

## ÖZET

Psikotik bozukluklar kavramı, şizofreni hastalığı da dahil olmak üzere genel anlamda; gerçeği değerlendirme yetisinin bozulduğu hastalıklar grubunu tanımlamaktadır. Tedavide kullanılan atipik antipsikotiklerin oluşturduğu metabolik yan etkiler ise “metabolik sendrom” başlığı altında yer almaktadır.

Biz bu çalışmamızda; düzenli atipik antipsikotik tedavi görmekte olan 60 hastayı ve 60 kişilik kontrol grubunu; atipik antipsikotik tedavisi ile oluşabilecek metabolik sendromu saptamak amacıyla değerlendirmeye aldık. Hasta ve kontrol grubundan biyokimyasal inceleme amacıyla kan örneği alınarak açlık kan şekeri, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), total kolesterol, trigliserid düzeyleri saptandı. Hasta ve kontrol grubunun boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda sigara, alkol kullanımının, televizyon izleme sıklığının, gün içinde atıştırma sıklığının, tatlı yeme sıklığının ve egzersizin metabolik sendrom ile ilişkisi araştırıldı.

Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubunda yapılan bu ölçümler sonucunda; 24 (%40,0) hastada metabolik sendrom saptanırken, 36 (%60,0) hastada saptanmadı. Kontrol grubunda ise 14 (%23,3) kişide metabolik sendrom saptanırken, 46 (%76,7) metabolik sendrom saptanmadı. Yapılan değerlendirme sonucunda, hasta grubunda kontrol grubuna oranla metabolik sendrom sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu belirlendi. ( $p \leq 0,050$ )

Hasta ve kontrol grubunda sigara, alkol kullanımının, gün içinde atıştırma sıklığının, tatlı yeme sıklığının metabolik sendrom sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığı saptandı. İlginç olarak; televizyon izleme alışkanlığı olanlarda metabolik sendrom sıklığı düşük saptandı.

Sonuçlarımız, hastalarımızdan atipik antipsikotik tedavi alanlarda metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermektedir. Metabolik sendrom sıklığının en yüksek olduğu hastaların ise klozapin ve olanzapin kullanmakta olduğu görülmektedir. Metabolik sendrom sıklığının düşük olduğu hastaların ise risperidon ve ketiapin kullanmakta olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Atipik antipsikotik, şizofreni, psikotik bozukluk, metabolik sendrom

## ABSTRACT

### The Metabolic Syndrome Widespread and Associated Variables At the Patients Using Atypical Antipsychotics

Psychotic disorders are mental disorders including schizophrenia, that person's contact with reality is impaired. The metabolic side effects of atypical antipsychotics is defined as, "metabolic syndrome".

In our study, we evaluate 60 patients who are taking regular atypical antipsychotics and a control group consists 60 persons to determine the metabolic syndrome can be caused by atypical antipsychotics. We collected blood samples from both patient and control groups for biochemical evaluation. In both groups; fasting blood sugar, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), total cholesterol, triglycerid levels were determined. We evaluated the weight, height and waist measures of both groups.

We investigated the effects of smoking status, alcohol consumption, watching television, food intake behavior and sweet drink consumption on metabolic syndrome.

We determined 24 (%40,0) patients had metabolic syndrome, 36(%60,0) patients did not. In control group, 14(%23,3) persons had metabolic syndrome, 46(%76,7) persons did not.

In the patient and control group, we didn't determined any statistically meaningful relationships between; smoking status, alcohol consumption, food intake behavior and sweet drink consumption and metabolic syndrome. Interestingly we found low metabolic syndrome rates at the people who watches television every night.

In conclusion we found that; in the patient group, the metabolic syndrome rates were statistically higher than the control group. We determined highest rates of metabolic syndrome at the patients using clozapine and olanzapine treatment and lower rates at the patients using risperidone and quetiapine.

**Key words:** atypical antipsychotics, schizophrenia, psychotic disorders, metabolic syndrome

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Genel popülasyonda psikotik bozuklukların takip ve tedavisi; hastaların sosyal, işlevsel, mesleki, akademik alanlardaki işlevsellik kayıpları nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Psikotik bozuklukların tedavisinde geçmişten beri kullanılan ve tipik antipsikotik olarak tanımlanan tedavilerin yerini günümüzde yavaş yavaş atipik antipsikotikler almaya başlamaktadır.

Atipik antipsikotiklerin psikotik bozuklukların tedavisinde kullanımı ile birlikte; hastaların hem psikotik bulgularında düzelme sağlanmakta hem de tipik antipsikotiklerin ortaya çıkardığı yan etkilerden hasta korunmaktadır.

Ancak atipik antipsikotiklerin kullanımı ile hastalarda endokrin yan etkiler açığa çıkabilmekte ve bu yan etkiler, metabolik sendrom başlığı altında toplanmaktadır.

Metabolik sendrom genel olarak; glikoz metabolizmasında bozulma, obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL) ve hipertansiyonla karakterizedir.

Diabetes mellitus ve kalp hastalıkları için zemin oluşturan metabolik sendromun doğru tanınması ve gerekli önlemlerin alınması atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hasta grubunda büyük önem taşımaktadır.

## GENEL BİLGİLER

### Psikotik Bozukluklar ve Şizofreni

Psikotik bozukluklar etyolojik ve klinik olarak heterojenite gösteren hastalıklar grubunu içermektedir. Araştırmacılar bu hasta gruplarını etyoloji, prognoz, tedaviye yanıt açısından ele almış ve farklı alt tanı grupları tanımlamışlardır.<sup>1</sup> Şizofreni disfonksiyonel ve gerçeğe uygun olmayan inanışlar, normal olmayan algı deneyimleri, normal olmayan duygulanım ve uygunsuz davranışlarla seyreder ve psikotik bozukluklar sınıflaması içinde yer alır.<sup>2</sup> Mental hastalıkların tanısallık ve istatistiksel sınıflandırmasına (DSM IV) göre şizofreni tanı ölçütleri Tablo 1'de görülmektedir.<sup>3</sup>

Şizofreni ilk olarak Emil Kraepelin (1896) tarafından tanımlanmıştır. Epidemiyolojik veriler genel nüfusta yaşam boyu şizofreni prevalansının % 0.5-1.6 olduğunu bildirmektedir.<sup>4</sup> Münih takip çalışmasında göre şizofreni prevalansının 7/1000 olduğu saptanmıştır.<sup>5</sup> Danimarkada yapılan takip çalışmasına göre de şizofreni prevalansı 2-4/1000 olarak bildirilmektedir.<sup>6</sup> Şizofreni rahatsızlığının genler ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi sonucu açığa çıktığı düşünülmektedir. Araştırmacılar şizofreni rahatsızlığı için etkili olduğu düşünülen muhtemel genleri saptamaya çalışmaktadır ancak kesin veriler henüz mevcut değildir.<sup>6</sup> Bu genlerin; fetal hipoksi, hastanın doğum mevsimi, stresli hayat olayları, esrar kullanımı gibi multipl faktörlerle etkileşimde bulunması sonucu şizofreni rahatsızlığının oluşabildiğine dair veriler bulunmaktadır.<sup>7,8,9,10</sup>

**Tablo 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) hezeyanlar (sanrılar)
- (2) halüsinasyonlar (varsanılar)
- (3) dezorganize ( karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans)
- (4) ileri derecede dezorganize ya da katotonik davranış
- (5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) yada avolasyon

**NOT:** Hezeyanlar bizar ise ya da hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

**B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu:** İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.)

**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 (ör. 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 semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Nöbetler ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum nöbetleri ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

**E. Madde kullanımının /genel tıbbi durumun dışlanması:** Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

**F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi:** Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Erkek ve kadınlarda yaşam boyu şizofreni riskinin benzer olduğu bildirilmektedir.<sup>11</sup> Ancak erkeklerde başlangıç yaşı erken yirmili yaşlarda pik yapmakta iken kadınlarda yirmili yaşların geç dönemlerinde pik yapmaktadır.<sup>12</sup> Kadınlarda, kırkbeş yaşlarında yine bir pik olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup>

Kadınlarda genel olarak psikotik bozuklukların daha ılımlı seyrettiği ve psikososyal açıdan tedavi cevaplarının daha olumlu olduğu bildirilmektedir.<sup>13</sup> Yine kadınlarda, psikotik bozuklukların doğum sonrası ve perimenapozal dönemde daha sık alevlenmeler gösterdiği belirtilmektedir.<sup>14,15</sup>

### **Antipsikotikler**

Şizofreninin ve psikotik bozuklukların biyolojik temelleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak monoamin sınıfından olan dopaminin, şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomlarda anahtar rol oynadığı bilinmektedir.<sup>17</sup> 25 yıldan fazla bir süredir dopamin düzeyini artıran ilaç ya da hastalıkların pozitif psikotik semptomları kötüleştirebildikleri ya da bunlara yol açabildikleri, dopamini azaltan ilaçların ise bu semptomları azaltabildikleri ya da ortadan kaldırabildikleri gözlenmektedir. Örneğin, kokain ve amfetamin gibi uyarıcı ilaçlar, dopamin salınmasına neden olurlar ve uzun süre kullanıldıklarında şizofreniden ayırt edilemeyen bir paranoid psikoz tablosuna yol açabilirler. Ayrıca pozitif psikotik semptomları tedavi etme gücüne sahip tüm antipsikotikler, dopamin reseptörlerini, özellikle D2 reseptörlerini bloke ederler.<sup>18</sup>

Dopamin, merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin %80'ini oluşturur. Beyinde 300-400 bin dopamin nöronu olduğu tahmin edilmektedir.<sup>17</sup>

Beyinde iyi tanımlanmış 4 dopamin yolağı bulunmaktadır.

- 1-Mezolimbik dopamin yolağı
- 2-Mezokortikal dopamin yolağı
- 3-Nigrostriatal dopamin yolağı
- 4-Tuberoinfundibuler dopamin yolağı

**1. Mezolimbik dopamin yolağı:** Beyin sapının ventral tegmental bölgesindeki dopaminerjik hücre gövdelerinden başlayıp, Nucleus Accumbens gibi beyin limbik bölgelerinde yer alan akson terminallerine uzanırlar. Bu yolağın, duygusal davranışlarda önemli bir rolü olduğu sanılmaktadır.<sup>19</sup>

**2. Mezokortikal dopamin yolağı:** Mezolimbik dopamin yolağı ile ilişkilidir. Her iki yolağın hücre gövdeleri beyin sapının ventral tegmental bölgesinde birbirine komşudur. Ancak mezokortikal dopamin yolağı, başta

limbik korteks olmak üzere serebral korteksteki bölgelere uzanır. Mezolimbik ve mezokortikal yolların kognitif ve duyuşal işlevler ile haz almada önemli rolleri vardır.<sup>19,20</sup>

**3. Nigrostriatal dopamin yolağı:** Beyinde kilit önem taşıyan bu yolak, beyin sapındaki substantia nigrada yer alan dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkarak, bazal ganglionlara ya da striatuma uzanır. Dopaminin bu yolaktaki yetersizliğı sonucunda, rijidite, akinezi ya da bradikinezi ve tremor ile karakterize olan Parkinson hastalığı da dahil çeşitli hareket bozuklukları ortaya çıkar. Bu yolaktaki D2 reseptörlarının blokajı da az önce sayılan hareket bozukluklarına neden olabilir. Bu yolaktaki D2 reseptörlarının kronik blokajı, nöroleptiklere bağı tardiv diskineziye neden olabilir. Bu yolaktaki dopamin hiperaktivitesinin, korea, diskinezi ve tik gibi değışik hiperkinetik hareket bozukluklarının temelini oluşturduğı düşünölmektedir.<sup>21,22,23</sup>

**4.Tuberoinfundibuler dopamin yolağı:** Hipotalamustan ön hipofize uzanan dopamin nöronlarına bu isim verilmektedir. Normal koşullarda bu nöronlar aktiftir ve prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Doğum sonrasında annede bu nöronların aktiviteleri azalır ve böylelikle emzirme sırasında prolaktin düzeyleri artarak laktasyon sağlanır.

Lezyonlara ya da ilaçlara bağı olarak bu nöronların fonksiyonları bozulduğunda da prolaktin düzeyleri artabilir. Bu artış galaktore, amenore ve cinsel işlev bozukluğu gibi başka sorunlara yol açabilir.

### **Dopamin reseptörleri**

Dopamin reseptörlarının 5 alttıpi vardır. Tüm alttıpler G proteini aracılığıyla etki gösterirler. D1 ve D5 Gs proteini ile etkileşirken D2, D3 ve D4, Gi proteini ile etkileşir.<sup>24,25</sup> Ayrıca yine dopamin nöronlarında presinaptik yerleşimli, otoreseptör olarak işlev gösteren ve negatif feed-back yoluyla presinaptik nörondan dopamin salınımını azaltan dopamin reseptörleri de vardır.<sup>26</sup>

**Dopaminin reseptör düzeyinde etki mekanizması:** D1 ve D5 reseptörlarının aktivasyonu sonucu, reseptörün yapısındaki değışiklikle Gs proteini reseptöre bağlanır ve adenilat siklazın G proteini-reseptör kompleksine bağlanmasını hızlandırarak enzimin aktive olmasını sağlar. Sonuçta üretilen cAMP ikincil haberci olarak adlandırılır. cAMP'nin aktive ettiğı enzimler hücre

içine Ca iyonu girişini sağlayarak depolarizasyona ve nöronal iletme yol açarlar.<sup>27,28</sup>

D2, D3 ve D4 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu Gi proteini etkisiyle adenilat siklaz inhibe olur ve yine G proteini aracılığıyla potasyum kanalları açılarak hücre hiperpolarize olur. Sonuçta inhibitör etki açığa çıkar. D2 ve D3 reseptörleri sinaps öncesi yerleşerek otoreseptör işlevi de görebilir.<sup>28</sup>

Dopamin reseptörlerinin beyinde dağılımı:

D1 reseptörleri serebral korteks, striatum ve N. Accumbenste,

D2 reseptörleri striatum ve N. Accumbenste,

D3 reseptörleri N. Accumbenste,

D4 reseptörleri orta beyin ve amigdalada,

D5 reseptörleri hipokampus ve hipotalamusta daha yoğun olarak yerleşirler.<sup>28</sup>

Dopamin prefrontal korteks etkinliğinin düzenlenmesinde, D1 reseptörleri aracılığıyla anahtar rol oynar. Prefrontal kortekse gelen dopaminerjik uyarının aşırı artışı ya da azalması bu alanın işlevlerini bozar.<sup>29</sup>

Ventral tegmental alandan N. Accumbense uzanan dopaminerjik aksonlar haz alma düzeneğinde önemli rol oynarlar ve bağımlılık oluşumunda etkilidirler.<sup>30,31</sup>

**Nigrostriatal yolaktaki serotonin-dopamin etkileşimi:** Serotonin, hem hücre gövdelerinde hem de akson terminallerindeki dopamin salınımını inhibe eder. Bunu, dopamin nöronundaki presinaptik 5HT2A reseptörünü aktive ederek gerçekleştirir. Ters durumda 2A reseptörleri bloke edildiğinde dopamin salınımı artar. Atipik bir antipsikotik 5HT2A reseptörlerini bloke ederek dopamin salınmasını artırdığında, fazladan oluşan dopamin, D2 reseptörlerindeki blokajı tersine çevirmek için atipik antipsikotikle yarışır. Böylelikle nigrostriatal yolda D2 antagonizması tersine çevrilmiş olur. Bu durum ekstrapiramidal sendrom ve tardiv diskinezi yan etkilerinin çok az görülmesini açıklar niteliktedir.<sup>32</sup>

**Mezokortikal yolak ve negatif semptomlar üzerindeki serotonin etkisi:** Bu yolakta serotonin-dopamin dengesi, nigrostriatal yolaktakinden farklıdır. Buradaki serotonin 2A antagonizması, D2 antagonizmasını tersine çevirmekle kalmaz, dopamin aktivitesinde net bir artışa yol açar. Beynin bu bölgesindeki dopamin artışı şizofrenideki negatif semptomları azaltmada etkilidir.<sup>31,32</sup>



**Tuberoinfundibuler yolak ve serotonin:** Serotonin 2A antagonizması, bu yolaktaki D2 antagonizmasını tersine çevirebilir. Prolaktin salgılanmasında serotonin ve dopaminin antagonistik bir ilişkisi varır. Dopamin, D2 reseptörlerini uyararak prolaktin salgısını inhibe ederken, serotonin, 2A reseptörlerini uyararak prolaktin salgısını artırır. Böylelikle tipik antipsikotiklerin sadece D2 blokajıyla yaptığı prolaktin salgısının inhibe edilememesi, atipiklerle gözlenmez.<sup>30,32</sup>

**Mezolimbik yolak ve serotonin:** Serotonin 2A antagonizması, mezolimbik sistemdeki D2 antagonizmasını tersine çeviremez. Bu yolakta serotoninin, dopamin etkileri üzerinde olan antagonizması atipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerindeki etkisini tersine çevirecek kadar güçlü değildir ve atipiklerin pozitif semptomlar üzerindeki etkilerini azaltmaz<sup>32</sup>

Genel olarak antipsikotiklerin etkilerini, dopaminerjik blok yoluyla gösterdikleri kabul edilmektedir. Klasik ilaçlarda striatal dopamin reseptörü blokaj oranı % 60-80 kadardır. Atipiklerde bu oran daha düşük olabilmektedir.<sup>33</sup> Klasik ilaçlar tüm dopaminerjik yollarda blok yaparlar. Mezolimbik alanlardaki blokaj pozitif belirtileri tedavi ederken, mezokortikal yollardaki blokaj negatif belirtileri artırır. Nigrostriatal yollarda blok ise hareket bozukluklarının nedenidir. Tuberoinfundibuler yollardaki blok sonucu hiperprolaktinemi görülür.<sup>33</sup> Buna bağlı olarak cinsel işlev bozuklukları ve kilo alımı yan etkileri gözlenebilir. Klasik ilaçlarda, antipsikotik etkinin sürebilmesi için, ne kadar dopamin blokajının gerekli olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte relapsları önlemek için en az % 20 düzeyinde blok gerekli görülmektedir. Tüm antipsikotik ilaçlar, postsinaptik reseptör blokajına bağlı olarak striatum, mezolimbik ve mezokortikal alanlarda dopamin salınımını artırır. Bu artış D2 otoreseptörlerinin blokajına bağlı olarak negatif feed-back düzeneğinin çalışmaması ile açıklanmaktadır. Klasik ilaçlarda striatal dopamin blokajı ile plazma prolaktin düzeyi arasında koşutluk vardır. Yeni antipsikotik ilaçlarda (Risperidon dışında) böyle bir ilişki yoktur.<sup>34</sup>

Atipik antipsikotik ilaçlar D2 reseptör blokajı yanında 5HT2 reseptör blokajı da yaparlar. Klasik ilaçlar kadar etkindirler ve ekstrapiramidal yan etkiler de çok azdır.

Atipik etki için şu anda geçerli olan en önemli hipotez, D2 reseptörlerine düşük afinite ve hızlı disosiyasyon oranı ile bağlanmadır. Daha hızlı disosiyasyon demek D2 sistemi üzerinde daha az etki demek değildir.<sup>35</sup> Tüm

ilaçlar, dopaminin tonik transmisyonunu, okküpensleriyle bağlantılı olarak baskırlar. Ancak daha hızlı disosiyasyon oranı olan antipsikotikler, dopaminin fizyolojik etkilerinde önemli olan fazik salınımı daha az baskırlar. Sonuç olarak D2 reseptörüne daha hızlı disosiyasyon oranı gösteren ilaçlar daha az EPS (ekstrapiramidal sendrom) ve prolaktin elevasyonu yapmakta ve sekonder negatif semptomlarda daha belirgin iyileşme sağlamaktadır.<sup>35</sup>

Bu anlamda geçmişte atipiklik kriteri olarak 5 HT2/D2 oranı ele alınırken artık düşük afinite/hızlı koff oranı ele alınmaktadır. Risperidon 5HT2/D2 oranı açısından olanzapinle yada ketiyapinle karşılaştırıldığında daha yüksek bir değer sergilemektedir. Ancak bir atipiklik kriteri olarak EPS oluşturma insidansı ele alındığında Risperidon diğer iki atipik ilaca göre daha yüksek EPS oranlarıyla seyretmektedir. Bu durumda denebilir ki atipiklik göstergesi olarak 5HT2/D2 oranı yerine düşük afinite/ hızlı K-off değeri kullanılmalıdır. Bu değer kullanıldığında ketiyapin>olanzapin>risperidon sıralaması karşımıza çıkmaktadır ki bu da görülen EPS oranlarıyla desteklenmektedir.<sup>36</sup>

### **Metabolik Sendrom**

Atipik antipsikotiklerin oluşturduğu metabolik yan etkiler; bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 DM, periferik insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi,düşük HDL) ve hipertansiyonla karakterizedir.Bu yan etkiler “metabolik sendrom” başlığı altında toplanmaktadır.<sup>37</sup>

Metabolik sendrom tablosu içinde; kilo alımı, glukoz-insülin metabolizma bozuklukları, lipid metabolizma bozuklukları ve hipertansiyon yer almaktadır.<sup>38</sup>

Kilo alımı antipsikotik tedaviye bağlı ortaya çıkan önemli bir yan etkidir.<sup>39</sup> İkinci kuşak antipsikotiklerle bir yıl kullanım sonrasında anlamlı kilo artışları olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> İntra abdominal obezite ile açığa çıkan obezite; insülin rezistansı, diabet, hipertansiyon ve artmış myokard enfarktüsü ile serebrovaskuler olay riskini beraberinde getirmektedir. Yine kilo artışı görülen hastalarda; hayat kalitesi azalmakta, fiziksel fonksiyonları ve seksüel performansları kısıtlanmaktadır.<sup>40</sup>

Yetişkin tedavi paneli (ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (tanı için 3 veya daha fazla kriter gerekir).<sup>37</sup>

**Tablo 2.** ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

<b>Risk faktörü</b>	<b>Ölçüm değeri</b>
Abdominal obezite	Bel çevresi ölçümü
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Açlık trigliserid	≥ 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan Basıncı	≥ 130/85 mm Hg ya da antihipertansif ilaç kullanımı
Açlık glukoz	≥ 100 mg/dL ya da antidiyabetik kullanımı

15 mg/gün olanzapin kullanımı ile ilk 1 yıl içinde ortalama 10 kg artış olduğuna dair veriler bulunmaktadır.<sup>41</sup> Olanzapin tedavisiyle kilo artışının yağsız vücut kitlesinde artıştan çok, vücut yağındaki artış şeklinde olduğu belirtilmiştir. Hastalarda beden kitle indeksi düşüklüklerde yüksek olanlara göre daha fazla kilo almaya eğilim olduğu gözlemlenmiştir. İlaç dozunun, cinsiyetin ve yaşın kilo alımına etkisi olmadığı saptanmıştır.<sup>41</sup>

İntra-abdominal obezite ile açığa çıkan obezite; insülin rezistansı, diabet, hipertansiyon ve artmış myokard enfarktüsü ile serebrovasküler olay riskini beraberinde getirmektedir. Klinik çalışmalarda; aripiprazol ve ziprasidon ile bir yılda bir kilodan az kilo alımı; amisulpirid ile 1.5 kilo; ketiapin ve risperidon ile 2-3 kilo; olanzapin ile 6 kilodan fazla kilo alımı bildirilmiştir.<sup>42</sup>

Kilo alımı mekanizmasında lateral hipotalamusta dopamin ve noradrenalin antagonizmasının rol aldığı düşünülmektedir. Leptin vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösteren bir proteindir. Klozapin, olanzapin ile artış gösterdiği saptanmıştır.<sup>40</sup>

Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinden bir diğeri; glukoz ve insülin metabolizma bozukluklarıdır. 1994'den beri yapılan çalışmaların analizinde diabet ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde, en sık klozapinle, ardından olanzapinle olduğu saptanmıştır.<sup>41</sup>

Klozapinle tedavi edilen hastaların %12'sinde tip II diyabet ve %10'unda bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. İnsulin metabolizması bozukluğunda serum serbest yağ asitlerinin yüksekliğinin patolojik rol oynadığı düşünülmektedir. Serum serbest yağ asitlerinin yüksekliğinin hepatik glukoneogenezi inhibe ettiği ve hepatik glukoneogenezi stimule ettiği gösterilmiştir. Yine serbest yağ asitlerinin insülinin potasyum-ATP bağımlı sekresyon yollarını düzensizleştirdiği saptanmıştır.<sup>43</sup>

Atipik antipsikotiklerin yol açtığı diyabetik ketoasidoz, pankreatit gibi akut metabolik komplikasyonlar da diyabet gelişimiyle paralellik göstermektedir. Klozapin ve olanzapin tedavisiyle diyabet ve diyabetik ketoasidoz gelişim riskinde anlamlı artış saptanmıştır. Diyabet gelişim riski açısından atipik antipsikotikler karşılaştırıldığında; klozapin > olanzapin > ketiapin > risperidon olarak saptanmıştır.<sup>44</sup>

Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinden bir diğeri; lipid metabolizma bozukluklarıdır. Atipik antipsikotikler hiperlipidemi yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin>ketiapin=risperidon>ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanabilir.<sup>45</sup>

Klozapin kullanan 50 hastada trigliserid düzeyleri araştırılmıştır. Serum trigliserid düzeylerinde %41-45 oranında; total kolesterol düzeyinde ise %7.5 artış gösterilmiştir. 82 klozapin kullanan hasta 5 yıl takip edildiğinde trigliserid düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır.<sup>46</sup>

Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkileri genel olarak bakıldığında, bozulmuş glikoz metabolizması ve/veya bozulmuş insülin metabolizması (bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, periferik insülin direnci, hiperinsülinemi), obezite (özellikle abdominal bölgede adipoz doku artışı), dislipidemi (hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL) ve hipertansiyonla karakterizedir.

Biz bu çalışmamızda; en az üç aydır tek atipik antipsikotik kullanarak tedavi gören hastalarımızda metabolik sendrom sıklığını, antipsikotik ilaç ile metabolik sendrom ilişkisini, metabolik sendrom ile sigara ve alkol kullanımı, televizyon izleme sıklığı, gün içinde atıştırma sıklığı, tatlı yeme alışkanlığı ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Psikiyatri Psicotik Bozukluklar Polikliniğinde düzenli atipik antipsikotik tedavisi görmekte olan 60 hasta alındı. En az üç aydır aynı atipik antipsikotik ilacı kullanan ve başka ek tedavi almayan hastalar çalışmaya alındı. Ek tıbbi hastalıkları olanlar, atipik antipsikotik tedavi ile birlikte kolesterol düzeyini etkileyebilecek ilaç tedavileri kullanan (örneğin depakin vb.) hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan ve yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta grubuna benzer kişilerden seçildi.

Çalışmaya başlanmadan önce Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Hasta ve kontrol grubunun kullanmakta olduğu atipik antipsikotik tedavisinin açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, trigliserid düzeylerine etkisinin araştırılması amacıyla her iki gruptan biyokimyasal inceleme amacıyla kan örnekleri jelli vakumlu biyokimya tüpüne alındı ve biyokimyasal inceleme Integra Moduler cihazlarla fotometrik teknik kullanılarak yapıldı.

Bel çevresi ölçümleri kişi ayakta ve giysisizken, krista iliaka anterior superiordan yere paralel geçen tek düzlemde yapıldı. Kan basıncı en az beş dakika dinlenme sonrası önkoldan sfigmomanometre ile ölçüldü.

Çalışma grubuna uygulanan sorgulama anketi Ek-1'de sunulmuştur. (Bkz. Ek-1)

**Tablo 3.** İstatistiksel Değerlendirmede Kullanılan Ölçütler

SİGARA İÇİYOR	son 12 aydır hergün en az bir adet sigara içenler
ALKOL KULLANIYOR	haftada en az 2-4 defa alkol kullananlar
ATIŞTIRMA YAPIYOR	hergün yemek öğünleri arasında atıştırma yapanlar
TATLI TÜKETİYOR	son 12 aydır haftada en az 2-4 gün yoğun glukoz içeren yiyecekler tüketenler
TV İZLİYOR	hergün düzenli televizyon izleyenler
AİLE ÖYKÜSÜ VAR	ailelerinde, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon olanlar

İstatistiksel analiz Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü tarafından yapıldı. İstatiksel hesaplamalar bir istatistik programı olan “SPSS for Windows 11.0” programı kullanılarak düzenlendi. Verilerin istatistiksel analizi için Ki-kare testi, Kolmogorov-Smirnov testi ve t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 60 hasta ve 60 kontrol olmak üzere toplam 120 kişi alındı.

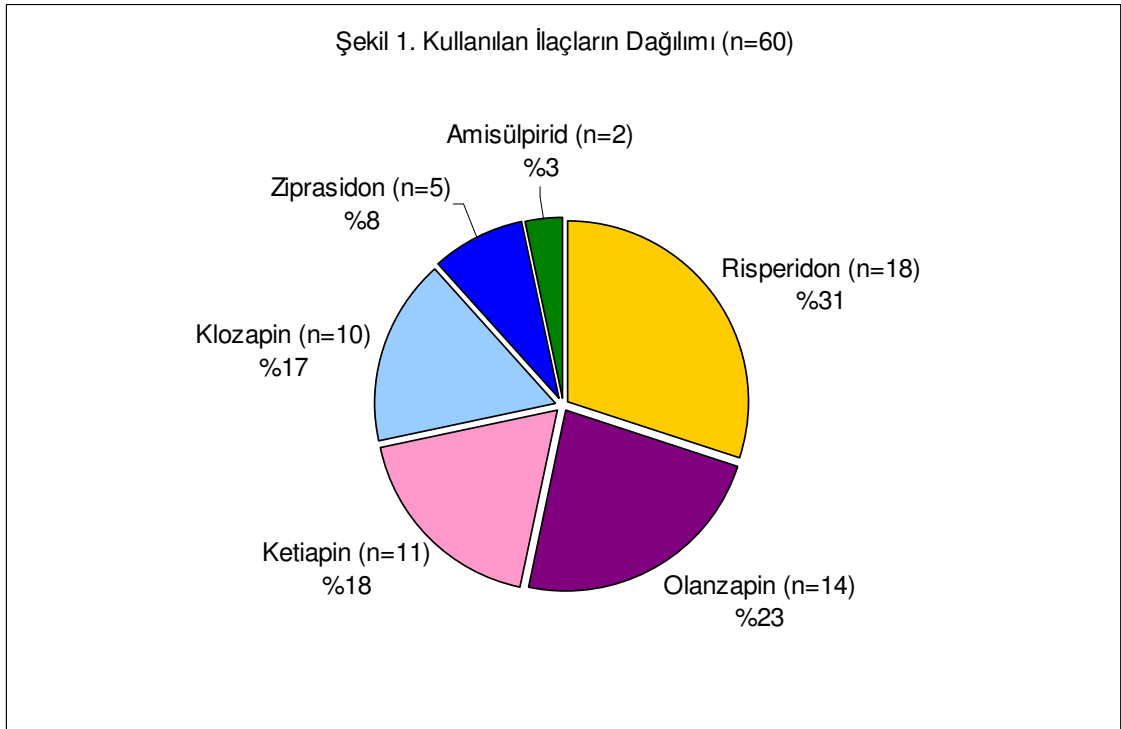
Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımı

		Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	p
Yaş		37 ± 13,1	40,2 ± 12,9	0,178
Cinsiyet n (%)	Erkek	31 (%51,7)	29 (%48,3)	0,715
	Kadın	29 (%48,3)	31 (%51,7)	

Hasta grubunda tedavi için kullanılan atipik antipsikotikler ve kullanan hasta sayısı Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** Hastaların kullandığı atipik antipsikotiklerin dağılımı

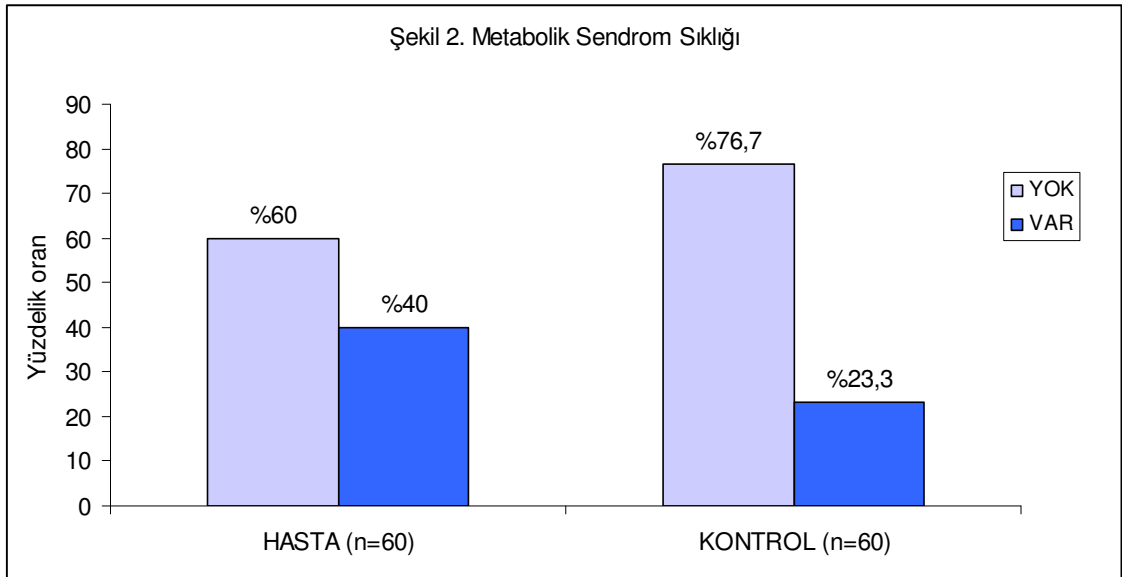


Hasta grubunda ziprasidon kullanan 5 hasta ve amisülpirid kullanan 2 hasta, hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz sırasında, metabolik sendrom sıklığının ilaçla ilişkili olarak incelendiği analizden çıkarıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yapılan ölçümler sonucunda, hasta grubunda kontrol grubuna oranla metabolik sendrom sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğu belirlendi ( $p \leq 0,050$ ). Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklıkları Şekil 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı

		Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	p
Met. Send. n (%)	Yok	36 (%60,0)	46(%76,7)	0,049
	Var	24 (%40,0)	14 (%23,3)	



Hasta grubunda metabolik sendrom, kullanılan atipik antipsikotik ilaçlara göre değerlendirildiğinde klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda metabolik sendrom sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Risperidon ve ketiapin kullanan hastalarda metabolik sendrom sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Hasta grubunda metabolik sendrom sıklığının kullanılan ilaçlara göre dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.



**Tablo 6.** Hasta grubunda metabolik sendrom sıklığının kullanılan ilaçlara göre dağılımı

İlaç	Met.Send		p
	Yok	Var	
Risperidon	14 (%77,8)	4 (%22,2)	0,176
Olanzapin	5 (%35,7)	9 (%64,3)	0,046
Ketiapin	8 (%72,7)	3 (%27,3)	0,315
Klozapin	4 (%40,0)	6 (%60,0)	0,039
Ziprasidon	4 (%80,0)	1 (%20,0)	0,296
Amisülpirid	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0,777

Hasta ve kontrol gruplarında sigara içimi ve metabolik sendrom sıklığı değerlendirildiğinde; hasta grubunda sigara içiminin ve metabolik sendrom sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği bulundu ( $p=0,340$ ). Kontrol grubunda da sigara içiminin metabolik sendrom sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği bulundu ( $p=0,391$ ). Hasta ve kontrol gruplarında sigara içme oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol gruplarında sigara içme oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

		Hasta		p	Kontrol		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Sigara	Met. Send. Evet	18 (%54,5)	15 (%45,5)	0,340	27 (%73,0)	10 (%27,0)	0,391
	Hayır	18 (%66,7)	9 (%33,3)		19 (%82,6)	4 (%17,4)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, sigara içimi ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, sigara içme oranları Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, sigara içme oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

	Met. Send.	Yok	Var	p
Sigara	Yok	37 (%74,0)	13 (%26,0)	0,259
	Var	45 (%64,3)	25 (%35,7)	

Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanımı ve metabolik sendrom sıklığı değerlendirildiğinde; hasta grubunda alkol kullanımının metabolik sendrom sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği bulundu ( $p=0,601$ ). Kontrol grubunda alkol kullanımının metabolik sendrom sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği bulundu ( $p=0,594$ ). Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanma oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanma oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

		Hasta		p	Kontrol		p
Met. Send.		Yok	Var		Yok	Var	
Alkol	Evet	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0,601	7 (%70,0)	3 (%30,0)	0,594
	Hayır	33 (%61,1)	21 (%38,9)		39 (%78,0)	11 (%22,0)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, alkol kullanımı ve metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, alkol kullanımı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki alkol kullanımı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

	Met. Send.	Yok	Var	p
Alkol	Yok	72 (%69,2)	32 (%30,8)	0,259
	Var	10 (%62,5)	6 (%37,5)	

Hasta ve kontrol gruplarında gün içinde atıştırma alışkanlığının metabolik sendrom sıklığına etkisi değerlendirildiğinde; hasta grubunda gün içinde atıştırma alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,665$ ). Kontrol grubunda gün içinde atıştırma alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,918$ ). Hasta ve kontrol gruplarında gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol gruplarında gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

		Hasta		p	Kontrol		p
Met. Send.		Yok	Var		Yok	Var	
Atıştırma	Evet	23 (%62,2)	14 (%37,8)	0,665	27 (%77,1)	8 (%22,9)	0,918
	Hayır	13 (%56,5)	10 (%43,5)		19 (%76,0)	6 (%24,0)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, gün içinde atıştırma alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

		Met. Send.	Yok	Var	p
Atıştırma	Yok		32 (%66,7)	16 (33,3)	0,749
	Var		50 (%69,4)	22 (%30,6)	

Hasta ve kontrol gruplarında tatlı yeme alışkanlığının metabolik sendrom oluşumuna etkisi değerlendirildiğinde; hasta grubunda tatlı yeme alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,129$ ). Kontrol grubunda tatlı yeme alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu

(p=0,391). Hasta ve kontrol gruplarında tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Hasta ve kontrol gruplarında tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

		Hasta		p	Kontrol		p
Met. Send.		Yok	Var		Yok	Var	
Tatlı	Evet	25 (%67,6)	12 (%32,4)	0,129	27 (%73,0)	10 (%27,0)	0,391
	Hayır	11 (%47,8)	12 (%52,2)		19 (%82,6)	4 (%17,4)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, tatlı yeme alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

Met. Send.		Yok	Var	p
Tatlı	Yok	30 (%65,2)	16 (%34,8)	0,563
	Var	52 (%70,3)	22 (%29,7)	

Hasta ve kontrol gruplarında televizyon izleme alışkanlığının metabolik sendrom sıklığına etkisi değerlendirildiğinde hasta grubunda televizyon izleme alışkanlığı ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.(p=0,264)

Kontrol grubunda ise televizyon izleme alışkanlığı olanlarda metabolik sendrom sıklığının, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarında televizyon izleme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Hasta ve kontrol gruplarında televizyon izleme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

Met. Send.		Hasta		p	Kontrol		p
		Yok	Var		Yok	Var	
TV	Evet	26 (%65,0)	14 (%35,0)	0,264	36 (%85,7)	6 (%14,3)	0,014
	Hayır	10 (%50,0)	10 (%50,0)		10 (%55,6)	8 (%44,4)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, televizyon izleme alışkanlığı olan grupta olmayan gruba göre metabolik sendrom sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki televizyon izleme alışkanlığı oranları Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, televizyon izleme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

Met. Send.		Yok	Var	p
TV	Yok	20 (%52,6)	18 (%47,4)	0,012
	Var	62 (%75,6)	20 (%24,4)	

Hasta ve kontrol gruplarında ailesinde hipertansiyon, kalp hastalığı, şeker hastalığı öyküsü olmasının metabolik sendrom sıklığına etkisi değerlendirildiğinde hasta grubunda ailesinde hipertansiyon, kalp hastalığı, şeker hastalığı öyküsü olması ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,673$ ). Kontrol grubunda ailesinde hipertansiyon, kalp hastalığı, şeker hastalığı öyküsü olması ve metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,457$ ). Hasta ve kontrol gruplarında aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Hasta ve kontrol gruplarında aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

Met. Send.		Hasta		p	Kontrol		p
		Yok	Var		Yok	Var	
Aile Öyküsü	Yok	20 (%62,5)	12 (%37,5)	0,673	40 (%78,4)	11 (%21,6)	0,457
	Var	16 (%57,1)	12 (%42,9)		6 (%66,7)	3 (%33,3)	

Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, aile öyküsü ve metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki, aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi

Met. Send.		Yok	Var	p
Aile Öyküsü	Yok	60 (%72,3)	23 (%27,7)	0,163
	Var	22 (%59,5)	15 (%40,5)	

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, atipik antispikotik kullanan hasta grubunda, kontrol grubuna göre metabolik sendrom sıklığının anlamlı olarak artmış olduğunu belirledik. Metabolik sendrom saptanan hasta grubunda, en sık klozapin ve olanzapin tedavisinin kullanılmakta olduğunu saptadık.

Atipik antipsikotikler şizofrenide psikopatolojinin daha büyük bir kısmını etkilemekte, depresif belirtileri azaltmakta, bozulmuş olan bilişsel işlevleri olumlu yönde değiştirmekte ve daha iyi tolere edilmektedir. Dolayısıyla, hastaların yaşam kalitesi ve tedaviye uyumları belirgin biçimde artmaktadır.

Ancak, büyük bölümü son on yıl içinde kullanıma giren bu, ilaçlar şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmayan bazı yan etkileri de psikiyatrinin gündemine taşımışlardır. Türkiye’de kullanımda olan atipik antipsikotikler olanzapin, klozapin, ketiapin, ziprasidon, sertindol, risperidon ve amisulpiriddir.

Atipik antipsikotik kullanımının yaygınlaşması ile hastalarda kan basıncı yüksekliği, kilo artımı, açlık kan şekeri yüksekliği, kolesterol ve lipid değerlerinde yükselme bulgularıyla açığa çıkan, metabolik sendrom sıklığı da artmaktadır.<sup>46</sup>

Şizofreni hastalarında L’Italien ve ark. yaptığı çalışmaya göre metabolik sendrom genel popülasyondan yaklaşık olarak iki kat fazla görülmektedir.<sup>47</sup> Bizim çalışmamızda da, L’Italien ve ark çalışmasındakine benzer şekilde, hasta ve kontrol grubunda yapılan ölçümler sonucunda hasta grubundan 24 (%40,0) kişide, kontrol grubunda ise 14 (%23,3) kişide metabolik sendrom saptadık.

Alison ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, haloperidol tedavisi alan psikotik bozukluk hastaları, klozapin ve olanzapin tedavisi alan hastalarla, kilo alımı, kolesterol yüksekliği, trigliserid yüksekliği ve glukoz yüksekliği açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarında, klozapin ve olanzapin kullanımının, haloperidol kullanımına göre anlamlı olarak, kilo alımına, kolesterol yüksekliğine, trigliserid yüksekliğine ve glukoz yüksekliğine neden olduğu saptanmıştır.<sup>48</sup> Bizim çalışmamızda da klozapin ve olanzapin kullanımının, hastalarda metabolik sendrom varlığıyla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik.

Hasta grubunda en sık metabolik sendrom saptananların klozapin ve olanzapin tedavisi almakta olduğunu saptadık. Risperidon tedavisi kullanan grupta metabolik sendrom oranının en düşük olduğunu saptadık. Risperidon ve ketiapin kullanımının, hastalarda metabolik sendrom sıklığı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık.

Hastalardan, amisüpirid kullanan 2 kişi ve ziprasidon kullanan 5 kişi olduğundan, bu ilaç gruplarını istatistiksel olarak değerlendiremedik.

Nemeroff ve ark. çalışmasında 15 mg/kg olanzapin tedavisi ile ilk bir yıl içinde hastalarda yaklaşık 10 kilo alımı saptamışlardır.<sup>49</sup> Bu şekilde özellikle, intraabdominal obezite olarak kendisini gösteren kilo alımı, hastalarda insülin direnci, diyabet, hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarla bağlantı göstermektedir. Hastalarda kilo alımı aynı zamanda, tedaviye uyum özelliklerini de bozmaktadır.<sup>50</sup>

Masulli ve ark. çalışmasında, sigara içen ve içmeyen hastalarda metabolik sendrom sıklıkları araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, sigara içen grupta metabolik sendrom sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğin, sigara içen grupta oluşan dislipidemi, düşük HDL değerleri ve yüksek trigliserid değerleri ile bağlantılı olabileceği savunulmuştur.<sup>51</sup>

Wisgaard ve ark çalışmasında ise günde 20'den fazla sigara içenlerde metabolik sendrom sıklığı artmış olarak saptanmıştır.<sup>52</sup> Bu çalışmada günde 20'den fazla sigara içimi, ağır sigara içiciliği olarak yorumlanmış ve ağır sigara içiciliğinin metabolik sendromla ilişkili olduğu savunulmuştur.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını ayrı ayrı ve birlikte değerlendirdiğimizde, sigara içenlerde metabolik sendrom sıklığında anlamlı bir artış saptamadık. Bu sonuç, sigara içmeyen grupta da dislipidemi sıklığının ve trigliserid değerlerinin yüksek olması ile bağlantılı olabilir. Yine bu sonuç günlük sigara içme sayısı ve ağır sigara içimi oranının nispeten düşük olması ile ilişkili olabilir.

Santos ve ark. çalışmasında alkol alımı ve metabolik sendrom arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.<sup>53</sup>

Panagiotakos ve ark. çalışmasında, 1514 erkek ve 1518 kadın incelendiğinde alkol alanlarda metabolik sendrom sıklığında belirgin artış saptamışlardır.<sup>54</sup> Bu sonucu, alkol alımının trigliserid değerlerinde artış ve HDL değerlerinde düşüş yapması ile bağlantılandırmışlardır.



Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında, ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiğinde alkol alımı ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu sonuç alkol kullanan grupta ,alkol içme sıklığının düşük olması ve alkol kullanmayan grupta da düşük HDL değerleri bulunması ile bağlantılı olabilir.

Weinsier ve ark. çalışmasında günlük üç öğünün dışında gıda alımı alışkanlığı ve glukoz içeriği yüksek gıdalarla beslenmenin metabolik sendrom oluşumu riskini artırdığını göstermişlerdir.<sup>55</sup>

Panagiotakos ve ark. çalışmasında, gün içinde sık olarak özellikle et tarzında ek öğün tüketenlerde metabolik sendrom sıklığında artış saptamışlardır.<sup>54</sup>

Bizim çalışmamızda, gün içinde atıştırma alışkanlığı olanlarda ve tatlı yeme alışkanlığı olanlarda, metabolik sendrom sıklığında anlamlı artış saptamadık. Bu sonuç özellikle hasta grubunda; düzenli öğünler şeklinde yemek alımının olmaması ve nispeten atıştırma sıklığının az olması ile bağlantılı olabilir.

Li ve ark. çalışmasında, sık televizyon izleme alışkanlığı olanlarda yüksek trigliserid değerleri nedeniyle metabolik sendrom sıklığının yüksek olduğunu ancak fiziksel aktivite ve egzersiz yapanlarda metabolik sendrom oranının düşük olduğunu göstermişlerdir.<sup>56</sup>

Bizim çalışmamızda ise ilginç olarak çalışma grubumuzda sık televizyon izleme alışkanlığı olanlarda metabolik sendrom sıklığını düşük saptadık.

Florez ve ark. çalışmasında, ailesinde diabetes, hipertansiyon, kalp hastalığı bulunanlarda metabolik sendrom riskinin arttığını göstermişlerdir. Bu sonucun, ailesel özellikler nedeniyle hastaların lipid profillerindeki bozukluklar ile bağlantılı olabileceğini savunmuşlardır.<sup>57</sup>

Bizim çalışmamızda, çalışma grubunun ailesinde diabetes, hipertansiyon, kalp hastalığı bulunması ile metabolik sendrom riski arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuç, çalışma grubunda aile öyküsü olmayanlarda da lipid profilinde bozukluklar olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamız, hasta sayısının az olması, çalışmaya katılan hastaların atipik antipsikotik tedavisi başlanmadan önceki metabolik değerlerinin bilinmemesi nedenlerinden dolayı kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenle atipik antipsikotik tedavisi kullanan hastalarda metabolik sendrom oluşumu ile ilgili

daha fazla sayıda hasta içeren, klinik ve farmakokinetik çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız, hastalarımızdan atipik antipsikotik tedavi alanlarda metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermektedir.

Metabolik sendrom sıklığının en yüksek olduğu hastaların ise klozapin ve olanzapin kullanmakta olduğu görülmektedir. Metabolik sendrom sıklığının düşük olduğu hastaların ise risperidon ve ketiapin kullanmakta olduğu görülmektedir.

Çalışma grubumuzda; sigara içimi, alkol kullanımı, gün içinde atıştırma alışkanlığı, tatlı yeme alışkanlığı, ailesinde; diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı bulunması ile metabolik sendrom oranı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İlginç olarak çalışma grubumuzda sık televizyon izleme alışkanlığı olanlarda metabolik sendrom sıklığı düşük saptanmıştır.

Atipik antipsikotik kullanan hastalarda metabolik sendromun görülme sıklığının yüksek olduğu dikkate alınarak, bu hastaların ruhsal açıdan olduğu kadar fiziksel yönden de iyi takip edilmesi gerekir. Bu hastalarda ortaya çıkması muhtemel tıbbi komplikasyonların ve risklerin zamanında saptanarak gerekli önleyici ve tedavi edici yaklaşımların gerçekleştirilmesi yoluyla hastaların yaşam kalitesi yükseltilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Peralta V, Cuesta M. The relationship between syndromes of the psychotic illness and familial liability to schizophrenia and major mood disorders. *Schizophrenia Res* 2007; 91: 200-209.
2. Frangou S, Kington J. *Schizophrenia* 2004; 32: 21-25.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, Washington D.C American Psychiatric Association 1994.
4. Jablensky A, Castle DJ. The changing incidence of schizophrenia: Nature of the secular trend. *Schizophrenia Res* 1995; 15: 190-191
5. Wittchen HU, Esau CA, Von Zersen D et al. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders: the Munich Follow-up Study, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 1992; 241: 247–258.
6. Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. et al. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands. *Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33: 587–595.
7. Van Os, Hanssen M, Bak M, et al. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am. J. Psychiatry* 2003;160: 477–482.
8. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003;361: 417–419.
9. Cannon TC, Van Erp TG, Rosso IM et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 35–41.
10. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New Engl J Med* 1999; 340: 603–608.
11. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R et al. Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *J Psychiatr Res* 2004;38: 613–618.
12. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F et al. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003;33: 23–32.
13. Hafner H, Rössler A, Maurer K et al. The effects of sex at early schizophrenia. *Neurol Psychiatr* 1991; 9: 343–396.
14. Hafner H, Maurer K, Löffler W, A. et al. The influence of age and sex on the onset and course of early schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162: 80–86.
15. Rössler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 58–62.
16. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662–673.
17. Khan ZU, Mrzljak L, Gutierrez A. Prominence of the dopamine D<sub>2</sub> short isoform in dopaminergic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 23: 7731–7736.
18. Tzschentke T. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 2001;63: 241–320.

19. Misalse C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78: 189–225.
20. Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991;71: 155–234.
21. Stoof JC, Keababian JW. Opposing roles for D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature* 1981; 294: 366–368.
22. Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *N science* 2000; 96: 651–656.
23. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology. Therap* 2007;113:296-320.
24. Fuxe K, Manger P, Genedani S, Agnati L. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 71–83
25. Fisone G, Hakansson K, Borgkvist A, Santini E. Signaling in the basal ganglia: Postsynaptic and presynaptic mechanisms. *N science* 2004;156 171-77.
26. Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28-34
27. Williams SM, Rakic PS. Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cereb Cortex* 1998; 8: 321–345
28. Hiroto K, Kumar A, Brasic JR, Alexander M, McCaul ME, Wand G et al. Dopamin receptors, transporters. *NeuroImg* 2006;31:113-120.
29. Fisone G, Hakansson K, Borgkvist A, Santini E. Signaling in the basal ganglia: Postsynaptic and presynaptic mechanisms. *Phys Behavior*, 2007;54:78-84.
30. Saleem MN, Surmeier DJ, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Ann Rev Neurosci* 2000; 23: 185–215.
31. Lejeune F, Millan FJ. Induction of burst firing in ventral tegmental area dopaminergic neurons by activation of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Synapse* 1998; 30: 172–180.
32. Shankar J, Julie K. Dopaminergic neurons. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005;37:942-946.
33. Ellen RA, Bruijn, Bernard GC, Sabbe, Wouter Hulstijn et al. Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain Res* 2006; 1125:122-129.
34. Adriano BL, Diogo O, Souza, Diogo R. Theoretical insights into the mechanism of action of atypical antipsychotics *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006; 30: 541-548.
35. Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Ming L. How Antipsychotics Work From Receptors to Reality. *Neuro Rx* 2006; 3: 10-21.
36. Brodie MS, Bunney EB. Serotonin potentiates dopamine inhibition of ventral tegmental area neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1996; 76: 2077–2082.
37. Scheen A, Peuskens J, Jonathan M, Meyer, Henry A. Nasrallah et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome *Schizophrenia Research* 2005.

38. Bramon E, McDonald C. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments European Neuropsychopharmacology. 2006; 16; 45-51
39. Elkis H, Henna J. Weight gain, glucose, cholesterol, and triglycerides elevations: A comparison between haloperidol, clozapine and olanzapine. Schizophrenia Res 2003; 60: 354-361
40. Erickson B, Reeve A, Elizabeth A, Walter, Susan P, Warner T. Cholesterol elevations associated with clozapine therapy. Schizophrenia Res 1997; 24: 264-271
41. Leon J, Margaret T, Johnson M, Hardin M, Pointer L, Ruano G et al. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia Schizophrenia Res 2007; 92: 95-102.
42. Meyer J, Koro C. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. Schizophrenia Res 2004; 70: 1-17.
43. Matchett JL, Fishman NB, Radmaker SB and Casey DE. The effect of atypical antipsychotic drugs in patients with preexisting diabetes. Schizophrenia Res 2003; 41: 75-81
44. McEvoy J, Lieberman JA, Perkins D, Hamer RM, Sharma, Zipursky TR et al. Long-term efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first episode schizophrenia. Schizophrenia Res 2003; 79: 23-28
45. 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 Schizophrenia Research. 2005; 80: 19-32
46. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National. Schizophrenia Res 2006; 45: 52-61
47. L'Italien. Metabolic syndrome comparison between olanzapine, aripiprazole and placebo European Neuropsychopharmacology 2004; 14: 279.
48. Allison DB Antipsychotic induced weight gain. J Clin Psychiatry 2001; 62: 22-31.
49. Nemeroff Clinical correlates of weight gain in first episode psychosis patients with olanzapine. Schizophrenia Res 2003; 60: 372.
50. Czobor P, Volavka J et al. Antipsychotic induced weight gain and therapeutic response. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 244-251.
51. Masulli M, Riccardi G et al. Relationship between smoking habits and the features of the metabolic syndrome. Nutrition Met and Cardiovascular Dis 2006; 16: 364-370.
52. Wilsgaard T, Jacobsen BK Lifestyle factors and incident metabolic syndrome 2007; 78: 217-224.
53. Santos C, Ebrahim S et al. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. Preventive Med 2007; 8: 328-334
54. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C The association between food patterns and the metabolic syndrome. Atherosclerosis Supp 2007; 107: 979-987
55. Weinsier RL, Hunter GR, Adrian FH, Goran MI, Sell SM Relative contribution factors, diet and psychical activity. Atherosclerosis Supp 1998; 105: 145-150
56. Li CL, Lin J, Lee S, Tseng R Associations between the metabolic syndrome and its components, watching television and psychical activity. Preventive Med 2007; 121: 83-91.

57. Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G et al. Prevalance and risk factors associated with the metabolic syndrome. *Nutrition Met and Cardiovascular Dis* 2005; 69: 63-77.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
DSM-IV	: Mental hastalıkların tanısal ve istatistiksel sınıflandırmasına (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EPS	: Ekstrapiramidal sendrom
ATP III	: Adult Treatment Panel (Yetişkin tedavi paneli)



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Hastaların kullandığı atipik antipsikotiklerin dağılımı)	19
Şekil 2 (Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı)	20

## TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (DSM IV'e göre şizofreni tanı ölçütleri)	9
Tablo 2 (ATP III metabolik sendrom diagnostik kriterleri)	15
Tablo 3 (İstatistiksel Değerlendirmede Kullanılan Ölçütler)	17
Tablo 4 (Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetlerine göre dağılımı)	19
Tablo 5 (Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı)	20
Tablo 6 (Hasta grubunda metabolik sendrom sıklığının kullanılan ilaçlara göre dağılımı )	21
Tablo 7 (Hasta ve kontrol gruplarında sigara içme oranları ile metabolik sendrom ilişkisi )	21
Tablo 8 (Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki sigara içme oranları ile metabolik sendrom ilişkisi )	22
Tablo 9 (Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanma oranları ile metabolik sendrom ilişkisi )	22
Tablo 10 (Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki alkol kullanımı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	22
Tablo 11 (Hasta ve kontrol gruplarında gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	23
Tablo 12 ( Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki gün içinde atıştırma alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	23
Tablo 13 ( Hasta ve kontrol gruplarında tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	24
Tablo 14 ( Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki tatlı yeme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	24

Tablo 15 (Hasta ve kontrol gruplarında televizyon izleme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	25
Tablo 16 ( Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki televizyon izleme alışkanlığı oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	25
Tablo 17 ( Hasta ve kontrol gruplarında aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	26
Tablo 18 ( Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki aile öyküsü oranları ile metabolik sendrom ilişkisi)	26

**Ek-1**  
**Hasta Sorgulama Anketi**

1. Sigara içme

- a) Hiç
- b) Çalışmadan en az 12 ay önce bırakmış
- c) Son 12 aydır günde en az bir sigara içiyor

2. Alkol kullanımı

- a) Son 12 aydır hiç alkol içmemiş
- b) Son 12 aydır ayda 2-4 defa alkol içiyor
- c) Son 12 aydır haftada 2-4 defa alkol içiyor
- d) Son 12 aydır hergün alkol içiyor

3. Tatlı yeme alışkanlığı

- a) Son 12 aydır hiç tatlı yememiş
- b) Son 12 aydır ayda birkaç defa tatlı yemiş
- c) Son 12 aydır haftada 2-4 defa tatlı yemiş
- d) Son 12 aydır hergün tatlı yiyor

4. Gün içinde atıştırma alışkanlığı

- |                                       |      |       |
|---------------------------------------|------|-------|
| - öğün aralarında yemek yiyor mu?     | evet | hayır |
| - kendisini sürekli aç hissediyor mu? | evet | hayır |

5. Televizyon izleme alışkanlığı

- |   |      |       |
|---|------|-------|
| - hergün düzenli televizyon izliyor mu? | evet | hayır |
|---|------|-------|

6. Aile öyküsü

- |   |      |       |
|---|------|-------|
| - ailesinde diyabet öyküsü var mı?        | evet | hayır |
| - ailesinde kalp hastalığı öyküsü var mı? | evet | hayır |
| - ailesinde hipertansiyon öyküsü var mı?  | evet | hayır |