların hastalık süresinden (9.1 ± 6.9 yıl) ve yaş ortalamasından (33.5 ± 8.9) daha yüksek bulunması önceki çalışmalarla uyumludur.

Öte yandan BKİ'nin metabolik sendrom tanısı alanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Metabolik sendrom temel tanı ölçütünün santral obezite olduğu göz önünde bulundurulduğunda, BKİ'nin yüksek olması beklenen bir sonuç olmaktadır.

Bizim çalışmamızda pozitif ölçütlerin sıklığına bakıldığında özellikle HDL düşüklüğü, TG yüksekliği ve abdominal obezite ile ilgili ölçütlerin pozitifliği dikkat çekmektedir. Bel çevresi ölçümü merkezi tip yağlanma düzeyini göstermektedir. Kato ve ark. (131) metabolik sendromun merkezi tip yağlanma ile ilişkisinin obezite (BKİ) ile olandan daha güçlü olduğunu vurgulamaktadır. Yani yağlanmanın miktarından çok dağılımı risk arz etmektedir. Bu nedenle Kato ve ark. (131) tek başına bel çevresi ölçümünün metabolik sendromun önemli bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir. Benzer şekilde Straker ve ark. (135) ikinci kuşak antipsikotik tedavisi altındaki hastalarda metabolik sendrom parametrelerinin duyarlılık ve özgüllüğünü sorguladıkları çalışmada; abdominal

obezitenin metabolik sendrom tanısı koymada %92 oranında duyarlı olduğu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda abdominal obezite ölçütünün yüksek pozitifliği bu çalışmaları desteklemektedir. HDL düşüklüğünün fazla olması Türk toplumunda önceden yapılmış olan çalışmalarla uyumludur. Ancak tansiyon yüksekliği parametresinin diğer çalışmalardaki kadar sık olmaması çalışmamızla uyumlu değildir (107).

Antipsikotiklerle ilgili olarak çalışmamızda ziprasidon (3 hasta), flupentiksol (2 hasta), sertindol (1 hasta), zuklopentiksol (1 hasta), aripiprazol (1 hasta), amisülpirid (2 hasta) ve haloperidol (1 hasta) ilaçlarını alan hasta sayısının çok az olması nedeniyle bu ilaçlarla ilgili karşılaştırılma ve yorumlar yeterli düzeyde yapılamamıştır.

Antipsikotik polifarmasisinin metabolik sendrom sıklığını artırıp arttırmadığını araştırmak amacıyla Correl ve ark. (132) 2007 yılında yaptığı çalışmada; metabolik sendrom sıklığı antipsikotik politerapisi alan hastalarda %50, antipsikotik monoterapisi alan hastalarda %34.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca metabolik sendromun tüm ölçütleri antipsikotik politerapisi alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (132). Bizim çalışmamızda kombine antipsikotik kullanan grupta metabolik sendrom sıklığı %32.3, monoterapi alanlarda %28.6 oranında çıkmıştır. Bu oranlar Correl ve ark. yaptığı çalışmanın oranları kadar yüksek değilse de kombine antipsikotik kullanan grupta metabolik sendrom sıklığının fazla olması uyumludur. Vural'ın 2007 yılındaki tezinde (2) kombine antipsikotik kullanan 24 şizofreni ve ikuçlu bozukluk hastasında metabolik sendrom sıklığı %45.8 olarak bulunmuş olup sırası ile olanzapin, risperidon ve klozapin hastalarında metabolik sendrom daha sık bulunmuştur. Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumsuzluk göstermektedir. Çalışmalardaki bu uyumsuzluğun nedeni kombine antipsikotik grubu içindeki ilaçların dağılımının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İkinci kuşak antipsikotiklerin metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile bu riskin en fazla; ketiyapin ve risperidon ile metabolik sendrom riskinin daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir (133). Farklı çalışmalarda da benzer veriler bulunmuştur (76).

Çalışmamızda ise metabolik sendrom sıklığı ve farklı ilaç grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda ATP III'e göre metabolik sendrom sıklığı çoktan aza sıralaması klozapin, ketiyapin, kombine antipsikotik grubu, risperidon, olanzapin şeklinde olmuştur. ATP III A'ya göre metabolik sendrom sıklığı çoktan aza sıralaması klozapin, risperidon, ketiyapin, kombine antipsikotik, olanzapin; IDF'ye göre klozapin, risperidon, kombine antipsikotik, ketiyapin, olanzapin şeklinde olmuştur. Diğer antipsikotikleri kullanan hastalarda her 3 tanı ölçütlerine göre metabolik sendrom saptanmamıştır. Bu sıralamada ziprasidonu yer verilmemiştir. Ziprasidon hastalarındaki metabolik sendrom sıklığı literatüre göre çok fazla çıkmıştır (74,76,98,134). Ziprasidon, kullanan hastaların birinin önceden DM'nin ve obezitesinin bulunması, bir hastanın uzun süredir aldığı risperidon sonrasında kilo alımı yan etkisi ile ziprasidona geçilmiş olması, ayrıca diğer bir ziprasidon alan hastanın da yaşının 51 yani ortalama yaşın üzerinde olması nedeniyle bu sonuç sağlıklı olarak değerlendirilemez. Bu nedenle karşılaştırmalarda ziprasidonun yanıltıcı olacağı göz önünde bulundurularak yukarıdaki sıralamada yer verilmemiştir. Olanzapin diğer ilaç gruplarına göre metabolik sendrom beklenenden daha az bulunmuştur. Olanzapin kullanan hasta grubu yaş, cinsiyet, hastalık süresi, başlangıç yaşı diğer ölçütler açısından ilaç grupları arasında farklılık bulunmamasına rağmen metabolik sendrom sıklığının diğer ilaç gruplarına göre olanzapin grubunda beklenenden az olması, uzun süreli takipli hastalarda olanzapinin en çok bilinen yan etkisi olan kilo alımının göz önünde bulundurularak düzenli olarak denetlendiği ve hasta uyumunun iyi olması nedeni ile ilaca devam edildiğini akla getirmektedir (9).

Kilo alımı yalnızca atipik antipsikotiklerle değil, tipik antipsikotik kullanımı sırasında da görülür (137,138). Ancak, tüm ilaçlar aynı düzeyde kilo artışına yol açmazlar. Kilo alımı klozapin ve olanzapinle çok yüksek; ketiyapin, zotepin, klorpromazin ve tioridazinle yüksek; risperidon ve sertindolle orta; ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindonle düşük düzeylerde bulunmuştur (139). Nasrallah ve ark. (133)'nin yapmış olduğu bir çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir. Başka bir kaynakta kilo alımına sebep olma eğilimleri, şu şekilde sıralanmıştır: Klozapin ve olanzapin ile en fazla; bunlar

risperidon ve ketiyapinin eşit etki ile izlemekte olduğu; ziprasidon ve aripiprazolün de eşit etkili olarak daha az bu eğilimlerinin olduğu belirtilmiştir (100). Kinon ve ark. ise olanzapin ile tedavi edilen hastalarda, haloperidol ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede daha fazla kilo artışının olduğunu ve erken dönemdeki kilo artışının 39 hafta sonra plato çizdiğini saptamışlardır. İlaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı görülmektedir (93,140). Başka bir çalışmada tedavi öncesi daha düşük kiloda olanlarda olanzapin ve risperidon tedavisiyle daha fazla kilo artışı olduğu; cinsiyet, yaş, günlük tedavi dozu ve tedavi süresinin kilo değişiminde etkisiz olduğu vurgulanmıştır (141). Cerit ve ark. (142)'nin yaptığı çalışmada olanzapin ve klozapin kullanan hastaların BKİ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte, flufenazin ve risperidon kullanan hastaların BKİ ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda obezite (BKİ'si 30 üzeri olan) kombine antipsikotik ve risperidon kullanan hastalarda daha fazla tespit edilmiş olup bunu olanzapin ve klozapin takip etmektedir. Klozapin kullanan hastalarda çok az bir farkla BKİ ortalaması en yüksek bulunmuştur. Bunun yanında en düşük BKİ züklopentiksol alan 2 hastada (24.9 ± 1.9) bulunmuştur.

Hastalarımızın aldıkları ilaçların çeşitli olması ve hastaların bazılarının kombine ilaç tedavisi almaları nedenleri ile klorpromazin eşdeğer günlük tedavi dozları hesaplanmıştır. Metabolik sendrom sıklığı ile eşdeğer ilaç dozları arasında önceden bazı farklı ilaçlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi ilişki bulunmamıştır (93,140,141).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda metabolik sendrom sıklığı (ATP III, ATP III A ve IDF'ye göre) biperiden alanlarda anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Biperiden ile metabolik sendrom arasındaki bu ilişki ile ilgili literatürde bir bilgiye rastlanmamıştır. Biperiden kullanımı daha çok bilindiği üzere tipik antipsikotiklerle beraberdir. Literatürde tipik antipsikotiklerin daha az metabolik yan etki yaptığına işaret edilmektedir (74,76). Biperiden kullanan hastaların ilaç grupları gözden geçirildiğinde en fazla kombine ilaç alan grup ve sonrasında risperidon grubu gelmektedir. Kombine ilaç alan hastaların %48.4 (15 hasta)'u risperidon alan hastaların %21.1 (4 hasta)'i biperiden almaktadır. Kombine grubun %75.4'ü atipik olması ve biperiden kullananların geri kalan

hastalardan 4'ü tipik 9'u atipik olması belirgin atipik hakimiyeti olan grupta biperiden kullanımına işaret etmektedir.

Vural 2007'deki (2) tez çalışmasında hem sistolik hem diyastolik kan basıncı klozapin, risperidon ve olanzapin kullananlarda yüksek bulunmuştur. Literatürde antipsikotik ilaçların kan basıncı üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda kan basıncı yüksekliği bir ilaca özgül bulunmamıştır. Hatta klozapin alan hastaların sistolik basınç (101.6 ± 14.2 mm/hg) ve diyastolik basınç (65 ± 10 mm/hg) ortalaması diğer ilaç gruplarına göre düşük değere sahiptir. En düşük değerler sertindol ($90/60$ mm/hg) hastasında saptanmıştır.

1994'ten beri ikinci kuşak antipsikotik tedavisi sırasındaki DM ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde, en sık klozapinle olduğu görülüyor (143-153). Literatürde ketiyapin (154,155) ve risperidon (156) tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkta bildirilmiştir (76). Ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir (133). Farklı çalışmalarda da benzer veriler bulunmuştur. Glikoz yüksekliği perfenazin, haloperidol, züklopentiksol gibi ilaçlarla bulunmamaktadır (157).

Klozapinin sebep olduğu hiperglisemi birçok çalışmada vurgulanmıştır; Yazıcı ve ark. (158), Hagg ve ark. (159), Melkersson ve ark. (160) ve Hendersson ve ark. (161)'nin çalışmaları ve olgu bildirimleri (143-150) dikkat çekicidir.

Kurt ve ark. (162)'nin 2002 yılındaki çalışmasında klozapin AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış oluşturmuştur ancak AKŞ değerleri normal sınırı geçmemiştir.

Correl ve ark. (132)'nin ve Vural'ın tez çalışmasında (2) ikiuçlu ve şizofreni hastalarında en yüksek AKŞ düzeyleri kombine antipsikotik kullanımı olan hasta grubunda tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda monoterapi ve kombine ilaç tedavisi alan hastalar arasında AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Bununla birlikte AKŞ ortalaması en yüksek olduğu ilaç grubu klozapin (ortalama açlık glikozu: 168.8 ± 165 mg/dL) alan hasta grubudur. 2. olarak kan şekeri yüksekliği ziprasidon (135.7 ± 27.6 mg/dL) alan 3 hastada bulunmuş olup bu

durum literatürle uyumlu değildir (2,74,134,98). Ziprasidonda bu değerlerin neden yüksek olabileceği yukarıda açıklanmıştır. Diğer ilaç gruplarında ise kan şekeri normal sınırlar içinde bulunmuştur. En düşük AKŞ düzeyi ise flupentiksol alan 2 hastada bulunması literatürle uyumludur.

İkinci kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve TG artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanabilir (100).

Olanzapin tedavisi sırasındaki kilo artışı ve serum kolesterolü arasında anlamlı birliktelik vardır. Haloperidol ile karşılaştırıldığında tokluk serum kolesterolünün olanzapin kullananlarda daha yüksek olduğu saptanmış ve daha fazla kilo artışı olan hastalarda serum kolesterol düzeyinde yükselme riskinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (140).

Hiperlipidemi ve hiperleptinemi riski klozapin, olanzapin kullanımıyla en fazla, ketiyapin kullanımıyla orta düzeyde, risperidon ile daha düşük ve ziprasidon ile ise en düşüktür (134).

Tandon ve ark. (100)'nin yaptığı çalışmada atipik antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve TG artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır.

Bizim çalışmamızda monoterapi ve kombine ilaç tedavisi alan hastalar arasında total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik. Bununla birlikte amisülpirid alan 2 hasta (263 ± 45.3 mg/dL), ve haloperidol alan 1 hastada (201 mg/dL) total kolesterol değerleri yüksek bulunmuştur.

Klozapin ile tedavi edilen hastalarda tipik antipsikotik kullananlara göre serum TG'lerinde anlamlı artış görüldüğü bir çok çalışmada bildirilmiştir (101,102,161,163). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada da Atmaca ve ark. klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidonu leptin ve TG düzeylerinde yaptıkları değişiklikler yönünden karşılaştırmıştır(164). Klozapin ve olanzapin kullanan grupta ketiyapin ve özellikle risperidon kullanan gruba göre leptin ve TG düzeylerinde daha büyük artışlar saptanmıştır. Aynı araştırmacılar olanzapin, ketiyapin ve haloperidolü karşılaştırmış, olanzapin kullanan grupta

ketiyapin ve haloperidol kullanan gruba göre TG düzeylerinde daha fazla artış olduğunu bulmuştur (84).

Çalışmamızda monoterapi ve kombine ilaç terapisi alan hastalar arasında TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla beraber ortalama TG düzeyleri klozapin (206 ± 102.9) grubunda en yüksek çıkmıştır. Bu da literatürle uyumludur.

Sasaki ve ark. (165), uzun süreli fenotiazin tedavisi alan şizofreni hastalarında ortalama serum HDL düzeyini, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük belirlemişlerdir. Ayrıca Demirci ve ark. yaptığı çalışmada tipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında serum HDL düzeyini kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulmuşlardır (166). Bir başka çalışmada olanzapin ve risperidon karşılaştırılmış, olanzapin kullananlarda en az 6 aylık tedavi sonunda daha yüksek TG, daha düşük HDL düzeyleri bulunmuştur (167). İkinci kuşak antipsikotikler ve klasikler karşılaştırıldığında, risperidon dışında, hem klasik hem de ikinci kuşak antipsikotiklerin HDL'yi anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda en düşük ortalama HDL düzeyine ketiyapin grubunda (37.3 ± 15.5) rastlanmıştır. En yüksek ortalama değer amisülpirid alan 2 hastada bulunmuştur.

Literatürde LDL düzeyi ile yapılmış çalışmalarda olanzapin ile LDL düzeyleri arasında ilişki daha çok bulunmuşken (169-171) klozapin ile ilişki bulunmamıştır (172). Başka bir çalışmada klozapin ve olanzapinde minimal değişiklikler görülmüştür (173).

Bizim çalışmamızda LDL düzeyleri açısından monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun yanında normal değerlerin üzerinde olmamakla birlikte en yüksek LDL değerleri amisülpirid alan 2 hastada (162.5 ± 30.4) bulunmuştur.

Çalışmamızın kesitsel nitelikte olması, çalışmadaki hasta sayısının az olması, farklı ilaç gruplarının hasta sayıları arasında benzerlik olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca düzenli olarak takipleri olan bu hastaların tedavisinin hekim tarafından ilaçların yan etkilerine, hastalığın dirençli olmasına

göre düzenlenmiş olması ihtimali nedeni ile çalışmamızdaki veriler etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızda her ne kadar kısıtlılıklar olsa da toplumumuzdaki şizofreni hastalarının metabolik sendrom sıklığı, kullandıkları ilaçlar ve metabolik parametreler hakkında öngörümüzün olmasını sağlamakta faydalı olabilir. Şizofreni hastalarında ilaç kullanımı olmadan da metabolik sendrom sıklığı arttığı göz önünde bulundurulmalı ve ilaç seçiminde psikotik belirtilerin yatıştırılması yanında önceden yapılmış bir çalışmada belirtildiği gibi yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen metabolik sendrom ve psikiyatrik hastalık birlikteliği açısından da hastaların değerlendirilmesi unutulmamalıdır (174).

Sonuç olarak, çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda dahil olmak üzere ülkemizde yapılmış olan çalışmaların sonuçları farklıdır. Hasta sayılarının daha fazla olduğu daha sistemli çalışmaların yapılması ülkemizdeki şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom sıklığını daha sağlıklı olarak ortaya koyacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük olmakla beraber ülkemizde yapılmış olan iki çalışmadan yüksek bir çalışmadan düşük bulunmuştur.

2. Metabolik sendrom ölçütlerinden özellikle HDL düşüklüğü, TG ykseklėđi ve abdominal obezite ile ilgili ölçütlerin pozitifliği dikkat çekmektedir.

3. İlaç gruplarına göre sınıflandırıldığında metabolik sendrom sıklığı klozapin, ketiyapin, kombine antipsikotik grubu, risperidon, olanzapin şeklinde sıralanmıştır.

4. Metabolik sendrom sıklığı ile klorpromazine eşdeğer ilaç dozları ilişkisiz bulunmuştur.

5. Hastalardan biperiden alanlarda anlamlı olarak daha az metabolik sendrom saptanmıştır.

6. Monoterapi ve kombine antipsikotik tedavisi alan hastalar arasında kan basıncı, bel evresi, BKİ, AKş, total kolesterol, TG, HDL ve LDL değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

7. Hasta sayılarının daha fazla olduğu daha sistemli çalışmaların yapılması ülkemizdeki şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom sıklığını daha sağlıklı olarak ortaya koyacaktır.

8. şizofreni hastalarının yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008;19:124-132.
2. Vural M: Şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastalarında antipsikotik ilaç kullanımı ile metabolik sendrom ve diğer metabolik süreçlerin ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği. İstanbul 2007 (yayınlanmamış), s.1-43.
3. Toalson P, Ahmed S, Hardy, T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:152-158.
4. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005;118:15-22.
5. Ito MK. The metabolic syndrome: pathophysiology, clinical relevance and use of niacin. *Ann Pharmacother*. 2004;38:277-285.
6. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. *Neuropsychopharma Col Hung*. 2004;6:86-89.
7. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, John V, Parepally H, Gershon S, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder bipolar subtype. *Bipolar Disord*. 2004;6:314-318.
8. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:575-579.
9. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80:19-32.

10. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004;49:753-760.
11. Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, Mc Guire HC, Hay DP. Metabolic issues with atypical antipsychotics in primary care: dispelling the myths. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5:6-14.
12. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) (çeviri editörü Köroğlu E). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007:456.
13. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT: The quality of life scale an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10:388-389.
14. Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A (editörler) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı'nda (2.baskı). İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005:134-154.
15. Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic treatment of schizophrenia 2003.pg: 13-20-21, 107-127, 209-217.
16. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:83-86.
17. Öztürk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı (10.Basım). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:217-279.
18. Boydell J, Murrey RM. Urbanization, migration and risk of schizophrenia. Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M (editors). *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge University Pres, 2003:49-67.
19. Black DW, Andreasen NC. Schizophrenia, schizophreniform disorder and delusional disorder. Halc RE, Yudofelcy SC (editors). *Synopsis of Psychiatry*, Washington, American Psychiatric Pres, 1996:393-437.

20. Helzer J. Schizophrenia Epidemiology. Michels R (editor). Psychiatry. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989:1-17.
21. Dassa D, Sham PC Jr, Van Os J, Abel K, Jones P, Murray RM. Relationship of birth season to clinical features, family history, and obstetric complication in schizophrenia. *Psychiatr Res.* 1996;64:11-17.
22. Köroğlu E. Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2004:189-195, 292-319.
23. Kırtaş Ö: Şizofreni Altıplerinde Serum Nitrik Oksid Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ 2007 (yayınlanmamış), 8-56.
24. Jablensky A. The 100 year epidemiology of-Schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997;28:111-125.
25. Şimşek D: Şizofreni Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ 2006 (yayınlanmamış), 7-57.
26. Buchanan RW, Carpenter WT: Schizophrenia: Introduction and overview, 7th ed, Volum I, in Comprehensive Textbook of Psychiatry. Edited by Sadock BJ, Sadock VA. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000;1096-1110.
27. Taneli S, Taneli Y. Çocuk ve Ergenlerde Şizofreni. Aysev AS, Taner IT (editörler). Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kitabında (1. baskı). İstanbul, Asimetrik Paralel, 2007:349-357.
28. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psych Clinics Nort Am.* 1998;21:1-25.
29. Zipursky RB. Volumetric MRI assesment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;35:501-516.

30. Stevens JR. Neurology and neuropathology of schizophrenia, in Schizophrenia as a Brain Disease. Edited by Hern FA, Nasrallah HA. New York, Oxford University Pres, 1987:112-147.
31. Gur RE, Chin S. Laterality in functional brain imaging studies in schizophrenia. Schizophr Bull.1999;25:141-156.
32. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Çizgi tıp yayınevi, Ankara, 2003:69-163.
33. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry. 2002;159:1080-1092.
34. Cannon TD, Van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, And controls. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:35-41.
35. Kültür S, Mete L. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997:321-353.
36. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, şizofreni-I Kitabı'nda (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:83-86.
37. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry. 2004;161:889-895.
38. Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı, Birsöz S, Karaman T (çeviri editörleri). Güneş Kitapevi, Ankara, 2003:260-277.
39. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. Çizgi TıpYayınevi, Ankara, 2001,256-303.
40. Işık E. Güncel Şizofreni; Ankara, Asimetrik Paralel, 2006:63-94.
41. Kaplan HI, Saddock BJ. Synopsis of Psychiatry. Eighty edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 1998:456-492.

42. Freud S. Pskikopatoloji. Atalay H (editör). İstanbul, Payel Yayınları, 1999:193-211.
43. Freud S. Metapsikoloji. Yardımlı A. (editör). İstanbul, İdea Yayınları, 2000:43-70.
44. Harvey CA, Panelis C, Taylor J, McCabe PJ, Lefevre K, Campbell PG, et al. The Camden schizophrenia surveys II. high prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relation ship to sociodemographic factors. Br J Psychiatry. 1996;168:418-426.
45. Nasrallah HA, Smeltzer DJ (Çeviri editörü: Alptekin K), Şizofreni güncel tanı ve tedavi kitabı (1. baskı) AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon, 2005:25-39.
46. Helzer SE Schizophrenia: Epidemiology Psychiatry. R Michels (editor), 1. cilt, Philadelphia, SB Lippincott Company, 1989;54:1-17.
47. Castle DJ, Murray RM. The epidemiology of late onset Schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19:691-700.
48. Lencz T, Smith C, Auther A, Cornblatt B. Severity of baseline positive symptoms predicts psychosis in adolescents prodromal for schizophrenia. Schizophr Res. 2003;60:20.
49. Lewine R, Burbach D, Melzer HY. Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1984;141:84-87.
50. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), (çeviri editörü Köroğlu E). Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2005:141-142.
51. Işık E, U Işık. Şizofreni. Işık E, Taner E, U Işık (editörler). Güncel Klinik Psikiyatri kitabında (2. Baskı). Ankara, Asimetrik Paralel, 2008:81-114.
52. Crow TJ. Molecular pathology of scizophrenia: more than one disease process?. Br Med J. 1980;280:66-68.

53. Crow TJ. The two syndrome-concept: origins and current status. *Scizophr Bull.* 1985;11:471-486.
54. Andreasen NC. Negative and positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:789-794.
55. Herman HE, Baldwin JA, Christie D. A record linkage study of Mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic. *Psychol Med.* 1983;13:581-593.
56. Murray RM. Early identification of poor outcome schizophrenia. Treatment an-resistant schizophrenia and its management. X world congress of psychiatry, 23-28 august 1996, Madrid, Spain.
57. Ho BC, BlackDW, Andreasen NC. Schizophrenia and other psychotic disorders. Hales RE, Yudofsky SC (editors) In: *Essentials of Clinical Psychiatry.* London, England, American Psychiatric Publishing, 2004:189-243.
58. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:969-977.
59. Jhonstone EC. Brain Imaging and Function; the balance of century. Gattaz WF, Hafner H (editors). In: *Search for the Causes of schizophrenia.* 1999:293-305.
60. Jablensky A. The epidemiological horizon. In: Hirsch SR, Weinberger D. (editors) *Schizophrenia.* USA, Blackwell Publishing, 2003:203-231.
61. Hafner H, Löffler W, Maurer K. Onset and prodromal phase, as determinants of the course. Gattaz WF, Hafner H (editors) In: *Search for the Causes of schizophrenia.* Vol. IV. Balance of the Centruy. 1999:35-58.
62. Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. Köroğlu E, Güleç C (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı'nda* (2. baskı). Ankara, HYB Basım Yayın, 2007:648-57.
63. Çetin M. Antipsikotik ilaçlar. Işık E, Taner E, U Işık (editörler). *Güncel Klinik Psikiyatri kitabında* (2. Baskı). Ankara, Asimetrik Paralel, 2008:583-602.

64. Çetin M. Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:861-880.
65. Çetin M, Ceylan ME. Tipik antipsikotikler ve antipsikotik tedavinin klinik ilkeleri. Ceylan ME, Çetin M (editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:881-936.
66. Ertuğrul A. Şizofreni etiyojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri. 2005;1:6-14.
67. Çetin M. Şizofrenide temel nöropsikofarmakoloji. Ceylan ME, Çetin M (editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de (3. baskı). İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri. 2005:83-124.
68. Yağcıoğlu EA. Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde "atipiklik" bir üstünlük mü?. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18:364-374.
69. Çetin M. Yeni antipsikotikler: I- Serotonin-dopamin antagonistleri. Ceylan ME, Çetin M (editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni- II'de (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:937-996.
70. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. Klinik Psikiyatri. 2000;1:13-21.
71. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophr Res. 2004;70:1-17.
72. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. Expert Opin Pharmacother. 2001;2:1571-1582.
73. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res. 2004;71:195-212.
74. Mete L, Ünsal PÇ. Yenin Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri: Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2004;14:168-177.

75. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.

76. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı?. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6:259-266.

77. Bapista T, Kin NM, Beaulieu S, Bapista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:205-219.

78. Çetin M. Klinik uygulamada antipsikotik tedavinin amaçları, yeni antipsikotikler ve yan etkileri. Ceylan ME, Çetin M (editörler). *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de* (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:1019-1066.

79. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr, M et al. Body weight and leptinplasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 1999;156:312-314.

80. Russel MJ, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*. 2001;15:537-551.

81. Yurtsever F, Danacı AE, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabetin mekanizması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007;17:34-42.

82. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7:167-172.

83. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:149-155.

84. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2003;60:99-100.

85. Bickerdike MJ, Vickers SP, Dourish CT. 5-HT_{2C} receptor modulation and the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 1999;1:207-214.
86. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T, et al. Involvement of the histaminergic system in leptin induced suppression of food intake. *Physiol Behav.* 1999;67:679-683.
87. Wirsing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:7-10.
88. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:4-10.
89. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100:3-16.
90. Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry.* 1997;42:233-246.
91. Wetterling T, Mübigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics?. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;60:16-19.
92. Umbricht DS, Pollack S, Kane J. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:157-160.
93. Hummer M, Kemmler G, Kirz M. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5:437-440.
94. Felker B, Yazel JJ, Short D. Mortality and medical co-morbidity among psychiatric patients: a review. *Psychiatr.* 1996;47:1356-1363.
95. Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H, Bessho H, Hirayama J, Hanabusa T et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai.* 1987;70:90-93.

96. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996;37:68-73.
97. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry*. 2006;14:152-164.
98. Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. *Drugs Today*. 2004;40:445-464.
99. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 2007;33:169-175.
100. Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare?. *Current Psychosis and Therapeutics Reports*. 2003;1:15-21.
101. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2079-2081.
102. Spivak B, Lamschtein C, Talman Y. The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 1999;22:98-101.
103. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: Metabolik sendrom. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi*. 2003;13:121-127.
104. Bloomgarden ZT. Definitions of the Insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27:824-830,
105. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
106. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-722.

107. Arslan M. Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, Ankara, 2003:1-13.

108. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1998;81:18-25.

109. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am.* 2000;84:149-161.

110. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005;112:666-673.

111. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2487.

112. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung and blood institute/american heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433-438.

113. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, 2005.

114. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-359.

115. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2004;27:2444-2449.

116. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 1998;26:425-431.

117. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal O. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma TG düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2001;29:274-285.

118. Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. Int J Cardiol. 1998;63:295-303.

119. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Lipid Res Clin. 1995;36:839-859.

120. Gemalmaz A, Aydın S, Başak O, Dişçigil G, Karul A. Prevalence Of The Metabolic Syndrome In A Rural Turkish Population: Comparison And Concordance Of Two Diagnostic Criteria. Turk J Med Sci. 2008;38:159-165.

121. Mayo foundation for medical education and reserarch. By Mayo clinic staff; Metabolic syndrome and risk factors. 2004;37:454-474.

122. Buzzetti R, Petrone A, Zavarella S, Zampetti S, Spoletini M, Potenziani S, et al. The glucose clamp reveals an association between adiponectin gene polymorphisms and insulin sensitivity in obese subjects. Int J Obes. 2007;31:424-428.

123. Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the gherlin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6672-6677.

124. Akşun ZDÇ: Bipolar bozukluğu olan ve bipolar bozukluğu olmayan olgularada metabolik sendrom sıklık ve parametrelerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. İstanbul 2005 (yayınlanmamış), s. 20-24.

125. Ford E. Giles W, Mokdad A. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2004;27:2444-2449.

126. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):548-553.
127. Kurt E, Altınbaş K, Alataş G, Özver İ. Kronik Psikiyatrik Hasta Servislerinde Tedavi Görmekte Olan Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı. *Türkiye’de Psikiyatri.* 2007;3:141-145.
128. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2006;83:87-93.
129. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E et al. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007;98:247-252.
130. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21:93-98
131. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6:74-77.
132. Correll CU, Fredericson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?. *Schizophr Res.* 2007;89:91-100.
133. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: Evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:7-14.
134. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs.* 2004;64:701-723.
135. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients

treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1217-1221

136. Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics*. 2006;47:491-497.

137. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-1695.

138. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:7-10.

139. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:205-219.

140. Kinon BJ, Basson BR, Glimore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: Weight related Health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:92-100.

141. Lee E, Leung CM, Wong E. Atypical antipsychotics and weight gain in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:864-866.

142. Cerit C, Yıldız M, Candan S. Psikotik bozukluğu olan ve antipsikotik ilaç kullanan hastalarda obezite sıklığı ve bir yılın sonunda kilo değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006;16:1-6.

143. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:108-111.

144. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry*. 1998;44:778-783.

145. Colli A, Cocciolo M, Francobandiera F, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care*. 1999;22:176-177.
146. Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93:217-218.
147. Mohan D, Gordon H, Hindley N, Barker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry*. 1999;174:180-181.
148. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry*. 1996;153:737-738.
149. Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry*. 1997;171:90-91.
150. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33:120-121.
151. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care*. 1999;22:1002-1003.
152. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother*. 2000;34:865-867.
153. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:687-689.
154. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry*. 2000;45:668-669.
155. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:556-557.
156. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment?. *Psychosomatics*. 2000;41:369-370.

157. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Yan Etkiler. Klinik Psikiyatri. 2006;9:5-16.
158. Yazıcı KM, Erbas T, Yazıcı AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998;106:475-477.
159. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. J Clin Psychiatry. 1998;59:294-299.
160. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry. 1999;60:783-791.
161. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. Am J Psychiatry. 2000;157:975-981.
162. Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofreni ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2002;12:57-63.
163. Spivak B, Roitman S, Vered Y. Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. Clin Neuropharmacol. 1998;21:245-250.
164. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Üstündag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2003;64:598-604.
165. Sasaki J, Kumagae G, Sata T, Kuramitsu M, Arakawa K. Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. Atherosclerosis. 1984;51:163-169.

166. Demirci H, Koku N, Çınar Y, İnem C. Tipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2003;13:50-56.

167. Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2004;65:557-564.

168. Kurt E, Oral ET. Antipsychotics and glucose, insuline, lipids, prolactin, uric acid metabolism in schizophrenia Abstracts of the 15. Congress of ECNP October 2002, vol. 12;276.

169. Simpson GM, Weiden PP. Ziprasidone vs olanzapine in schizophrenia: 6-month continuation study (abstract). Eur Neuropsychopharmacol. 2002;310.

170. Glick ID, Romano SJ, Simpson G. Insulin resistance in olanzapine and ziprasidone treated patients: results of a double blind, controlled 6-week trial. Annual Meeting of the American Psychiatric Association May 5-10, 2001, New Orleans, LA.

171. Ozguven HD, Oner O, Baskak B, Oner P, Atbasoglu EC. The metabolic and clinical effects of olanzapine and Quetiapine: preliminary findings from a randomized single blinde trial in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2004;67:190-191.

172. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses a comparison between different antipsychotic agents. Psychopharmacology (Berl). 2001;154:205-212.

173. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. J Clin Psychiatry. 2002;63:856-865.

174. Altındağ A, Demirbağ R, Saraçoğlu G. Metabolik Sendromda Yaşam Kalitesi: Komorbid Psikiyatrik Bozuklukların Etkisi. Türkiye'de Psikiyatri. 2008;10:29-33.

8. EKLER:

Ek: 1-Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onay formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ ETİK KURULU
MEDICAL ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, UNIVERSITY OF GAZİANTEP
GAZİANTEP-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI	Yard.Doç.Dr.Osman VIRİT				
	KOORDİNATOR MERKEZ					
	DESTEKLEYİCİ FIRMA					
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/ Tarihi	Dili			
	PROTOKOL	-	Türkçe			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	Türkçe			
	OLGU RAPOR FORMU	-				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06-2008/ 106	Tarih: 30/06/2008				
	Fakültemizde yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 30.06.2008 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı /Adı/ Soyadı Etik Kurul Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	
Prof. Dr.Münife NEYAL Başkan	Nöroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Nöroloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hst.A.D.(Gstr.B.D.)	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> E	
Prof.Dr.Levent ELBEYLİ	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Göğüs Cerrahi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Haluk A.SAVAŞ Üye	Psikiyatri	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Psikiyatri A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Suna ERKILIÇ/ Üye	Patoloji	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Patoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ Üye	Farmakoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. İdris GEYİKLİ Üye	Biyokimya	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Yeşim SÜRMEHİNDİ Üye	Eczacılık	Gaziantep Üniv. Araştırma ve Uyg.Hast.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Ek 2: Hastalar için bilgilendirilmiş olur formu

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) formu

Araştırmanın konusu	: Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı
Araştırmanın amacı	: Şizofreni hastalığına ne sıklıkta metabolik sendrom eşlik ettiğini araştırmak amaçlanmıştır.
Araştırmaya katılma süresi	: 2 ay
Araştırmaya katılacak yaklaşık gönüllü sayısı	: 100 kişi

Bu çalışmada şizofreni hastalarında önemli bir sorun oluşturabilecek olan metabolik sendrom sıklığını saptamak için tansiyonunuz, kilonuz, boyunuz ve bel çevreniz ölçülecektir. Ayrıca dosyadaki bilgileriniz incelenecek metabolik sendrom tanısı için gerekli olan biyokimyasal değerler, kullandığınız tedaviler ve ilişkili olabilecek diğer veriler kullanılacaktır. Bu işlemlerin size herhangi bir zararı dokunmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz takdirde tedavinizin sürdürülmesini kesinlikle etkilemeyecektir.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda, aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi, kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Bilgi verebilecek kişi:	<i>İmza</i>
VELİ , VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Yakınlığı:	<i>İmza</i>
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	<i>İmza</i>
GEREKTEĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BİLGİ İÇİN BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
TANIK	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Görevi:	Faks : (0)
Adresi:	
	<i>İmza</i>

Not. Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.

