

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİNİN, SEMPTOM ŞİDDETİ, C-REAKTİF PROTEİN VE
METABOLİK SENDROM İLE ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. GÜLŞAH GÜÇLÜ ÇELME

UZMANLIK TEZİ

BOLU 2018

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİNİN, SEMPTOM ŞİDDETİ, C-REAKTİF PROTEİN VE
METABOLİK SENDROM İLE ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. GÜLŞAH GÜÇLÜ ÇELME

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ÖZDEN ARISOY

BOLU 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, çalışmamın planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında bilimsel katkı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Özden ARISOY başta olmak üzere; Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Burcu Rahşan ERİM'e, bilgi ve tecrübeleriyle bana yetişme ve gelişme fırsatı veren Doç. Dr. Osman YILDIRIM'a ve Dr. Uğur ÇAKIR'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına,

Nöroloji rotasyonunda bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Nebil YILDIZ, Prof. Dr. Serpil YILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU'na,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonunda bilgi birikimi ve asistan doktorlara yaklaşım tarzı ile hayatıma ışık tutan Doç. Dr. Ali Evren TUFAN'a,

Hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan, her durumda beni güldürmeyi başarabilen, kıymetli anneme, babama, kardeşlerime ve neşe kaynağım olan yeğenlerime,

2006 yılından bu yana sevgisiyle hayatıma anlam katan, birlikte büyüdüğüm, güvenli sığınağım, tez sürecindeki en büyük destekçim, sevgili eşim Hamit Aykut ÇELME'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofreni hastalarının sağ kalım sürelerinin genel nüfusa göre daha kısa olmasında metabolik sendrom da rol oynamaktadır. Ülkemizde ve dünyada şizofreni hastalarındaki metabolik sendrom (MS) yaygınlığı giderek artmaktadır. Şizofreni hastalarındaki yüksek metabolik sendrom yaygınlığı inflamatuvar mekanizma, antipsikotik ilaçlar, genetik, hastalığın kendisi ve yaşam tarzı ile ilişkilendirilmektedir. Metabolik sendromun inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisini ayrı ayrı araştıran çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte şizofrenide metabolik sendrom, oksidatif stres ve inflamasyonu bir arada karşılaştıran çalışmalara literatür taramalarında rastlanmamış olup;

Bu çalışmada;

- a) Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında metabolik sendrom parametreleri, oksidatif stres parametreleri ve C-reaktif protein (CRP) açısından farklılık olup olmadığı,
- b) Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif parametreleri ve C-reaktif protein açısından farklılık olup olmadığı,
- c) Şizofreni hastalarında hastalık şiddeti ile oksidatif parametreler ve C-reaktif protein açısından bir ilişki olup olmadığı sorularına yanıt aranmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş akut psikotik atakta olan, ilaçsız 26 şizofreni hastası ve 26 sağlıklı kontrol grubu, metabolik sendrom, oksidatif stres parametreleri ve CRP açısından karşılaştırılmıştır. Hastalık şiddetinin belirlenmesi için Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS), işlevselliğin değerlendirilmesi için Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (IGD), şizofreni hastalarında depresyonu dışlayabilmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) uygulanmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında TOS (Total oksidan seviyesi) ve OSİ (Oksidatif stres indeksi) açısından anlamlı fark saptanırken, TAS (Total antioksidan seviyesi) açısından anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamadı. Şizofreni grubunda daha fazla olsa da iki grup arasında metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı fark yoktu. Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni hastaları arasında PANSS, CDSS, TOS, TAS, OSİ, CRP ve diğer klinik değişkenler açısından anlamlı fark yoktu. TOS ile yatış süresi ve yatış sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. OSİ değeri ile IGD arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Tüm örnekleme, TOS düzeyini hasta olma ve MS olmama yorduyordu. Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu, metabolik sendromu olan ve olmayanlar olarak dört gruba ayrıldığında TAS açısından; metabolik sendromu olan sağlıklı kontrol>metabolik sendromu olan şizofreni>metabolik sendromu olmayan şizofreni>metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrol olmak üzere anlamlı fark saptandı. Tüm örnekleme TAS düzeyi ile MS varlığı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Çalışmanın sonuçlarına göre şizofreni etyopatogenezinde oksidatif stresin araştırılması, şizofreni hastalarında oksidatif strese bağlı nörodejenerasyonun önlenenebilmesine ve yaşam sürelerinin uzatılabilmesine ek katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, oksidatif stres, C-reaktif protein, metabolik sendrom

SUMMARY

Introduction and Objective: Metabolic syndrome is one of the factors that play a role in the shortened life expectancy of schizophrenia patients compared to general population. The prevalence of metabolic syndrome (MS) in schizophrenia patients is increasing both in our country and in the world. The high prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia patients is related to the inflammatory mechanism, antipsychotic drugs, genetics, lifestyle and the disease itself. There are studies investigating the relationship between metabolic syndrome and inflammation and oxidative stress separately. However, there are no studies comparing metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation together in schizophrenia.

In this study we aimed to investigate,

- a) Whether the schizophrenia group and the healthy control group differed in terms of metabolic syndrome parameters, oxidative stress parameters and C-reactive protein (CRP),
- b) Whether there was any difference in terms of oxidative parameters and C-reactive protein in schizophrenia patients with and without metabolic syndrome,
- c) Whether there was a relationship between disease severity and oxidative parameters and C-reactive protein in schizophrenic patients.

Materials and Methods: 26 drug-free schizophrenia patients (all on acute psychotic episode) and 26 healthy controls matched in terms of age, gender and educational status were compared in regard to metabolic syndrome, oxidative stress parameters and CRP. Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was used for disease severity assessment; while Global Assessment of Functionality Scale (GAF) was used to evaluate functioning and Calgary Schizophrenia Depression Scale (CDSS) was used to exclude depression in schizophrenia patients.

Findings and Results: There was a significant difference in TOS (total oxidant status) and OSI (oxidative stress index) between schizophrenia patients and

healthy controls; while there was no difference in terms of TAS (total antioxidant status). There was no significant difference between the two groups in terms of CRP levels as well. There was no significant difference in terms of metabolic syndrome prevalence between the two groups, although it was slightly higher in the schizophrenia group. Comparison of the schizophrenia patients with and without metabolic syndrome revealed no significant difference in regard to PANSS, CDSS, TOS, TAS, OSI, CRP, and other clinical variables. TOS correlated positively with duration of hospitalization and number of hospitalizations. A negative correlation was found between OSI and IGD. TOS level was predicted by being a schizophrenia patient and by not having MS. A significant difference was found in terms of TAS, when the schizophrenia and the healthy control groups were divided into four groups according to presence of metabolic syndrome (TAS level was the highest in the healthy control group with metabolic syndrome, followed by the schizophrenia group with metabolic syndrome, then by the schizophrenia group without metabolic syndrome, and then by the healthy control group without metabolic syndrome). TAS level positively correlated with the presence of MS in the whole sample. According to the results of this study, detailed investigation of oxidative stress in the etiopathogenesis of schizophrenia may contribute to prevention of neurodegeneration due to oxidative stress caused by metabolic syndrome leading to a possible increase of lifespan in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, oxidative stress, C-reactive protein, metabolic syndrome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar	IX
ŞEKİLLER.....	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ŞİZOFRENİ	4
2.1.1. Şizofreninin Tanımı	4
2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi	4
2.1.3. Şizofreni Tanısı ve Sınıflandırması.....	5
2.1.4. Şizofreninin Epidemiyolojisi	5
2.1.5. Şizofreninin Etiyolojisi	6
2.1.5.1. Kalıtım.....	6
2.1.5.2. Çevresel ve Psikososyal Faktörler	7
2.1.5.3. Stres-Yatkınlık Modeli.....	8
2.1.5.4. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez.....	8
2.1.5.5. Biyokimyasal Teoriler.....	10
2.1.5.5.1. Dopamin	10
2.1.5.5.2. Serotonin	11
2.1.5.5.3. Glutamat	11
2.1.5.5.4. Gabaaminobutirik Asit (GABA)	11
2.1.5.5.5. Noradrenalin.....	12
2.1.5.6. İnflamatuar teori.....	12
2.1.5.7. Oksidatif Teori	15
2.1.6. Şizofreni Tedavisi	19
2.2. Şizofreni ve Metabolik Sendrom.....	20
2.3. Metabolik Sendrom, İnflamasyon ve Oksidatif Stres İlişkisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30

3.1. Araştırmanın Tipi	30
3.2. Örneklem ve Hastaların Seçimi.....	30
3.3. Veri Toplama Araçları	32
3.3.1.Sosyodemografik Veri Formu	32
3.3.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-I):	32
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):	32
3.3.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (IGD):	33
3.3.5. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS):	33
3.3.6. Biyokimyasal Analiz	33
3.3.7. Serum Örnekleri	33
3.3.7.1. Total Antioksidan Seviye:	34
3.3.7.2. Total Oksidan Seviye:	34
3.3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi:	34
3.3.8. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	68
6. KAYNAKLAR	84
7. EKLER.....	99

TABLULAR

Tablo 2.1. WHO, NCEP ATP III, ATP III-A, ADA-2004, IDF-2005 kriterlerine göre MS tanı ölçütleri.....	21
Tablo 4.1. Şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması	38
Tablo 4.2. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri.....	39
Tablo 4.3. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri açısından karşılaştırılması	40
Tablo 4.4. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri açısından karşılaştırılması	41
Tablo 4.5. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun MS parametreleri açısından karşılaştırılması	42
Tablo 4.6. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması	43
Tablo 4.8. Sigara içen-içmeyen şizofreni hastalarının oksidatif stres, inflamasyon, metabolik sendrom ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.9. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması	47
Tablo 4.10. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaların özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.11. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaların soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.12. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının klinik değişkenler açısından karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.13. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.14. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.15. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.16. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması.....	54

Tablo 4.17. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması	55
Tablo 4.18. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması	56
Tablo 4.19. MS Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması	57
Tablo 4.20. MS Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması	58
Tablo 4.21. MS olan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması	59
Tablo 4.22. Tüm örnekleme oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu	61
Tablo 4.23. Şizofreni hastalarında MS varlığının sosyodemografik, klinik değişkenler ve oksidatif stress parametreleri ile korelasyonu.....	62
Tablo 4.24. Şizofreni hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu	64
Tablo 4.25. Tüm Örnekleme TOS Düzeyini Predikte Eden Parametrelerin Regresyon Analizi	65

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Şizofrenide aktif inflamatuvar yanıtların özellikleri, kaynakları ve nöronal sonuçları	14
Şekil 2.2. Şizofrenide oksidatif stresin rolünün şematik gösterimi	17
Şekil 2.3. Adiposit hipertrofinin sonuçları	24
Şekil 2.4. Diyabet hastasının beyinde oksidatif stres (mitokondriyal disfonksiyon ve ER stres), inflamasyon ve otofajiyi özetleyen şema.	28
Şekil 4.1. Çalışma örnekleme özeti	37



SİMGELER VE KISALTMALAR

3 OHKY:	3-Hidroksikinüre
5-HT 1A:	Serotonin 5-Hidroksitriptamin Tip 1A
5-HT 2A:	Serotonin 5-Hidroksitriptamin Tip 2A
6-OH-DA:	6-Hydroxydopamine
8-OHdG:	8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin
AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AC:	Adrenal Korteks
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormonun
ADA:	American Diabetes Association - Amerikan Diyabet Birliği
AP:	Antipsikotik
APA:	Amerikan Psikiyatri Birliği
ATP:	Adenozin Trifosfat
BMI:	Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi
C3:	Kompleman 3
CDSS:	Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
COMT:	Katekol-O-metiltransferaz
CRH:	Kortikotropin Salınım Hormonu
CRP:	C-Reaktif Proteinin
DISC1:	Disrupted İn-Schizophrenia-1
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSM:	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
DTNBP1:	Disbindin
GABA:	Gamma Aminobütirik Asit
GLUT4:	Glikoz Taşıyıcı 4
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
GST:	Glutation-S-Transferaz
GSTM1:	Glutasyon Transferaz Mu 1
H2O2:	Hidrojen Peroksit
HAM-D:	Hamilton Depresyon Ölçeği

HDL:	Yüksek Yoğunluklu lipoprotein
HPA:	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
hs-CRP:	High-Sensitivity CRP
HSV-1:	Herpes Simplex Virüs Tip 1
ICD:	International Classification of Diseases - Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması
IDF:	International Diabetes Federation - Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İDO:	İndolamin 2,3-Dioksijenaz
Junk:	C-Jun N-Terminal Kinazı
KAT:	Katalaz
KB:	Kan Basıncı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KYNA:	Kinurenik Asit
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMNA:	Lamin A / C'yi kodlayan gen
LSD:	D-Lysergik Asit Dietilamid
MDA:	Malondialdehit
MG:	Mikroglia
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MS:	Metabolik Sendrom
NAC:	N-Asetilsistein
NADPH:	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NCEP:	Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı
NK:	Natural Killer – Doğal Öldürücü
NMDA:	N-Metil-D-Aspartik Asit
NMDA-R:	NMDA Reseptörü
NO:	Nitrik Oksit
NOx:	Nitrik Oksit Metabolitleri
NRG1:	Nörogulinin
O&NS:	Oksidatif / Nitrosatif Stres

°C:	Santigrat Derece
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANSS:	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PCMI:	Perisentriolarmateryal Geni
PG:	Hipofiz Bezi
PRODH2:	Prolin Dehidrogenaz Enzimini Kodlayan Gen
PVN:	Paraventriküler Çekirdek
QUIN:	Kinolinik Asit
Rh:	Rhesus Faktörü
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SANS:	Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
SCID:	Structured Clinical Interview For DSM Disorders
sIL-1RA:	Soluble Interleukin 1 reseptör antagonisti
sIL-2R:	Soluble IL-2 Reseptör
sIL-6R:	Soluble Interleukin-6 Reseptör
SOD:	Süperoksit Dismutaz
TA:	Tansiyon Arteriel
TAS:	Total Antioksidan Seviye
TBARS:	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TDO:	Triptofan 2,3-Dioksigenaz
TG:	Trigliserit
TGF:	Transforming Growth Factor
Th	T Helper
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör alfa
TOS:	Total Oksidan Seviye
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WBC:	Beyaz Kan Hücresi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
XO:	Ksantin Oksidaz
α7nAChR:	Alfa7 Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni, halüsinasyonlar ve sanrılar gibi psikotik belirtilerle, bilişsel, duygusal ve sosyal işlevlerdeki bozukluklarla karakterize ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Genetik faktörler ve yetersiz ve dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı faktörleri yanı sıra hastalığın özellikleri ve antipsikotik tedavi, şizofrenide kardiyovasküler hastalığın (KVH) prevalansının daha yüksek olmasına katkıda bulunur [1].

Oksijen, bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir ancak yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler ortaya çıkmaktadır. Bu oksijen artışı toksik maddelere serbest radikaller denir. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında veya çeşitli dış kaynaklı etkenlerin etkisiyle oluşabilir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda ortaya çıkan oksidan denilen atıkların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir [2].

Birçok psikiyatrik bozukluğun seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalar mevcuttur. Psikiyatrik bozukluklarda, oksidatif stresin araştırılmasındaki noktalardan biri de beynin ağırlığının %60-65'inin lipitlerden oluşması ve lipitlerin yüksek oranda oksitlenebilme özelliğiyle beynin yoğun oksidatif strese maruz kaldığının düşünülmesidir [3]. Bu bulgudan yola çıkan araştırmalarda, bipolar bozukluk, depresyon, panik bozukluk, şizofreni, otistik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluklarında oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda iyileşme zamanında bile bu dengesizliğin devam ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine dair sonuçlar tespit edilmiştir [4]. Şizofrenide yapılan bazı çalışmalarda da, hastalarda oksidatif stres biyomarkerlarının seviyeleri değerlendirilmiş ve artmış oksidan kapasite ve düşük antioksidan kapasite saptanarak aralarındaki dengesizliğe dikkat çekilmiştir [5].

Şizofrenide antioksidan savunma sisteminin düzeyini belirlemek için yapılan araştırmalarda süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (KAT) enzim aktiviteleri, vitamin E ve C seviyeleri incelenmiştir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir. Antioksidan enzim seviyeleri psikotik bozukluğun erken evrelerinde düşük seviyede olabilmekle beraber tedavinin tipine, çevresel faktörlere ve psikopatolojinin ciddiyetine bağlı olarak değişebilir [6].

Şizofreni hastalarında C-reaktif proteinin (CRP) de yüksek seviyede olduğu bulunmuş olup, bu durum şizofreni etiyolojisinde inflamatuvar bir bileşene işaret etmiştir [7]. Ayrıca, yükselmiş CRP düzeyinin şizofreni hastalarında metabolik sendrom (MS) ile ilişkili olduğu ve yüksek CRP düzeylerinin MS gelişme riski artışı ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak, açıkça yüksek CRP düzeyinin şizofreninin patofizyolojisine doğrudan katkısının olup olmadığı anlaşılamamıştır [8].

Genel popülasyondan elde edilen verilere göre karın çevresi yağlanma artışı, yükselmiş trigliseritler, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), yüksek tansiyon ve açlık kan şekeri seviyelerinin yükselmesi gibi MS risk faktörlerinin, diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlığı yaklaşık üç ila dört kat artırdığı saptanmıştır. Kronik şizofreni hastalarında MS prevalansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Şizofrenide saptanan artmış tip 2 diyabetes mellitus oranları ve metabolik parametrelerin bozulması, klinisyenleri kardiyometabolik, kardiyovasküler etiyoloji ve MS parametrelerinin temel sebeplerine ve bunlarla mücadele etmeye yönlendirmiştir [9].

Biz bu çalışmada, kronik şizofreni hastalarında hem artmış oksidatif stresin ve inflamasyon düzeyinin metabolik sendrom oluşumuna katkıda bulunabileceğini, hem de metabolik sendrom nedeniyle inflamasyonun ve dolayısıyla oksidatif belirteçlerin artabileceğini ve şizofrenide yetersiz derecede oksidanlarla savaş olduğunu ve bu yetersizliğin patofizyolojide yer alan nörodejenerasyona katkıda bulunabileceğini ve hastalarda semptom şiddetini arttırabileceğini varsaydık.

Literatür incelendiğinde, kronik şizofreni tanısı olup ilaç kullanmayan akut alevlenme durumundaki hastalarda inflamasyon, metabolik sendrom ve oksidatif stres arasındaki ilişkileri bir arada araştıran veriye rastlanmamış olup, bu çalışmada;

- Son 2 haftadır antipsikotik, antihipertansif, antidiyabetik herhangi bir ilaç kullanmayan ve ek Diyabetes Mellitus (DM) veya depresyon tanısı olmayan şizofreni hastalarında dahi MS sıklığının sağlıklı kontrolden daha yüksek olacağı,
- TAS (Total Antioksidan Seviye) düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrolden düşük, TOS (Total Oksidan Seviye) ve OSI düzeyinin ise sağlıklı kontrolden yüksek olacağı,
- CRP düzeyinin sağlıklı kontrolden yüksek olacağı,
- MS olan hastaların CRP ve TOS düzeyinin, PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) skorlarının MS olmayanlardan daha yüksek, TAS düzeyinin ise daha düşük olacağı,
- PANSS skoru daha yüksek olan hastaların CRP ve TOS düzeylerinin daha yüksek, TAS düzeylerinin daha düşük olacağı,
- Hastalık süresi daha uzun olanların CRP ve TOS düzeyinin daha yüksek, TAS düzeyinin daha düşük olacağı varsayılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Şizofreninin Tanımı

Şizofreni, sanrı ve varsanılar içeren düşünce, duygulanım, davranışlar, algı ve dikkat bozukluklarının olduğu, işe ve topluma uyum sağlamada, insanlar arası ilişkilerde ağır kayıpların olduğu bir ruhsal bozukluktur. Düşünce ve duygulanım arasındaki bağlantıların kopukluğu belirgindir [10].

Şizofreninin etiyolojisi ve patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber genetik ve epigenetik etmenlerin yanında biyolojik açıdan da nörogelişimsel ve nörodejenaratif faktörler üzerinde durulmaktadır. Şizofreni, genellikle birlikte görülen sanrı, varsanı, düşünce bozukluğu ve bazı motor bozukluklar gibi pozitif belirtileri ve duygusal küntleşme, sosyal geri çekilme, anhedoni, isteksizlik, konuşma ve düşünce içeriğinde yoksulluk gibi negatif belirtileri içerir [11].

2.1.2. Şizofreninin Tarihçesi

18. yüzyıla kadar akıl hastaları toplumda şeytani varlıklar olarak görülmüş ve hastalar farklı farklı işkencelere maruz kalmışlardır. 19. yüzyılın ilk yıllarında Pinel hastalara “düşünme yeteneğinin bozulması ya da yok olması” olarak tanımlanabilen “demans” tanımını kullanmıştır [12]. Emil Kraepelin, bozukluğun tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemli bir rol oynamıştır. Kraepelin bozukluğu “dementia precox” olarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre, bozukluğun duygulanım, bilinç ve irade kavramlarında tam bir kayba sebep olacak şekilde kronik bir süreç gösterdiği belirtilmektedir. Kraepelin, yine 1896 yılında bu bozukluğu, yani dementia praecox’u katatonik, hebefrenik ve paranoid şeklinde üç alttıpe ayırmıştır; . Ancak, bu ayırım artık geçerli değildir. DSM 5 ile alt tipler kaldırılmıştır. Eugen Bleuler ise, 1911 yılında dementia precox’un yerine halen kullanılmakta olan “Şizofreni” kavramını ilk kez literatüre geçirmiştir [13].

2.1.3. Şizofreni Tanısı ve Sınıflandırması

Şizofreni tanısı klinik olarak konulmaktadır. Tanıya yönelik herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Şizofreni tanısı için günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma yöntemi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan DSM-5 tanı kriterleridir. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR tanı ölçütleri kullanılırken DSM-5 tanı kriterleri ile birlikte bazı yenilikler ve değişiklikler ortaya çıkmıştır. Özellikle DSM IV'ten farklı olarak DSM-5'te şizofreni alt tipleri kaldırılmıştır. Günümüzde şizofreni tanısı için daha nadir olarak kullanılan diğer tanı sınıflandırması ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasıdır (ICD-10).

2.1.4. Şizofreninin Epidemiyolojisi

Şizofreni, ciddi yeti yitimine sebep olmasından dolayı önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kendini gösteren ve tüm toplumlarda sık görülen bir hastalıktır. Şizofreni sıklığı toplumlar arasında pek farklılık göstermemektedir [14]. Şizofreninin dünyadaki coğrafi dağılıma göre insidans ve prevalans değerleri benzerlik göstermektedir. Çalışmalarda şizofreninin bir yıllık insidansı 0,1-0,7/1000 olarak bildirilirken, bir yıllık prevalansı ise 0,6-7,1/1000 olarak rapor edilmiştir [15, 16]. Genel olarak, şizofreninin yaşam boyu prevalansı 4,6/1000 olarak tahmin edilmektedir [17]. Dünyada hemen her yerde ve her insanda görülebilen şizofreni, tüm insanların yüzde birinden daha azında ortaya çıkar [18]. Dünya üzerinde hastalıktan etkilenmiş olan insan sayısının yaklaşık 24 milyon civarında olduğu düşünülmektedir. Şizofreni genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlar [11], başlangıç yaşı nadiren de olsa 13 yaşa kadar inebilmektedir, genellikle şizofreni gelişimi erkeklerde %39 ve kadınlarda %23 oranında 19 yaşından itibaren görülmektedir. Erkek/kadın oranı 1,4 olarak hesaplanmıştır. Büyük oranda erkeklerde 10 ile 25 yaş arası, kadınlarda 25 ile 35 yaş arasında başlar, ortaya çıkabildiği ikinci en sık dönem ise %23'lük oranla 40 yaş civarındadır. Az sayıda kişide ise 60 yaş ve sonrasında ortaya çıkabilir [19]. 45 yaştan sonra başlayan şizofreni olguları 'geç başlangıçlı şizofreni', 60 yaştan sonra başlayan olgular ise 'çok geç başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır [20]. Şizofreni hastalarında bekar kalma veya boşanma yüzdeleri normal topluma göre daha yüksek saptanmıştır [21]. Bekar hastaların hastaneye yatış

sayıları ve hastalığın alevlenme sayıları yine normal topluma göre daha yüksek oranda olmaktadır [22]. Sosyoekonomik seviye ile şizofreni arasındaki bağ incelendiğinde ise, her ne kadar şizofreni her türlü sosyoekonomik seviyedeki insanlarda saptanabilse de, gelişmiş kentlerin düşük sosyoekonomik seviyeli bölgelerinde şizofreni oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır [15].

2.1.5. Şizofreninin Etiyolojisi

Şizofreni tek bir hastalık olarak tanımlanır ancak heterojen etiyojileri olan ortak belirtiler gösteren bir tür bozukluklar kümesidir. Psikiyatrik bozuklukların günümüz etiyojik değerlendirmeleri en az dört ögenin bileşimini içermelidir; genetik yatkınlık, birey ve genomu üzerine etkili virüs, toksin ve çeşitli hastalıklar gibi çevresel etkiler, kişilik özellikleri, yaşam stresörleri ve stresle başa çıkma becerileri [23]. Etiyojide rol oynayan en önemli etkenler şunlardır:

2.1.5.1. Kalıtım

Şizofreni hastalarının yakınlarında şizofreni oranının normal topluma göre daha fazla olması, şizofrenide genetik geçişin varlığını düşündürmektedir [22]. Aile çalışmalarında, şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni riski incelendiğinde, birinci derece akrabalarda %10, ikinci derece akrabalarda %5 olarak tespit edilmiştir. Ebeveynlerde şizofreni hastalığı yokken kardeşlerin birinde şizofreni hastalığı mevcutsa, diğer kardeşlerde %6,7-8,2 oranında hastalanma riski olduğu görülmüştür. Sadece bir ebeveynde şizofreni hastalığı varsa, çocuklarda şizofreni görülme oranı %12,5-13,8 olarak saptanmış ve eğer her iki ebeveynde şizofreni tanısı mevcut ise bu oran %35-46 olarak tespit edilmiştir [24, 25].

Ailesel geçişin olduğu anlaşıldıktan sonra, ailesel etkinin genetik mi yoksa ailesel çevresel faktörlerden mi kaynaklandığını anlamak amacıyla evlat edinme çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu araştırmalarda, başka bir ailede yetiştirilmiş olup öz anne ve babasında şizofreni hastalığı bulunan bireylerde şizofreni hastalığı görülme oranı, yine başka bir ailede yetiştirilmiş ancak öz anne ve babası şizofreni hastası olmayan bireylere göre daha yüksek oranda bulunmuştur [26]. Bu da, ailesel etkinin daha çok genetik kaynaklı olduğunu düşündürmüştür.

Genetik etkinin ön planda olduğu anlaşıldıktan sonra, hangi genetik etkenlerin şizofrenide rolü olduğunu anlamak amacıyla moleküler genetik çalışmalara hız verilmiştir. Yapılan genetik incelemelerde, genetik aktarımda 1q, 2q, 5q, 6p, 6q, 8p, 13q, 18q ve 22q numaralı kromozom kısımlarının daha belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca PRODH2 (prolin dehidrogenaz enzimini kodlayan gen), NRG1 (nörogulinin), PCMI (perisentriolarmateryal geni), COMT (Kate kol-O-metiltransferaz), DISC1 (Disrupted in-Schizophrenia 1), DTNBP1 (disbindin), G30 ve G72 genlerinin şizofreni ile bağlantılı olabileceğine dair çalışmalar vardır [27-29]. Ancak, birçok şizofreni hastasında risk faktörleri olarak genler ön planda gözükse de yalnızca genetik nedenlere bağlı hasta olan kişi sayısı azdır ve bu nedenle genetik faktörlere ek olarak birtakım çevresel faktörlerin var olmasının gerektiği kabul edilmektedir [30].

2.1.5.2. Çevresel ve Psikososyal Faktörler

Tek yumurta ikizlerinde hastalığa yakalanma oranları birbirine eş değildir [31]. Bu hastalarda hastalık diskordansı % 50 düzeylerinde bulunmuştur [32]. Bu sebeple, hastalarda çevresel faktörler de dahil olmak üzere genetik dışı faktörleri açıklığa kavuşturma ihtiyacı duyulmuştur [32].

Gebelik sürecinde annede artan immünoglobülün G ve immünoglobülün M düzeyleri [33, 34], Rh (Rhesus Faktörü) antijen uygunsuzluğu [35], kanama, gebelik hipertansiyonu ve diabet, baba yaşının artmış olması [36], çocukluk çağında yetersiz besin alımı [37], doğuma veya büyüme yerinin şehir olması [33], çevredeki stres faktörleri [38], işsizlik [39], göçmen olmak [33, 40] ve kişilik özellikleri [41] şizofreni etiolojisinde rolü olan çevresel etkenler olarak gösterilmiştir. Gebeliğin ilk yarısında oluşan maternal influenza enfeksiyonunun şizofreni gelişme ihtimalini yükselttiği, ilk trimestirdaki maruziyetin şizofreni gelişme riskinde 7 kata kadar artışa sebep olduğu gösterilmiştir [42]. Çevresel etkenler sadece gebelik sürecinde değil, doğum esnasında da etkilidir. Şizofreni tanısı almış kişilerin obstetrik öyküleri incelendiğinde, gerek sağlıklı kontrol bireylerine göre, gerekse sağlıklı kardeşlerine göre doğum öncesi ve sonrası komplikasyonların fazla olduğu tespit edilmiştir [43]. Fetüse ait gelişim sorunları olan düşük doğum ağırlığı, küçük baş çevresi ve doğumsal anomaliler obstetrik komplikasyon riskini arttırmaktadır. Doğum esnasında gerçekleşebilen

doğumla ilişkili komplikasyonlardan uterus atonisi, acil sezaryen operasyonu ve asfiksi şizofreni gelişme riskini arttırabilen diğer çevresel etkilere [35]. İntrauterin dönemdeki maruziyetler ve doğum esnasındaki sıkıntılara ek olarak yaşamın erken yıllarında çevre etkisi olması ve beyin gelişiminde ergenlik döneminin önemli bir yer tutması sebebi ile şizofreninin yaşamın erken yıllarında geliştiği fikri gelişmiştir [44, 45].

2.1.5.3. Stres-Yatkınlık Modeli

Stres-yatkınlık modeline göre kişinin stresli anlarında biyolojik, çevresel ve psikososyal nedenler birbiri ile etkileşerek hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynayabilir. Yukarıda sayılan biyolojik risk faktörleri ile etkileşebilen çevresel ve psikososyal nedenler arasında enfeksiyon, madde kullanımı, yakın birinin kaybı gibi psikolojik travma ve benzeri örnekler bulunabilir [22]. Şizofreniye özgü bir yaşam olayı tariflenememekle birlikte hastalığın psikotik ataktan önceki süreçlerde ve akut şizofreni belirtilerinin başlamasından önce kişinin yaşadığı ağır stresli yaşam olaylarının varlığından bahsedilmektedir. Göç etmiş kişilerde şizofreni sıklığının artmasının sebebi; göç eden kişiler için adaptasyon, şehirleşme sorunları gibi dezavantajların stresli yaşam koşulları oluşturarak şizofreniye yatkınlık oluşturması olarak açıklanmaktadır [32].

2.1.5.4. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez

Şizofreni etyolojisinde etkili olduğu belirtilen genetik ve çevresel faktörler birleşerek daha anne karnında beyin gelişimini etkileyebilir. Nörogelişimsel hipoteze göre, şizofrenide klinik tablo ortaya çıkmadan çok önce, beyin gelişim sürecinde oluşan nöron oluşum süreçlerinde aksama, nöronal göçün hatalı seyri, hücreler farklılaşmada yetersizlik, sinaptik eliminasyonda bozukluk, sinaptik budanma ve yapılanma sürecinde aksama gibi beynin normal gelişim süreci basamaklarından herhangi birindeki bozulma, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ve bundan dolayı, anormal genetik yapı ve epigenetik süreçlerin erken beyin gelişiminin bozulmasına neden olduğu ileri sürülmektedir [46].

Nörogenezis aşamasında, ventrikül çevresinde proliferen olan prekürsör hücreler radial konumda yerleşirler, bunlardan oluşan genç nöronlar göç ederek en üst kortikal tabakayı oluştururlar. Bu tabakadaki Cajal-Retzius hücreleri, reelin salgılayarak radyal glia ve göç projeksiyon nöronlarının organizasyonunu koordine ederler. Neurogulin (NRG1) proteini ve Erb B proteini, glutamaterjik nöronların radyal göçünü ve GABAerjik nöronların tanjansiyel göçünü sağlar. Beyin türevi nörotropik faktör (BDNF), hücreyel göç, sinaptogenez, dendritik uzantı ve sinaptik bakımda rol alır. Reelin, NRG1, ErbB4 ve BDNF yolaklarındaki kusurlar, şizofreni etiolojisinde rol alır. Ek olarak, serebral korteks gelişiminde yer alan Disrupted-In-Schizophrenia-1(DISC1)'in fonksiyon kaybı da nörogelişimi bozar [47, 48]. Nörogelişim ve nöronal göç, genetik faktörler tarafından etkilenebildiği gibi, özellikle gebeliğin ikinci üç aylık döneminde annenin karşılaştığı influenza, kızamıkçık, sigara kullanımı vb. durumlar ve gebelik komplikasyonlarından da etkilenir [49, 50]. Ergenlik dönemine kadar gerçekleşmiş olan nöronal tomurcuklanma, göç anomalileri ve sinaptik iletideki bu progresif değişiklikler bozukluğun geç adolesan çağda başlamasının da nedenini açıklar görünmektedir. Ergenlikte sinaptik budanmanın maksimum düzeye ulaşması daha önce kısmen kompanse edilmiş olan nörogelişimsel anormalliklerin budanma sonucunda daha fazla kompanse edilememesine ve ilk belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur [51].

Nörogelişimsel anormalliklere ilaveten, şizofreni hastalarında en sık tespit edilen diğer bir nöroanatomik bulgu, en çok temporal loblarda olmak üzere kortikal hacimde azalma ve üçüncü ventrikül ile lateral ventriküllerde hacim artışıdır [52]. Şizofreni hastalarında öldükten sonra yapılan çalışmalarda bulunan en sık anormal bulgular; kortekste ve hipokampusta bulunan nöronların hacminde küçülme, hipokampusta sinapslarda ve dentritlerde azalma, dorsal talamik alanda nöronların miktarında azalmadır [53]. Kronik şizofreni olgularında sürecin daha olumsuz ilerlemesi ve negatif belirtilerin daha fazla görülmesi, şizofreninin nörodejeneratif bir hastalık olduğu şeklinde yorumlanmasına sebep olmuştur [54]. Ancak, şizofreni hastalarının beyinlerinde, diğer dejeneratif beyin hastalıklarında görülen gliozis saptanmamıştır. Ayrıca bilişsel işlevlerde ilerleyen sürece bağlı olarak gerileme görülmemesi, aksine ilk hastalık döneminden sonra kısmi düzelmenin görülebilmesi

gibi durumlar, şizofreninin salt nörodejeneratif bir etiyojolojiye bağlanması güçleştirmiş ve daha çok nörogelişimsel süreç lehine yorumlanmıştır [53, 55]. Nörodejeneratif ve nörogelişimsel faktörlerin rolleri belki de anormal nöron hücrelerinin atipik bağlanması ve düzensiz gelişiminin, sonrasında takip eden nörodejeneratif sürece yatkınlık oluşturması şeklinde yorumlanabilir [56, 57].

Şizofrenide nörodejenerasyonu açıklamaya yönelik teorilerden biri, apoptozla, yani normal gelişim sırasında gereksiz nöronların eliminasyonu ile ilişkilidir. Sıçanlarda, kısa süreli eksitotoksin ve kainik asidin subletal dozlarına perinatal maruziyetin, yayılma yoluyla kortikolimbik yapılarda devam eden apoptozise bağlı nöronal kayıpları tetiklediği gösterilmiştir. Bu süreçte kaybedilen nöronlar arasında NMDA reseptörü ve GABAerjik ara nöronlar vardır. Ayrıca, dentat girusun subgranüler bölgesi içinde nörogenez uyarılır ve bu alan içinde üretilen hücreler, muhtemelen hasarlı veya ölmekte olan apoptotik nöronların yerini alma girişimi ile beyin bölgelerine doğru göç ederler. Bu nedenle, erken eksitotoksik hasar limbik yapıların savunmasızlığını yaşamın ilerleyen dönemlerinde devam eden apoptozisle arttırabilir ve nöroanatomik yeniden yapılanmanın alışılmadık düzenlerini geliştirebilir. Ek olarak BDNF ekspresyonu özellikle hipokampus ve parahipokampal giruslarda yüksektir. Frontotemporal yapıların bütünlüğü, özellikle nöronal sağkalımı veya dejenerasyonu belirleyen moleküler süreçlere bağımlı olabilir. Bu süreçlerin bölgesel lokalizasyonu, şizofreni hastalarında frontotemporal kortikal yapılarda zaman içindeki yapısal değişimi gösterdiği için dejenerasyonun gözlenmesi için temel sağlar [55].

2.1.5.5. Biyokimyasal Teoriler

2.1.5.5.1. Dopamin

Dopamin sistemine etki eden ilaçlarla ilgili incelemelerin sonucunda, şizofreni hastalarında dopaminerjik aktivitede düzensizlik olduğu varsayımı ortaya çıkmıştır [53]. Metilfenidat, levodopa, kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi arttıran maddeler, şizofreni benzeri tablolara sebep olabilmektedir. Şizofreni hastalarında

yapılan incelemelerde; subkortikal alanlarda artmış, prefrontal korteks bölgelerinde ise azalmış dopamin aktivitesi saptanmıştır [58].

2.1.5.5.2. Serotonin

Şizofreni tanılı bireylerde kortikal 5-HT 2A (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 2A) miktarında azalma ve 5-HT 1A (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 1A) miktarında artma tespit edilmiştir [59]. Klozapin, sertindol, risperidon gibi kuvvetli serotonin ilişkili etkisi olan dopamin antagonistleri ile ilgili araştırmalarda, serotonin şizofreni etiyojisi konusunda dikkatleri üzerine çekmiştir [60]. Ayrıca LSD (D-lyserjik asit dietilamid) isimli halüsinojenin serotonine olan benzerliği, bu maddenin de şizofreni etiyojisinde rol alabileceği şeklinde fikirler çıkmasına sebep olmuştur. Şizofreni tedavisinde serotoninin etkisinin dopaminerjik sistemin düzenlenmesi ile alakalı olabileceği belirtilmiştir [61].

2.1.5.5.3. Glutamat

Beyindeki ana uyarıcı kimyasal glutamattır. Talamusla korteks arası, subkorteks ile korteks arası ve korteks içi iletimi düzenler. GABA (Gamma Aminobütirik Asit) ara nöronlarında bulunan NMDA (N-Metil-D-Aspartik Asit) reseptör işlevlerinde olan bozukluğun GABA ara nöronlarında etkinlik azalmasına yol açtığı, beyin sapına uzanan glutamaterjik piramidal nöronların GABA tarafından kontrol edilememesinin ise aşırı glutamaterjik piramidal nöron etkinliğine ve hem dopamin salınımında düzensizliğe hem de NMDA dışı glutamat nöronlarının fazla uyarılmasına yol açarak eksitotoksik hasarla sonuçlanan bir sürece neden olduğu ileri sürülmüştür [62]. Yapılan otopsi çalışmalarında, şizofreni hastalarında sinaptik ileti sisteminde glutamat düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Glutamat etkinliği hipokampus ve prefrontal kortekste azalmış olarak bulunmuştur. Yine kortekste glutamat salınımı azalmış, geri alımı ise artmış olarak gözlenmiştir [63].

2.1.5.5.4. Gabaaminobütirik Asit (GABA)

GABA inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. Şizofreni hastalarında mezolimbik bölgede görülen dopaminerjik aktivite artışının, GABA ara nöron

aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceği tespit edilmiştir. Prefrontal kortikal bölgedeki GABA ara nöron değişikliklerinin etiyolojide önemli bir unsur olabileceği belirtilmiştir. Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarının kortikal bölgelerinde, GABA sentezinde görevli olan enzimin mRNA'sında azalma saptanmıştır [64, 65].

2.1.5.5.5. Noradrenalin

Nroadrenalin ve dopaminle ilgili sistemler arasında net bir ilişki saptanamamış olsa da noroadrenalinle ilgili sistemlerdeki bozuklukların hastayı tekrarlayan psikoz ataklarına yatkın hale getirdiği belirlenmiştir. Bu sebeple dopaminergic sistemi de düzenlediği iddia edilmiştir. Hastalardaki noradrenalin artışının dopamin artışını tetiklediği ifade edilmiştir [66].

2.1.5.6. İnflamatuar teori

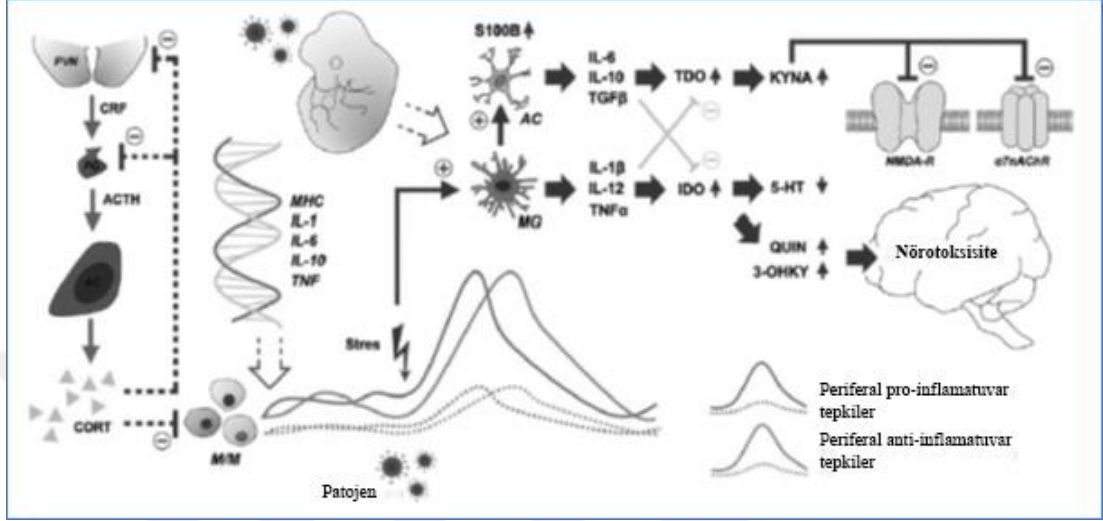
İnflamasyon doğal immün sistemin ilk savunma mekanizmasıdır. Yapılan alışmalar, fetüsün inflamatuvar modlatrlere maruz kalmasıyla fetal beyin gelişimindeki aksamalar sonucunda şizofreni, otizm veya parkinson, alzheimer ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkların gelişme riskini arttırdığını ileri sürmektedir [67]. Son 20 yıldır yapılan birçok araştırma influenza, toxoplazma gondii, borna hastalık virüsü ve rubellanın neden olduğu maternal enfeksiyonun şizofreni prevalansını arttırdığını ortaya koymuştur. Ek olarak, şizofreni-benzeri davranış bozukluklarının perinatal enfeksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur [68].

Sitokinler bağışıklık sisteminde iletişimi sağlayan ve düzenleyici rol alan moleküllerdir. Gerek doğal gerekse edinsel bağışıklık sisteminin dengesi, değişimi, lenfositlerin bir bölgeye yönelimi ve aktive edilmesi gibi birçok görevleri vardır. Ayrıca Sitokinler, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Pro-inflamatuar sitokinler C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve TNF (Tümör Nekroz Faktör) -alfa gibi sitokinlerdir ve bunlar inflamatuvar reaksiyonları arttıırırlar. Anti-inflamatuar sitokinler olan IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF (Transforming Growth Factor) -beta gibi sitokinler ise bu reaksiyonları baskılamakla görevlidirler. Pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve salınımı santral sinir sisteminde

astrositler ve mikroglialar tarafından düzenlenir. Periferde ise bu görevi monosit, makrofaj, dentritik hücreler vb. mononükleer fagositer sistem hücreleri yerine getirmektedir. Bazı sitokinler, protein sentezinin inhibe edilmesi, hücre apoptozunun aktive edilmesi gibi olaylarda rol alırlar [68]. Şizofrenide nitrozatif ve oksidatif stres yollarındaki aktivasyon ve Th1 cevabın hiperaktivasyonuna bağlı olarak pro-inflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri gösterilmiştir [69].

Psikoza eğilimli kişilerde stres ve / veya patojenlere maruz kalma, mikroglia hücrelerinin aşırı aktivasyonuna ve bu da astrositlerin aktivasyonuna neden olabilir ve bazı basamaklarla sitokin salınımı gerçekleşir. KYNA, NMDA reseptöründe (NMDA-R) ve alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptöründe ($\alpha 7nAChR$) sinyali bloke eder. NMDA reseptör blokajı nöroprotektif etki gösterebilmesine rağmen, glutamaterjik sinyalizasyonu bozarak beyin sapındaki ventral tegmental alandan limbik ve kortikal alanlara uzanan dopaminerjik yollarda dopamin salınımını bozabilir ve klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. $\alpha 7nAChR$ sinyalinin blokajı ise duysal kapılamayı bozarak korteksin uyarıcı bombardımanı altında kalmasına neden olabilir. Öte yandan aktive mikroglia (MG), indoleamin 2,3-dioksigenazın (İDO) enzimatik aktivitesini uyarıcı bir takım pro-inflamatuar sitokinler (öncelikle IL-1beta, IL-12 ve TNF-alfa) salgılar ve bu da 5-HT (serotonin) biyosentezinin azalmasını ve NMDA agonistik ve dolayısıyla nörotoksik olan kinolinik asit (QUIN) ve 3-hidroksikinürenin (3OHKY)'in üretilmesini sağlar ve bu kinürenin metabolitleri de inflamasyon aracılı nörotoksositeye ve ekatotoksositeye, yani nörodejenerasyona katkıda bulunabilir. Salınan proinflamatuar sitokinler nedeniyle artmış HPA eksen fonksiyonları, ilk basamakta inflamasyonu kontrol etmeye yarar. Hipotalamusun paraventricüler çekirdeği (PVN) tarafından salınan kortikotropin salınım hormonu (CRH) normal koşullar altında anterior hipofiz bezinden (PG) adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sekresyonunu uyarır ve bu da adrenal korteksten (AC) kortizol (CORT) salınımını artırır. CORT, normalde HPA eksenini işlevlerinin hızlı geri bildirim inhibisyonu uygular ve immün hücreler tarafından pro-inflamatuar aktiviteyi bastırır. Ancak, uzun vadeli kortizon yüksekliği hipokampusta atrofiye sebep olur. Bu atrofi de hipokampustaki glukokortikoid reseptörlerinin sayısının azalmasına ve böylece HPA eksen negatif geri bildirim döngüsünün kırılmasına neden olur. Bu inhibitör

mekanizmanın bozulması şizofrenide inflamatuvar cevapların gelişimine ve artmasına katkıda bulunabilir. İmmün fonksiyonlarının nöroendokrin düzenlenmesinin bu şekilde bozulması, anormal olarak artmış inflamatuvar cevapların gelişimini kolaylaştırabilir (Şekil 2.1) [70].



Şekil 2.1. Şizofrenide aktif inflamatuvar yanıtların özellikleri, kaynakları ve nöronal sonuçları Tablo referans makaleden değiştirilerek alınmıştır.

İnflamasyon varlığını gösteren parametrelerden birisi de CRP'dir. Ayrıca, CRP'nin fibrinoliz inhibisyonu, doku faktörünün gelişimi, endotelial nitrik oksidin indirgenmesi, hücresel adhezyonda artış, glukoneojenez ve leptin direncinin induksiyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [8]. Son zamanlarda, yüksek CRP düzeyi, geç ve çok geç başlangıçlı şizofreni ile ilişkili bulunmuştur [71]. Kronik şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır [72]. Ayrıca, şizofreni hastalarında yüksek CRP seviyelerinin metabolik sendrom gelişimi için artan risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır [73].

CRP'nin yüksek seviyesinin ve HSV-1 (Herpes Simplex Virüs Tip 1)'e maruziyetin, şizofrenide kognitif bozukluğun şiddetiyle ilişkili olduğu görülmüştür [74]. Şizofreni ve şizoafektif tanılı son bir yıldır madde kullanımı olmayan, antiinflamatuvar ve immünsupresif ilaç kullanmayan, antipsiyotik tedavi altındaki 26 hastadan oluşan bir çalışmada, serum CRP düzeylerinin artmasının PANSS toplam skoru, negatif belirti alt ölçeği skoru ve genel psikopatoloji alt ölçeği skoru ile ilişkili

olduğu bulunmuştur [75]. Başka bir çalışmada antipsikotik kullanmayan Mısırlı erkek hastalarda CRP düzeyleri yüksek bulunmuş ve PANSS ile psikopatolojinin şiddeti ölçüldüğünde aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır [76]. Yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaçların CRP düzeylerini modüle ettiği gözlenirken, başka bir çalışma ise antipsikotikle tedavi edilen hastalarda da yüksek CRP düzeyi bulmuştur [77].

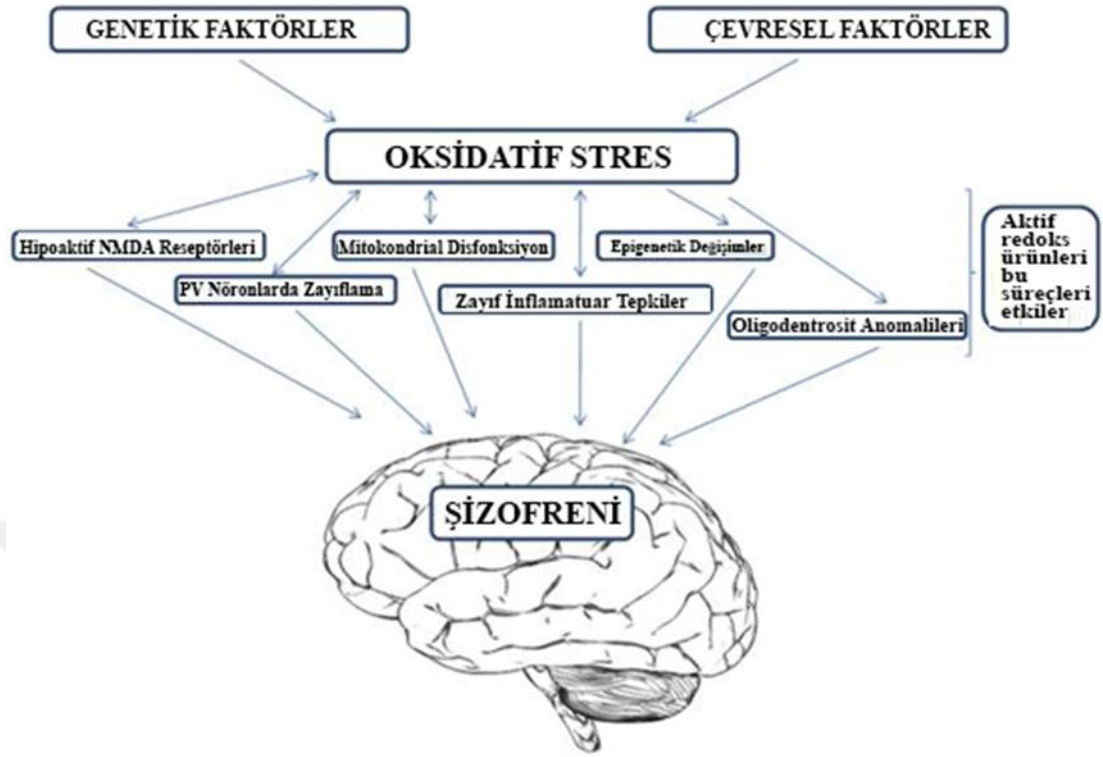
2.1.5.7. Oksidatif Teori

Canlılarda ve vücudumuzda oksijenin yer aldığı biyokimyasal olaylar sonucunda ortaya bir takım toksik maddeler çıkar. Bunlara serbest radikaller denir. Serbest radikal oluşumu için, radikal olmayan bir atom veya molekülün bir elektron kazanması veya kaybetmesi gereklidir. Serbest radikaller vücudumuzda gerek normal fizyolojik tepkimeler sırasında gerekse mikroorganizmalar vb. dış etkenlere karşı oluşan inflamasyon yanıtına bağlı oluşur. Başlıca oksidan kaynakları; sigara dumanı, çevre kirleticiler, kirli hava, radyasyon, karsinojenler gibi çevresel faktörler ya da ileri yaş, hareketsiz yaşam, yetersiz veya dengesiz beslenme sonucunda düşük antioksidan ve yağ alımı, çoklu doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme, psikolojik stres, kronik hastalıklar, ateşli hastalıklar, iskemi ve doku hasarı gibi endojen etkenlerdir. Oluşan bu yıkım ürünlerinin vücuda ana etkisi “oksidatif stres” olarak tanımlanan biyolojik hasarı oluşturmaktır. Oksidatif stres, vücutta oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidan sistemin daha etkili olması sonucu oluşan stres durumudur [2, 78, 79].

Günümüzde oksidan stres birçok hastalığın sebebi olarak görülmektedir. Oksidatif stres, hücresel toksisiteye yol açan bir dizi patofizyolojik sürecin tetiklenmesine sebep olur. Karbonhidrat, protein, lipit ve DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) metabolizması üzerinde yıkıcı etkiye neden olur. Oksidanlar, santral sinir sisteminde hücre membranındaki proteinlere etki ederek yapılarını ve/veya işlevlerini bozabilir ve bunun sonucunda nöropsikiyatrik hastalıklara zemin oluşabilirler. Oluşan serbest radikallerin bir kısmı ise etkilerini vücuttaki başka bileşenlerin artışı tetikleyerek yapabilirler. Örneğin yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarındaki uyku ve sanrılar üzerinde nitrik oksidin rolü olduğu saptanmıştır [80-

82]. Psikiyatrik hastalıkların birçoğunda oksidatif stresin önemli bir neden olabileceği belirtilmiştir [83, 84].

Son dönemlerde, serbest oksijen radikallerinin şizofreninin ve diğer nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmaların sayısı artmıştır. Oksidatif stres, şizofreninin temel sebebi olmasa da patofizyolojide önemli yere sahiptir. Oksidatif stresin farklı mekanizmalar üzerinden, özellikle yarattığı DNA ve protein hasarını gidermek üzere tetiklenen apoptoza bağlı oluşan nörodejenerasyon nedeniyle, demansta tetiklenene benzer şekilde erken beyin yaşlanmasına yol açarak şizofreni oluşumuna sebebiyet verdiği bildirilmektedir. Ayrıca, oksidatif stresin epigenetik olarak histon deasetiasyonuna yol açarak sinaptik plastisite ve bellekle ilgili genlerde ve inhibitör ara nöron ifadesinde sessizleşmesine neden olabildiği ve bu yolla da sinaptik plastisitenin kaybına ve diskonnektiviteye neden olabileceği belirtilmektedir [85]. Beynimizdeki oksidatif stres mekanizmalarının moleküler temelini giderek daha fazla anlaşılmasının, şizofreni ile ilişkili klinik semptomları ve bilişsel kusurları tedavi etme ve önleme zorluğuna ulaşmamızı sağlayacağı umudu vardır. Şekil 2..2’de oksidatif stres ve şizofreni oluşumuna yol açan mekanizmalar gösterilmektedir [86].



Şekil 2.2. Şizofrenide oksidatif stresin rolünün şematik gösterimi

Tablo referans makaleden değiştirilerek alınmıştır.

Katekolamin metabolizmasının vücutta serbest radikal oluşumunda oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin kaynaklarından birisi de dopamin metabolizmasıdır [6]. Noroadrenalin ve dopamin gibi maddelerin serbest oksijen radikali oluşumunda önemli etken olduğu ve bunların metabolizmasında artışa sebep olan durumlarda serbest oksijen radikal yükünün arttığı belirtilmiştir [87]. Şizofreni hastalarındaki dopamin hipotezi ile uyumlu olarak, aşırı katekolamin metabolizmasının olduğu durumlarda, artmış dopamin ROS oluşumu için substrat olup yıkımında yüksek miktarda hidrojen peroksit açığa çıkmaktadır [22, 88, 89].

Vücutta serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların oluşturacağı hasarı engellemekle görevli “antioksidan savunma sistemi” isimli savunma sistemleri mevcuttur. Bu savunma sistemleri enzimlerden ve serbest radikal tutucu maddelerden oluşur. Bunların arasında ilk etki gösteren, enzimatik sistemlerdir. Vücuttaki başlıca antioksidan enzimler; Glutasyon Peroksidaz, Superoksit Dismutaz, Mitokondrial

Sitokrom Oksidaz, Katalaz, Glutation-S-Transferazlar (GST), Glutatyon Reduktazdır. Total antioksidan kapasiteye diğer en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Bu antioksidan maddeler; vitamin C (Askorbik Asit), vitamin E (alfa-Tokoferol), karoten (Vitamin A ön maddesi) ve diğer karotenoidler, ubikinon, selenyum, ürik asit, melatonin, seruloplazmin, albümin, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrin olarak sıralanabilir [2, 90, 91]. Kanda albümin, ürik asit ve vitamin C diğer antioksidan komponentlerine göre daha fazla bulunur ve total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturur. Antioksidan madde ve enzimler hem özgül etkiye hem de birçok mekanizma üzerinden ortak etkiye sahiptir. C vitamini ve glutatyonun E vitamininin rejenerasyonunu sağlayarak; ürik asitin ise C vitamininin oto oksidasyonunu engelleyerek sinerjistik etki göstermesi buna örnektir. Buna bağlı olarak, antioksidan kapasiteyi göstermek için tek tek antioksidan ölçümü yetersiz kalır. Farklı antioksidan mekanizmaların ortak etkilerinin toplamı ölçme esasına dayanan total antioksidan seviyesi ölçümü yapılmalıdır [2, 92].

Bu antioksidan sistemler, serbest oksijen radikallerini yeterince etkisizleştirdiği sürece serbest radikallerin vücuda yıkıcı etkisi olmamaktadır [2, 93]. Ancak, antioksidan kapasitenin azalması ile ya da oksidan durumlara maruziyet sonucunda oksidatif stres ortaya çıkabilir. Beyin dokusu oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır. Şizofrenide artmış katekolamin metabolizmasına bağlı olarak artan serbest radikal oluşumu olabileceği gibi, antioksidan savunma sistemlerinde bir zayıflama da olabilir. Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında antioksidan savunma etmenlerinden olan SOD, GSH-Px, KAT enzimlerinin aktiviteleri ve C ile E vitamin düzeylerinin büyük bir kısmının seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. Hücre içinde ana antioksidan maddelerden birisi olan glutatyon da şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük seviyede saptanmıştır. Ancak, bu üç enzimin düzeyinde anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [87, 94-97].

Antioksidan enzimlerin düzeyleri şizofreninin erken evrelerinde düşük olabilir ve tedavi tipine, çevresel etmenlere ve psikopatolojinin ciddiyet durumuna göre değişkenlik gösterebilir [6]. Örneğin, yapılan bir çalışmada TOS için fark bulunmasa

da sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında plazma TAS yüksekliği bulunmuştur. TAS ile PANSS'nın negatif alt ölçeği arasında herhangi bir korelasyon bulunmamasına rağmen, TAS ile pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçek puanları ile toplam PANSS puanı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur [98]. Başka bir çalışmada ise, şizofreni tanılı hastalarda, antioksidan enzim seviyeleri ile pozitif semptom şiddeti arasında pozitif bir ilişki, GSH-Px aktivitesi ile negatif semptomlar arasında ise negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [99]. Diğer bir çalışmada ise, şizofreni tanılı sigara içen hastaların, sigara içmeyenlere kıyasla plazma TAS düzeyleri anlamlı olarak daha dşuk seviyede saptanmıştır ve plazma TAS düzeyleri, SANS skorları ve hastalık süresi ile negatif korelasyon göstermiştir [100]. Bu bağlamda, yakın tarihli bir çalışma, mitokondriyal disfonksiyonun ve oksidatif stresin şizofreninin bilişsel eksiklik endofenotipinde özel olarak yer aldığını gösteren güçlü kanıtlar sağlamıştır [101]. Katekolamin ve nükleik asit yıkımı üzerinden artan oksidatif stres DNA'yı hasarlandırarak ve apoptozu tetikleyerek nörodejenerasyona yol açabilir ve bu nörodejenerasyon şizofrenide gözlenen bilişsel işlevlerde azalmanın altında yatabilir. Yaşlılığa bağlı olarak eritrositlerde antioksidan savunma sistemi enzimlerinin miktarında dşuş olduğundan, azalmış antioksidan savunma şiddeti, kronik antipsikotik tedavi almış ileri dönem şizofreni hastalarında da görülebilmektedir.

2.1.6. şizofreni Tedavisi

şizofreni tedavisinde antipsikotikler 1950'den beri kullanılmaktadır. 1980'de çıkan ikinci kuşak antipsikotikler ile şizofreni tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak şizofreni tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun hastaların tedaviye uyumudur. İlk tedaviye başladıktan sonraki bir yılda hastaların %50'den fazlasının tedaviyi kendi kendilerine sonlandırdıkları tespit edilmiştir. Tedavi kesimine bağlı olarak, ilk tedaviyi takip eden 2-5 yıllık süre içerisinde de hastaların büyük bir çoğunluğunda hastalık tekrar etmektedir. Bunun en önemli sebebi ise antipsikotiklerle ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler ve MS gibi çeşitli yan etkilerdir [102]. Çalışmalarda metabolik sendrom sıklığını antipsikotik politerapisi alan hastalarda, antipsikotik monoterapisi alan hastalara göre yüksek oranda bulmuş,

MS sıklığı politerapi alan hastalarda %41,1-50 aralığında, monoterapi alan hastalarda ise %22,5-34,3 aralığında bildirilmiştir [103, 104].

Tüm hayat boyunca görülen iyileşme düzeyleri incelendiğinde, hastadan hastaya farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Hastaların bir kısmında ilk ataktan itibaren hayatı boyunca ciddi psicotik bulgular devam ederken, bazılarında ise ilk atak sonrası tam iyileşme görülebilmektedir [22]. Şizofrenide ilk akut klinik tablonun sonraki ataklardan daha fazla ölüme veya morbiditeye sebep olduğu; bu sebeple hastanın ilk atak döneminde geçirdiği zamanın kısaltılmasının ve idame döneminde atak tekrarlarının önlenmesine yönelik çabaların artırılmasının önemi vurgulanmaktadır [105].

2.2. Şizofreni ve Metabolik Sendrom

MS'un ana bileşenleri; glikoz tolerans bozukluğu, hiperinsülinemi, insülin direnci, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, hipertansiyon ve abdominal obezitedir. Patogeneizde temel rolü hedef dokularda bulunan insülin direnci oynamaktadır [106]. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP)'na göre MS ile ilgili geliştirilen tanı kriterleri Tablo 2.1'deki gibidir [107].

Ülkemizde MS sıklığı %40 civarında tespit edilmiştir [108] . Ülkemizde kadınlarda MS sıklığı %41,1 ve erkeklerde %28,8 oranında olup, kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir [109]. Ayrıca ülkemizde HDL kolesterol seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır [110]. Bazı psikiyatrik bozuklukların varlığında, genel popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. MS görülme sıklığı, şizofreni hastalarında genel topluma oranla çok daha yüksek tespit edilmiştir [111-113].

Tablo 2.1. WHO, NCEP ATP III, ATP III-A, ADA-2004, IDF-2005 kriterlerine göre MS tanı ölçütleri

Kriterler	WHO-1999	NCEP ATP III-2001	NCEP ATP III-A	AACE/ADA-2004	IDF-2005
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB> 140/90 mm/Hg	Hipertansiyon tedavisi veya KB≥130/85mm/Hg	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı	≥130/85 mm/Hg
Dislipidemi	Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dl den yüksek olması ve/veya HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde 35 mg/dl kadınlarda 40 mg/dl den düşük olması	Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dl den yüksek olması ve/veya HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde 40 mg/dl kadınlarda 50 mg/dl den düşük olması	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı
Obezite	BMI>30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0,9, kadınlarda 0,85 ten büyük olması	Bel Çevresi Erkek>102 Kadın>88	NCEP ATP III ile aynı	ATP III risk faktör tanımlamasına BMI>25 kg/m ² olarak alınmış	Bel Çevresi Erkek>94 Kadın>80
Glikoz	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glikozu veya toleransı	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl den fazla olması	Açlık kan glikozu ≥ 100 mg/dl den fazla olması	Açlık kan glikozu > 100 mg/dl den fazla olması	Açlık kan glikozu > 100 mg/dl den fazla olması
Diğerleri	Mikroalbuminüri (>20µg/min) veya albumin kreatinin oranı >30 mg/gün olması			PCOS (Polikistik Over Sendromu)	
Tam için Gerekenler	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glikozu ve yanında yukarıdaki kriterlerden herhangi iki tanesi. Eğer glikoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi 3 tanesi tanı için yeterlidir.	NCEP ATP III ile aynı	Abdominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir.	Abdominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir

BMI: Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi
KB: Kan Basıncı

MS oluşumunda başlıca suçlanan unsurlar; genetik ve çevresel etkenlerdir. MS ile ilgili bildirilen önemli çevresel risk faktörleri; düzensiz beslenme, aşırı yemek yeme, sigara, fiziksel aktivite azlığı, alkol tüketimi, yağ metabolizma bozuklukları, aşırı yağlı beslenme gibi yaşam tarzı değişimleridir. Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ve ulaşımdaki gelişmelere bağlı kolaylıklar sonucunda günlük yaşamda hareket ve fiziksel aktivite azalmış, bunlara bağlı olarak da MS riski artmıştır. Yine uzun süre oyun oynamak veya televizyon izlemek sedanter yaşamı tetikleyerek MS sıklığını arttırmaktadır. Televizyon izleme süresi günlük 1 saatten az olan bireylerde MS sıklığı çok daha düşük saptanmıştır [114]. Sigara kullanımına bağlı olarak da yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşmekte, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yükselmektedir [115, 116]. Son dönemlerde, kan koagülasyon bozuklukları, hipofibrinoliz, vasküler inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, seks hormon bozuklukları, büyüme hormonu azlığı, kortizol hormonu aşırı üretimi ve strese cevapta zorlanma gibi durumlar da MS risk faktörlerine dahil edilmiştir [117].

Şizofreni tanısı almış bireylerde obezite görülme riski genel topluma göre daha çok artmıştır ve bu bireylerin yaklaşık %50'sinin aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Bu aşırı kiloların hem hastalıkla ilgili durumlara hem de antipsikotik tedaviye bağlı olabileceği belirtilmiştir [118]. Amerikan Kalp Derneği kriterlerine göre MS, şizofreni hastalarında %43'lük bir prevalansa sahiptir [119]. Şizofreni hastalarının vücut yağ dağılımı sağlıklı bireylere göre farklı olarak şekillenmektedir. Şizofreni tanısı olup da hiç antipsikotik tedavi almamış ve değerlendirme sırasında da ilaç almayan bireyler incelendiğinde üç kat daha fazla visseral yağlanma ve daha yüksek bel/kalça oranına sahip oldukları tespit edilmiştir [120]. Çalışmaların bazılarında şizofreni hastalarında hipertansiyon riskinin normal bireylere göre daha az olduğu belirtilirken [121], başka çalışmalarda ise arttığı ifade edilmiştir. Dolayısıyla, şizofreni ile hipertansiyonun direk ilişkisi halen tartışılmakta olan bir konudur [122]. Şizofreni ile diyabet arasındaki ilişki ise çok uzun zamandır belirtilmektedir. Son dönem çalışmalarında şizofreni tanılı hastalarda insülin direnci ve tip 2 diyabetin genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [123-125]. Şizofreni tanılı bireylerde diyabetin yaygın görülmesine sebep olarak; çevresel ve genetik faktörlere

ek olarak antipsikotik ilaçların yan etkileri gösterilmiştir [126]. Şizofreni hastalarında diyabetin %16 oranında görüldüğü, bu oranın yaş ile birlikte arttığı ve cinsiyetler arasında farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir [127]. Tüm bu nedenlerle, şizofreni hastaları metabolik sendrom açısından risk altındadırlar.

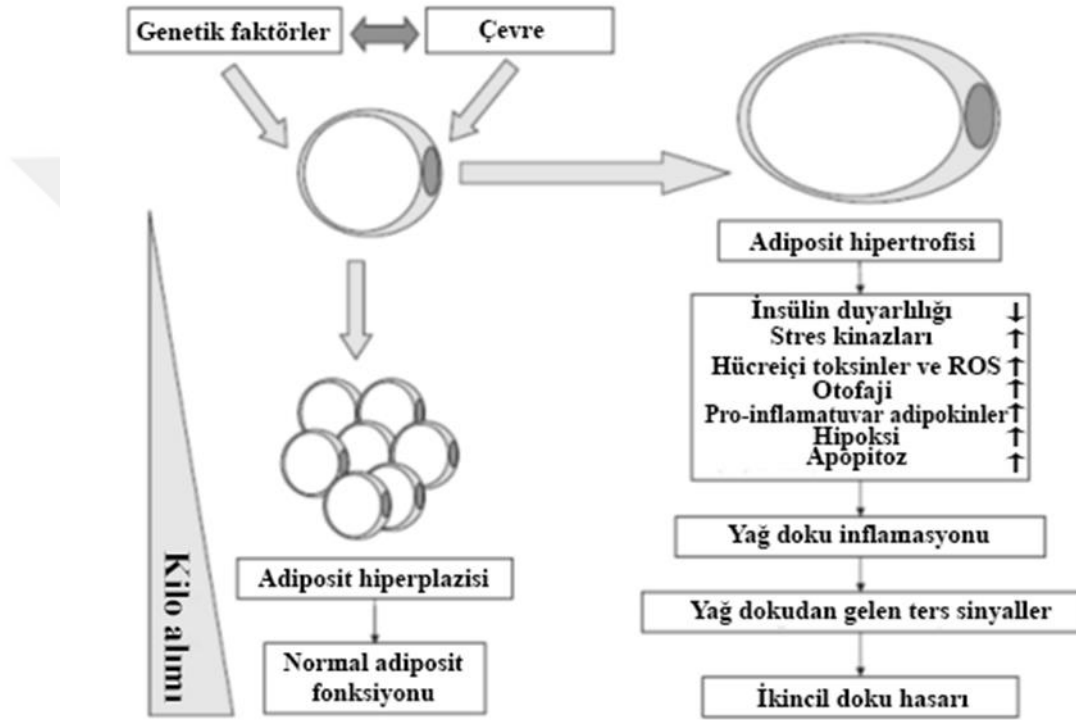
Metabolik bir bakış açısından, bir oral antidiyabetik olan pioglitazon glikoz taşıyıcılarının 1 ve 4 ekspresyonu, insülin duyarlılığını ve glikoz alımını artırarak işlevini yerine getirir. Son zamanlarda yayınlanan araştırmalar, ağırlıklı olarak negatif semptomlar yaşayan şizofreni hastalarının ventral prefrontal kortekste ve orbital kortekste daha düşük glikoz metabolik hızlarına sahip olduklarını ve düşük duygusal ifade düzeylerinden bu beyin alanlarındaki düşük glikoz metabolik hızlarının sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Bu yüzden, şizofreninin negatif semptomlarının hafifletilmesinde pioglitazonun metabolik etkilerinin rolü üzerinde durulmaktadır [128].

2.3. Metabolik Sendrom, İnflamasyon ve Oksidatif Stres İlişkisi

Metabolik sendrom genellikle, insülin direnci, obezite, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve yağ dokusunun birikiminden kaynaklanan bir proinflamatuvar durumu içerir [129]. Metabolik anormalliklerin başlangıcındaki biyolojik mekanizmalardan biri inflamasyondur [130]. Kronik proinflamatuvar durum, insülin direncini, dislipidemi ve endotel disfonksiyonunu indükleyebilir, bu da MS ve bununla birlikte tip 2 diyabet ve KVH da dahil olmak üzere komplikasyonlara yol açabilir [131]. Obezitede bağışıklık sisteminin aktivasyonu, sadece proinflamatuvar sitokinlerin yüksek konsantrasyonları ile değil aynı zamanda adipoz dokuda, karaciğer, kas ve pankreastaki makrofajların ve diğer immün hücrelerin infiltrasyonu ile da gösterilir. Yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu artmış vücut kitle indeksi, vücut yağ kitlesi ve adiposit hipertrofisi ile orantılı olarak artar [132].

Pozitif enerji dengesinin devam etmesi ile vücut ağırlığı ve yağ birikimi artar. Büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörler ve bunların etkileşimi nedeniyle, bazı kişiler adiposit boyutunu ve sayısını arttırabilir (adipoz doku hiperplazisi), böylece yağ dokusu depolarının boyutu artabilir ancak, bu durumda genellikle yağ dokusu

fonksiyonu bozulmaz ve normal kalır. Bununla birlikte, hastaların çoğunluğu, olumlu enerji dengesine adiposit hipertrofisi ile cevap verebilir; sıklıkla bu durum bozulmuş yağ dokusu fonksiyonuna neden olan insülin duyarlılığında azalma, stres kinazlarında artma, hücre içi toksinlerde ve serbest oksijen radikallerinde artma, proinflamatuvar adipokinlerde artma, hipoksi ve apoptoz gibi patojenik durumlara yol açar. Sonuç olarak, yağ dokusu iltihabı gelişebilir ve iltihaplı adipoz dokudan gelen olumsuz sinyaller sekonder organ hasarına neden olabilir (Şekil 2.2) [132].



Şekil 2.3. Adiposit hipertrofisinin sonuçları

Tablo referans makaleden değiştirilerek alınmıştır.

Hoorn nüfus tabanlı çalışma ve Tip 2 DM popülasyonlarındaki diğer gözlemsel çalışmalar, inflamasyon ve pıhtılaşma belirteçlerinin ve özellikle CRP'nin koroner kalp hastalığının ve mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğunu göstermiştir. Hoorn çalışması, CRP'nin 5-7 yıllık dönem boyunca Tip 2 DM'li bireylerde mortalitenin bir göstergesi olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Yapılan bir diğer çalışmada, IL-6 plazma seviyeleri, Tip 2 DM hastalarında makrovasküler olayların ve ölüme ilişkin öngörüğü önemli ölçüde göstermiştir. Hotamisligil ve meslektaşları, obez bireylerin yağ dokusunda TNF-alfa'nın artmış üretiminin obeziteye

bağlı insülin direncindeki doğrudan rolünü göstermişlerdir. Anti-inflamatuar düzenleyici T lenfosit sayısı, hem farelerin hem de insanların yağ dokusunda obezite ile birlikte metabolik sendromlu obez hastalarda daha da azalmaktadır [121]. İmmün hücre popülasyonları, hem periferik dokularda insülin sinyali etkileyen, hem de β -hücre işlev bozukluğunu ve insülin sekresyon defektini indükleyen pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ile proinflamatuar bir profile doğru kaymaktadır. IL-1-beta'nın tip 2 DM patogenezindeki önemli rolü, IL-1 reseptör antagonisti anakinranın insülin sekresyonunu ve sistemik inflamasyon belirteçlerini azalttığını gösteren klinik deney verileri tarafından da desteklenmektedir [132].

Şizofreni ile ilişkili birçok kromozomal bölge, tip 2 diyabet ile çakışan bir bağlantı göstermektedir. Hem şizofreni hem de tip 2 diyabet için en umut verici bölge 1q21-25 kromozomundadır. Bu genler, mutasyonları lipodistrofi ve diyabet hastalığına neden olabilen LMNA (lamin A/C'yi kodlayan gen) içerir [133]. Son zamanlarda genom çapında yapılan çalışmalar şizofrenide, 6p21.3-22.1.2 kromozomunun majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesinde immün sistem ile ilgili genler hakkında bilgi sağlamıştır. Hangi MHC genlerinin doğrudan şizofreni riskini arttırdığı tartışmalıdır. Bu alandaki genetik çalışmaların fazla olmasıyla, immün patolojilerin şizofreni hastalarında beklenenden çok daha büyük bir bölümünde oluşu gözlenmiştir. Dahası, düzensiz üretilen monositlerin yanı sıra şizofrenide monositlerde artmış inflamatuvar gen ekspresyonu ve değiştirilmiş T-hücresi fonksiyonuna ilişkin kanıt vardır. Şizofreninin patogenezinde ve patofizyolojisinde sitokin ağının da yer aldığı ve bazı spesifik sitokinlerin değişim yönünün (yükselme, azalma ya da hiç değişmeme) bu mekanizmada rol oynadığı açıktır. Örneğin IL-6'nın yükselmesi, hastalık veya antipsikotik tedavinin evresine bakılmaksızın hemen hemen tüm çalışmalar tarafından kaydedilmiştir [134].

Viseral yağda bulunan mononükleer fagosit sistemi hücreleri, IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa salınımı için önemli bir yerdir ve abdominal obezite ile sistemik inflamasyon arasında potansiyel bir bağlantı sağlarlar. Özellikle, IL-6, insülin direncini ve karaciğerde CRP üretimini artırır. TNF-alfa, dislipidemiye katkıda bulunan hepatik lipolizi uyarır ve periferik dokularda insüline duyarlı glikoz taşıyıcı

4'ün (GLUT4) ekspresyonunu baskılayarak insülin direncini indükleyebilir. Bu nedenle, Şizofrenili hastalarda insülin duyarlı yolların TNF-alfa gibi inflamatuvar mediatörler tarafından inhibisyonu insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitenin oluşumundaki faktörlerden biridir [135]. Shim ve arkadaşları, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetli hastaların kanlarındaki monosit sayısındaki artışı içeren daha yüksek bir beyaz kan hücre sayısı gözlemlemiştir. IL-1beta, IL-6 ve CRP düzeylerinde artış ile birlikte mononükleer fagosit sistemi aktivasyonu şizofrenide de tespit edilmiştir. Yüksek CRP seviyeleri şizofrenide kardiyovasküler risk belirteçlerinden biri olarak düşünülmüştür [133].

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile antioksidan savunma sisteminin bileşenleri arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres de, kronik inflamasyona bağlı olarak MS'un gelişimine katkıda bulunur. Yapılan çalışmada, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında MS tanısına sahip grupta artmış oksidatif stres gösterilmiştir. Bu durum reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesinden dolayı MS'de eritrosit antioksidan savunma mekanizmasının tükenmiş olduğunu düşündürmektedir. MS'de inflamasyonun arttığı ve antioksidan kapasitesinin azaldığı saptanmıştır [136]. ROS oluşumu, mitokondriyal enerji metabolizma disfonksiyonu ve oksidatif stres, diyabetle ilgili komplikasyonların ana oyuncularını olarak kabul edilmektedir [137]. Metabolik sendromun bileşenlerinin oksidatif stres belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, MS'lu hastalarda görülen dislipideminin, ROS için substrat olan serbest yağ asitlerinin üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir [138].

Ana nedeni olmasa da oksidatif stresin şizofreni patogenezinin ve ilerlemesine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Özellikle, şizofrenide gözlemlenen lipidlere, proteinlere ve DNA'ya oksidatif hasarın, beyindeki hücre canlılığı ve fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir. Beyin, yüksek oranda oksidatif metabolik aktivite, nispeten düşük antioksidan, yüksek düzeyde oksitlenebilen çoklu doymamış yağ asitleri ve yüksek demir içeriği nedeniyle oksidatif strese karşı savunmasızdır ve bu da ROS oluşumunda rol oynar. Bu durum, oksidatif stres ve dislipidemi ile şizofrenideki patofizyolojik durum arasında bağ olduğunu düşündürmektedir [86, 139].

Son çalışmalar oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun MS ve tip 2 diyabetli hücrel ve doku hasarına katkıda bulunan faktörler olup olmadığı üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalar, glikozun ROS aşırı üretimini doğrudan doğruya uyarabileceğini ve ayrıca NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) oksidazın aktivasyonunu, NO (Nitrik Oksit) sentetazlarını ayırmayı ve ksantin oksidazın uyarılmasını içeren mitokondriyumdaki çeşitli enzimatik kaskadları harekete geçirdiğini ileri sürmüştür [140]. Yapılan bir araştırmada yüksek gliseminin, ROS ve DNA tek sarmal kırılmalarının aşırı üretimine neden olduğu saptanmıştır [141]. Enerji girişi, enerji çıktısını aştığında ortaya çıkan besin fazlalığı, vasküler endotel hücrelerinde, hepatositlerde, miyositlerde, adipositlerde, monositlerde ve metabolik disfonksiyona neden olan makrofajlarda mitokondrianın glikoz ve yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen türlerinde artışı tetiklemektedir. Bu, doku hasarına neden olan oksidatif strese katkıda bulunur ve inflamatuvar kaskadı uyarır. Uzun zincirli yağ asitleri ve ko-enzim Q oksidatif stres koşullarında birikir ve mitokondriyal fonksiyonda düşüğe sebep olur. Bu tür değişiklikler C-jun N-terminal kinazı (Junk) ve nükleer faktör kappa-B inflamatuvar yolaklarını aktive ederek inflamasyonu teşvik eder. Böylece, inflamasyon nedeni ne olursa olsun, obezitenin ortak bir son noktasıdır (Şekil 2.3) [135, 137].

1. Son 2 haftadır antipsikotik, antihipertansif, antidiyabetik herhangi bir ilaç kullanmayan ve ek Diyabetes Mellitus (DM) veya depresyon tanısı olmayan şizofreni hastalarında dahi MS sıklığının sağlıklı kontrolden daha yüksek olacağı,
2. TAS (Total Antioksidan Seviye) düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrolden düşük, TOS (Total Oksidan Seviye) ve OSİ düzeyinin ise sağlıklı kontrolden yüksek olacağı,
3. CRP düzeyinin sağlıklı kontrolden yüksek olacağı,
4. MS olan hastaların CRP ve TOS düzeyinin, PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) skorlarının MS olmayanlardan daha yüksek, TAS düzeyinin ise daha düşük olacağı,
5. PANSS skoru daha yüksek olan hastaların CRP ve TOS düzeylerinin daha yüksek, TAS düzeylerinin daha düşük olacağı,
6. Hastalık süresi daha uzun olanların CRP ve TOS düzeyinin daha yüksek, TAS düzeyinin daha düşük olacağı varsayılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na 05.01.2017 tarih ve 2016/107 sayılı kararı ile onaylanmış ve çalışmada Helsinki bildirgesine uyulmuştur. Ek olarak, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi polikliniği ve İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran şizofreni hastalarını, sağlıklı kontroller ile TAS, TOS, CRP düzeyleri ve metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Örneklem ve Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya, Aralık 2016–Kasım 2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği ve İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniğine başvuran şizofreni tanısı almış hastalar, sağlıklı gönüllü olarak da hastane personeli ile diğer bölümlerde yatarak tedavi gören hasta yakınları dahil edilmiştir. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere yapılacak çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılmıştır ve çalışmayla ilgili aydınlatıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Gönüllü olmadıklarını belirten kişiler çalışmaya alınmamıştır. Hasta grubu çalışma kriterlerini karşılayan 26 kişiden, sağlıklı kontrol grubu ise yine araştırma kriterlerini karşılayan 26 kişiden oluşturulmuştur.

Hasta grubuna SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) görüşme envanteri ile Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS) uygulanmış, şizofreni tanısı bulunan ve depresyonu bulunmayan hastalar çalışmaya alınmış ve hastalığın şiddetini belirlemek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği uygulanmıştır. Kontrol grubuna da SCID uygulanmış ve psikiyatrik hastalık saptananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine tüm gruplardan, TAS, TOS, CRP düzeylerini ve metabolik sendrom kriterlerini belirlemek

amacıyla kan örneği alınmıştır.

Araştırmaya Alınma Kriterleri

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış olmak
2. Antipsikotik tedaviyi en az iki hafta önce bırakmış olmak
3. Görüşmeyi sürdürebilecek düzeyde bilişsel işlevselliğe sahip olmak
4. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay vermek

Araştırmaya Dahil Edilememe Kriterleri

1. 18 yaş altında ya da 65 yaş üstünde olması
2. Ek psikiyatrik tanısının olması (depresyon, alkol-madde kullanım bozukluğu vb.)
3. Okuduğunu anlayacak kadar bilişsel işleve sahip olmaması (örn mental retarde, demans, ağır kafa travma öyküsü)
4. Son iki haftadır psikotrop ilaç kullanıyor olması
5. Veri alınmasını güçleştirecek ya da engelleyecek ölçüde bedensel hastalığı olması
6. Kontrolsüz endokrin, kardiyak bir rahatsızlığının olması ya da kronik ağır tıbbi rahatsızlığı olması
7. Ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, parkinson hastalığı vb.)
8. Antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit)
9. Son iki haftada inflamatuvar bir hastalık geçirmiş olması veya antiinflamatuvar tedavi almış olması veya almakta olması
10. Kadın adayların gebelik, emzirme ya da menstruasyon döneminde olması
11. Sağlıklı kontrol grubu için birinci derece yakınlarından birisinde şizofreni spektrum bozuklularından birisinin bulunması
12. BMI (Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi) otuzun üzerinde (morbid obez) olması
13. Ağır sigara içici olması (günde iki paketten fazla)

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1.Sosyodemografik Veri Formu

Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, çocuk sayısı, kardeş sayısı, kiminle yaşadığı, mesleki durumu, sosyal güvencesi, alkol-madde-sigara kullanımı gibi sosyodemografik veriler ile ilk tanı zamanı, hastalık süresi, ilaç kullanım hikayesi, şimdiki atağın hikayesi, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, kendisinde ve ailesinde ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı gibi klinik veriler kaydedilmiştir.

3.3.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik

Görüşme Kılavuzu (SCID-I):

SCID-I, hastalarda I. eksen tanıları olup olmadığını araştırmak amacıyla klinik psikopatolojileri içeren Spitzer ve arkadaşları tarafından 1987’de geliştirilen ve 2002’de First ve arkadaşları tarafından DSM-IV-TR için uyarlanan tanısız görüşme formudur[142]. 1999 yılında Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından Türkçe uyarlaması ve klinik çalışması yapılmıştır [143].

3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

PANNS, 1987 yılında Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve 1999 yılında Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Yarı yapılandırılmış klinik bir ölçektir. Pozitif belirtiler alt ölçeğinde 7, negatif belirtiler alt ölçeğinde 7 ve genel psikopatoloji alt ölçeğinde 16 olmak üzere toplam 30 maddeden oluşur. Genel psikopatoloji alt ölçeğinde bedensel kaygı, anksiyete, suçluluk duyguları, gerginlik, manyerizm ve vücut duruşu, depresyon, motor yavaşlama, iş birliği kuramama, olağandışı düşünce içeriği, yönelim bozukluğu, dikkat azalması, yargılama ve içgörü eksikliği, irade bozukluğu, dürtü kontrolsüzlüğü, zihinsel aşırı uğraşı, aktif biçimde sosyal kaçınmayı değerlendirir. Her madde yedi puanlı değerlendirmeden oluşur (1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır) ve psikopatolojinin şiddetini yansıtır.

3.3.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (IGD):

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilirken, fiziksel veya çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin derecelendirilmesi ile yapılır [144].

3.3.5. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CDSS):

Addington ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla şizofreni hastaları için özgül olarak kullanılabilir bir ölçek olarak değer kazanmıştır. Görüşme ve yönerge ile klinisyenin değerlendirerek yaptığı bu ölçek depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma duyguları, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, öz kırım ve gözlenen depresyon alt başlıkları altında toplam 9 maddede depresyonu değerlendirmektedir. Her madde dört puanlı değerlendirmeden (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3= şiddetli) oluşur. Aydemir ve arkadaşları tarafından 2000 yılında Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [145].

3.3.6. Biyokimyasal Analiz

TAS, TOS, HDL, TG (Trigliserit), CRP ve glikoz düzeylerinin ölçümü için çalışmaya katılan tüm katılımcılardan toplamda 5-10 cc kan örneği alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital veniden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de on dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.3.7. Serum Örnekleri

Kan örnekleri pıhtılaşma aktivatörü içeren tüplere alındı. Örnekler 1500g'de 10 dk. santrifüj edildi ve serumlar ayrıldı. Alikotlanan serumlar biyokimyasal analize

kadar -80°C’de saklandı. Örnekler analizden önce kademeli olarak çözdürüldü. CRP, glikoz, trigliserit ve HDL düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü.

Serum Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) düzeyleri, Rel Assay ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü.

3.3.7.1. Total Antioksidan Seviye:

Örneklerin total antioksidan status düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv/lit olarak ifade edildi.

3.3.7.2. Total Oksidan Seviye:

Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullandı. Sonuçlar µmol H₂O₂ (Hidrojen Peroksit) equiv/lit olarak ifade edildi.

3.3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi:

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi µmol birimine çevrildi. Sonuçlar “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSİ = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lit}) \div TAS \left(\text{mmol Trolox equiv.} \frac{\text{mmol}}{\text{lit}} \right) \times 100$$

3.3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya başlamadan önce örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G Power 3.1. bilgisayar programı kullanılmıştır. İki yönlü (two-tailed) hipotezin testi amacıyla iki bağımsız grup ortalamasının t testi ile karşılaştırması için gerekli olan örneklem sayısı etki büyüklüğü $d=0.80$, istatistiksel anlamlılık $\alpha=0.05$ ve çalışma gücü $(1-\beta) \%80$ olarak belirlendiğinde toplam '52' olarak tespit edilmiş olup, her bir grup için çalışmaya alınması gereken ortalama örneklem sayısı bu durumda '26' olarak belirlenmiştir. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik verilerin önemli bir kısmı kategorik değişken haline getirilmiştir. Kategorik değişkenler için ki kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler bakımından iki grup karşılaştırıldığında gruplar içinde dağılımın normal olması durumunda student t testi, gruplar içi dağılım normal olmadığında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Üç ve dört grubun karşılaştırılmasında ise veriler normal dağıldığında one way ANOVA, dağılmadığında Kruskal Wallis ANOVA ile analizler yapılmış ve post hoc karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sigara içimi ve vücut kitle indeksi, inflamasyon ve oksidatif markerlar ile hastalık şiddeti üzerinde karıştırıcı bir etki gösterebileceğinden, şizofreni hastaları önce sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayrılmış ve bu değişkenler açısından farklılıklar incelenmiştir. Daha sonra, ANCOVA analizi ile sigara içimi ve vücut kitle indeksi karıştırıcı değişken olarak kontrol edilmiş ve hem şizofreni ile sağlıklı kontroller arasında, hem de metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni ve sağlıklı kontrol grupları arasında inflamatuvar ve oksidatif markerlar açısından fark olup olmadığı incelenmiştir.

Korelasyonlar için ise, veriler normal dağıldığı takdirde Pearson korelasyon testi, normal dağılmadığında Spearman korelasyon testi uygulanmış olup, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Korelasyon analizinde metabolik sendrom varlığı ile korele olan değişkenlerin hangisinin metabolik sendrom varlığını öngördüğü lojistik regresyon

analizi ile incelenmiş olup, regresyon analizinde bağımlı değişken olarak TOS düzeyi alınmış; bağımsız değişken olarak da profil, MS ve TAS alınmıştır.

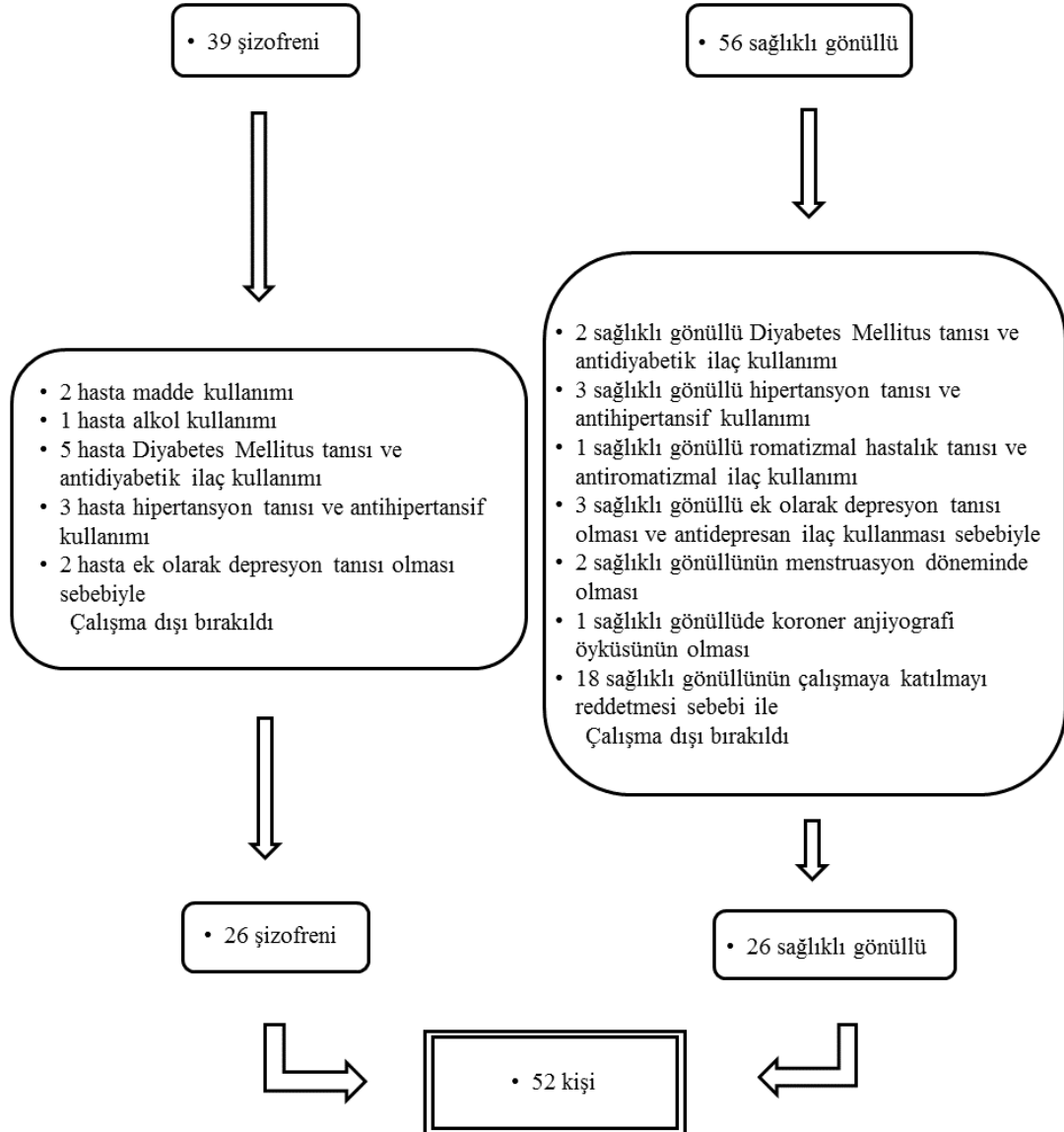
Tanımlayıcı veriler, normal dağılım gösterdiklerinde ortalama \pm standart sapma şeklinde; normal dağılım göstermediklerinden ortanca (Interquartile range - IQR-) şeklinde; kategorik veriler de oranlar şeklinde sunulmuştur. Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Versiyon 22.0 kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Şizofreni Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Çalışmanın örneklemi şekil 4.1 de özetlendiği biçimde oluşturulmuştur.



Şekil 4.1. Çalışma örneklemi özeti

Bu çalışmaya Bolu K.H.B. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne yatarak ya da ayaktan tedavi için başvuran, 9 kadın, 17 erkek olmak üzere toplam 26 hasta alınmıştır. Kontrol grubu ise 10 kadın, 16 erkekten oluşmaktadır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve düzeyi açısından istatistiksel olarak farksız gruplar şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu Bolu ili dışında doğma, ortanca çocuk olma, evli olmama, çalışmama durumları açısından karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. Grupların sosyodemografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	p	X ² , t
Yaş	40,96 ± 10,03	39,31 ± 7,70	0,50	0,66
Cinsiyet				
Kadın	9 (%34,6)	10 (38,5%)	1,00	0,08
Erkek	17 (%65,4)	16 (61,5%)		
Doğum Yeri				
Bolu	7 (%26,9)	18 (%69,2)	0,00*	9,32
Diğer	19 (%73,1)	8 (%30,8)		
Kaçıncı çocuk				
İlk	4 (%15,4)	4 (%15,4)		
Orta	17 (%65,4)	7 (%26,9)	0,01*	9,16
Son	5 (%19,2)	15 (%57,7)		
Medeni Durum				
Evli	7 (%26,9)	21 (%80,8)	0,00*	17,91
Evli değil	19 (%73,1)	5 (%19,2)		
Öğrenim				
İlköğretim ve altı	19 (%73,1)	16 (%61,5)	0,55	7,14
İlköğretim üstü	7 (%26,9)	10 (%38,5)		
Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	20 (%76,9)	1 (%4)	0,00*	27,98
Çalışıyor	6 (%23,1)	24 (%96)		
Sosyal Güvence				
Yeşilkart	3 (%11,5)	0 (%0,0)		
SGK	18 (%69,2)	18 (%90,0)	0,21	4,94
BağKur	2 (%7,7)	0 (%0,0)		
Emekli sandığı	3 (%11,5)	2 (%10,0)		

*p<0,05

Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.2. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikler

Şizofreni hastalarının klinik özellikleri değerlendirildiğinde hastalık süresinin ortalama 186 ay olduğu, ilk doktor başvurusuna kadar geçen sürenin ortalama 155 ay olduğu, hastaların %38,5’inde ilk şikayetleri başlatan stresör, %57,7’inde ise şimdiki atağı alevlendiren stresör bulunduğu saptanmıştır. Hastaların %92,3’ünün daha önce psikiyatri yatışının bulunduğu, yatış sayılarının ortalama 4,42, toplam yatış sürelerinin ortalama 27,69 gün, şimdiki atak sürelerinin ortalama 10,17 ay, toplam PANSS skorunun ortalama 125, toplam CDSS skorlarının ortalama 0,73, CGI düzeyleri ortalama 5.35, IGD skorları ortalama 34,38 olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Şizofreni hastalarının klinik özellikleri

Değişken	Şizofreni (n=26)
Hastalık süresi (ay)	186,92 ± 112,93
İlk doktor başvurusuna kadar geçen süre	155,17 ± 107,96
İlk şikayetleri başlatan stresör	
Yok	16 (%61,5)
Var	10 (%38,5)
Daha önce psikiyatri yatışı	
Hayır	2 (%7,7)
Evet	24 (%92,3)
Yatış sayısı	4,42 ± 4,07
Toplam yatış süresi(gün)	27,69 ± 12,09
Şimdiki atak süresi (ay)	10,17 ± 19,01
Şimdiki atağı alevlendiren stresör	
Yok	11 (%42,3)
Var	15 (%57,7)
PANSS Negatif skoru	30,62 ± 7,049
PANSS Pozitif skoru	33,81 ± 5,37
PANSS Genel skoru	61,12 ± 8,79
Toplam PANSS skoru	125,54 ± 16,83
Toplam CDSS skoru	0,73± 0,87
CGI	5,35 ± 0,84
IGD	34,38 ± 7,82

PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (n %, ortalama standart sapma)

Normal dağılan değişkenler için ort ve SS verilmiş; kategorik değişkenler için n ve % verilmiştir

4.3. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Tüm örneklemdaki şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında suisid öyküsü, tıbbi hastalık öyküsü, alkol ve madde kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu şiddet öyküsü, adli öykü, sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında daha yüksek oranlar saptanmıştır; tıbbi yatış öyküsü açısından karşılaştırıldığında ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek oranlar saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun özgeçmiş özellikleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Özgeçmiş Özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	p	X ²
Suisid Öyküsü				
Yok	23 (%88,5)	26 (%100)	0,23	3,18
Var	3 (%11,5)	0 (%0)		
Şiddet Öyküsü				
Yok	10 (%38,5)	26 (%100)	0,00*	23,11
Var	16 (%61,5)	0 (%0)		
Adli Öykü				
Yok	15 (%57,7)	26 (%100)	0,00*	10,83
Var	11 (%42,3)	0 (%0)		
Tıbbi hastalık				
Yok	25 (%96,2)	26 (%100)	1,00	0,98
Var	1 (%3,8)	0(%0)		
Tıbbi Yatış				
Yok	25 (%96,2)	11 (%42,3)	0,00*	10,83
Var	1 (%3,8)	15 (%57,7)		
Sigara				
Yok	8 (%30,8)	16 (%61,5)	0,05*	4,95
Var	18 (%69,2)	10 (%38,5)		
Alkol				
Yok	24 (%92,3)	24 (%92,3)	1,00	0,00
Var	2 (%7,7)	2 (%7,7)		
Madde				
Yok	22 (%84,6)	26 (%100)	0,11	-
Var	4 (%15,4)	0 (%0)		

*p<0,05

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.4. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hasta ve sağlıklı kontrol grubu soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında ailede tıbbi hastalık, ailede suisid öyküsü, ailede alkol-madde kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı saptanırken, ailede psikiyatrik öykü açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek oranda olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0.001).

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun soygeçmiş özellikleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Soygeçmiş Özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	p	X ²
Ailede Tıbbi Hastalık				
Yok	9 (%34,6)	8 (%30,8)	1,00	0,08
Var	17 (%64,4)	18 (%69,2)		
Ailede Suisid Öyküsü				
Yok	26 (%100)	26 (%100)	-	
Ailede Alkol -Madde Öyküsü				
Yok	25 (%96,2)	25 (%96,2)	1,00	0,00
Var	1 (%3,8)	1 (%3,8)		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Yok	16 (61,5%)	26 (%100)	0,00*	12,38
Var	10 (38,5%)	0 (%0)		

*p<0,05

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.5. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun MS Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu boy, kilo, BMI, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HDL, trigliserid ve metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun MS parametreleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun MS parametreleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	p	X ² , t/z
Boy	167 ± 8,74	170,66 ± 8,81	0,18	-1,35
Kilo	75,55 ± 14,40	80,55 ± 16,40	0,24	-1,16
Vücut kitle indeksi	26,39 (IQR 5,79)	27,48 (IQR 7,46)	0,58	-0,54
Bel Çevresi	94,27 ±13,068	93,23 ± 14,188	0,78	0,27
Sistolik kan basıncı	130 (IQR 14)	124 (IQR 11)	0,16	1,37
Diastolik kan basıncı	80 (IQR 14)	80 (IQR 15)	0,83	0,92
Açlık Kan Glukozu	96 (IQR 25)	87 (IQR 17)	0,55	0,81
HDL	45,30 (IQR 16)	38,55 (IQR 16)	0,26	0,92
Trigliserid	123 (IQR 140)	174,50 (IQR 128)	0,42	-0,31
Metabolik sendrom				
Yok	15 (%57,7)	17 (%65,4)	0,77	0,32
Var	11 (%42,3)	9 (%34,6)		

Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

4.6. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında TAS ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanamazken, TOS düzeyleri ve OSİ oranları açısından karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında daha yüksek oranda olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır ($p<0,05$). Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun oksidatif stres ve inflamasyon değerleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunun oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol (n=26)	p	t/z
TAS	1,90 ± 0,17	1,95 ± 0,19	0,37	-0,90
TOS	2,56 (IQR 3,13)	2,33 (IQR 1,49)	0,05*	-1,92
OSİ	0,14 (IQR 0,16)	0,11 (IQR 0,08)	0,02*	-2,16
CRP	0,00 (IQR 0,0)	0,00 (IQR 1,23)	0,18	-1,33

* $p<0,05$ - Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein

Sigara içimi, inflamasyon ve oksidatif stres açısından karıştırıcı bir faktör olduğundan, sigara kullanımı ANCOVA analizi ile kontrol edilerek analiz tekrar edildiğinde, Tablo 4.6’ya benzer şekilde şizofreni ve sağlıklı kontroller arasında TOS($p=0,03$) ve OSİ($p=0,02$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, TAS($p=0,62$) ve CRP($p=0,47$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Ayrıca VKİ de sigara kullanımına benzer şekilde inflamasyon ve oksidatif stres açısından karıştırıcı bir faktör olduğundan, VKİ de ANCOVA analizi ile kontrol edilmiş ve Tablo 4.6’ya benzer şekilde şizofreni ve sağlıklı kontroller arasında TOS($p=0,03$) ve OSİ($p=0,03$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, TAS($p=0,33$) ve CRP($p=0,21$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

4.7. Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrol Grubunun MS Parametreleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları ile metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrol grubu boy, kilo, bel çevresi, diastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HDL, trigliserid ve metabolik sendrom açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Sistolik kan basıncı IGD ve açısından anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arasında TAS ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanamazken, TOS düzeyleri ve OSİ oranları açısından karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın bir sonuç elde edilmiştir. MS olmayan şizofreni hastaları ile MS olmayan sağlıklı kontrol grubu aynı parametreler açısından karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun MS parametreleri oksidatif stres ve inflamasyon değerleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo.4.7. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrol MS Olmayan Grubunun MS Parametreleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni (n=26)	Sağlıklı Kontrol MS Olmayan (n=17)	p	t/z
TAS	1,90 ± 0,17	1,86 ± 0,16	0,37	0,89
TOS	2,80 (IQR 5,25)	2,04 (IQR 2,42)	0,07	-1,78
OSİ	0,15 (IQR 0,28)	0,10 (IQR 0,13)	0,08	-1,70
CRP	0,00 (IQR 1,25)	0,00 (IQR 0,00)	0,10	-1,62
Boy	167,15 ± 8,74	169,06 ± 8,07	0,47	-0,71
Kilo	75,55 ± 14,40	72,77 ± 13,50	0,53	0,63
Bel Çevresi	90,27 ± 13,06	87,24 ± 12,34	0,08	1,76
Sistolik kan basıncı	130,00 (IQR 19,00)	120,00 (IQR 22,00)	0,04*	-1,97
Diastolik kan basıncı	80,00 (IQR 15,00)	76,00 (IQR 15,00)	0,11	-1,58
Açlık Kan Glukozu	92,00 (IQR 24,00)	87,00 (IQR 17,00)	0,55	-0,59
HDL	45,21 ± 9,81	45,59 ± 10,42	0,90	-0,12
Trigliserid	111 (IQR 116,00)	111 (IQR 99,00)	0,88	-0,14
IGD	34,38 ± 7,82	85,88 ± 4,04	0,00*	-28,26

*p<0,05 - Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği

4.8. Sigara İçen-İçmeyen Şizofreni Hastalarının Oksidatif Stres, İnflamasyon, Metabolik Sendrom ve Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları sigara içen-içmeyen olarak iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında oksidatif stres, metabolik sendrom ve inflamasyon açısından anlamlı fark saptanmazken; CGI, PANSS genel ve PANSS toplam değerleri açısından sigara içen grupta daha yüksek düzeyde olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Sigara içen-içmeyen Şizofreni hastalarının oksidatif stres, inflamasyon, metabolik sendrom ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 4.8'de verilmiş olup, bu parametreler açısından ikigruparasında fark saptanmamıştır.

Tablo 4.8. Sigara içen-içmeyen şizofreni hastalarının oksidatif stres, inflamasyon, metabolik sendrom ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni		p	t/z
	Sigara içen (n=18)	Sigara içmeyen (n=8)		
TAS	1,86 ± 0,11	2,00 ± 0,24	0,14	-1,27
TOS	2,90 (IQR 4,79)	2,68 (IQR 6,90)	0,77	-0,29
OSİ	0,15 (IQR 0,29)	0,15 (IQR 0,31)	0,77	-0,29
CRP	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 2,65)	0,10	-1,61
Kilo	75,57 ± 15,24	75,48 ± 13,29	0,98	0,01
Vücut Kitle İndeksi	26,02 (IQR 4,45)	27,23 (IQR 9,20)	0,37	-0,88
Bel Çevresi	92,56 ± 13,11	98,13 ± 12,95	0,32	-1,00
Sistolik kan basıncı	130,00 (IQR 23,00)	130,00 (IQR 18,00)	0,39	-0,85
Diastolik kan basıncı	80,00 (IQR 15,00)	80,00 (IQR 9,75)	0,58	-0,55
Açlık Kan Glukozu	90,00 (IQR 23,00)	98,00 (IQR 37,00)	0,59	-0,52
HDL	42,96 ± 8,28	50,28 ± 11,60	0,07	-1,37
Trigliserid	122,00 (IQR 106,00)	102,50 (IQR 166,00)	0,54	-0,61
PANSS Pozitif skoru	35,00 ± 5,40	31,3 ± 4,51	0,09	1,76
PANSS Negatif skoru	31,22 ± 7,46	29,25 ± 6,25	0,52	0,65
PANSS Genel skoru	63,56 ± 8,50	55,63 ± 7,11	0,03*	2,29
Toplam PANSS skoru	129,78 ± 17,01	116 ± 12,60	0,05*	2,04
Toplam CDSS skoru	1,00 (IQR 01,00)	0,50 (IQR 2,00)	0,90	-0,12
CGI	6,00 (IQR 1,00)	5,00 (IQR 1,00)	0,03*	-2,08
IGD	33,39 ± 7,61	36,63 ± 8,34	0,34	-0,97

*p<0,05- Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği

4.9. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastalarının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları MS olan olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak sosyodemografik özellikleri olan yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, çocuk sayısı, toplam eğitim süresi, medeni durum, öğrenim, çalışma durumu ve sosyal güvence açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Şizofreni hastalarının, MS olan-olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Şizofreni MS olan (n=11)	p	X ² , t/z
Yaş	47,50 (IQR 24)	39,00 (IQR 15)	0,95	0,06
Cinsiyet				
Kadın	5 (%33,3)	4 (%36,4)	1,00	0,02
Erkek	10 (%66,7)	7 (%63,6)		
Doğum Yeri				
Bolu	4 (%26,7)	3 (%27,3)	1,00	0,00
Diğer	11 (%73,3)	8 (%72,7)		
Çocuk Sayısı	1,00 (IQR 2)	0,00 (IQR 2)	0,74	-0,36
Kardeş Sayısı	4,27± 1,24	4,09 ± 1,81	0,78	0,27
Kaçınıcı çocuk				
İlk	2 (513,3)	2 (%18,2)		
Orta	9 (%60)	8 (%72,7)	0,52	1,27
Son	4 (%26,7)	1 (%9,1)		
Toplam Eğitim Süresi	8,53 ± 4,13	6,73 ± 3,52	0,25	
Medeni Durum				
Evli	5 (%33,3)	2 (%18,2)	0,65	2,00
Evli değil	10 (%66,7)	9 (81,8)		
Öğrenim				
İlköğretim ve altı	10 (%66,7)	9 (%81,8)	0,65	0,74
İlköğretim üstü	5 (%33,3)	2 (18,2)		
Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	10 (%66,7)	10 (%90,9)	0,19	2,10
Çalışıyor	5 (%33,3)	1 (%9,1)		
Sosyal Güvence				
Yeşilkart	2 (%13,3)	1 (%9,1)		
SGK	9 (%60,0)	9 (%81,8)	0,58	2,10
BağKur	2 (%13,3)	0 (%0)		
Emekli sandığı	2 (%13,3)	1 (%9,1)		

Normal dağılım değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.10. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastalarının Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları MS olan olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak özgeçmiş özellikleri olan suisid öyküsü, şiddet öyküsü, adli öykü, tıbbi hastalık, tıbbi yatış, sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark satanmamıştır.

Şizofreni hastaları MS olan-olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaların özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Şizofreni MS olan (n=11)	p	X ²
Suisid Öyküsü				
Yok	14 (%93,3)	9 (%81,8)	0,55	0,82
Var	1 (%6,7)	2 (%18,2)		
Şiddet Öyküsü				
Yok	5 (%33,3)	5 (%45,5)	0,68	0,39
Var	10 (%66,7)	6 (%54,5)		
Adli Öykü				
Yok	9 (%60,0)	6 (%54,5)	1,00	0,07
Var	6 (%40,0)	5 (%45,5)		
Tıbbi hastalık				
Yok	15 (%100)	10 (%90,9)	0,42	1,41
Var	0 (%0)	1 (%10,1)		
Tıbbi Yatış				
Yok	1 (%6,7)	0 (%0)	1,00	0,76
Var	14 (%93,3)	11 (%100)		
Sigara				
Yok	4 (%26,7)	4 (%36,4)	0,68	0,28
Var	11 (%73,3)	7 (%63,6)		
Alkol				
Yok	14 (%93,3)	10 (%90,9)	1,00	0,05
Var	1 (%6,7)	1 (%9,1)		
Madde				
Yok	14 (%93,3)	8 (%72,7)	0,27	2,07
Var	1 (%6,7)	3 (%27,3)		

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.11. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastaların Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları MS olan olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak soygeçmiş özellikleri olan ailede tıbbi hastalık, ailede suisid öyküsü, ailede alkol-madde kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarından MS olan-olmayanların soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaların soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Şizofreni MS olan (n=11)	p	X ²
Ailede Tıbbi Hastalık				
Yok	11(%73,3)	5 (%45,5)	0,41	0,99
Var	4 (%26,7)	6 (%54,5)		
Ailede Suisid Öyküsü				
Yok	15 (%100)	11(%100)	-	-
Ailede Alkol-Madde Öyküsü				
Yok	15 (%100)	10 (%90,9)	0,42	1,41
Var		1 (%9,1)		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Yok	11 (%73,3)	5 (%45,5)	0,22	2,08
Var	4 (%26,7)	6 (%54,5)		

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.12. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastalarının Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları MS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak klinik değişkenleri olan ilk doktor başvurusuna kadar geçen süre, hastalık süresi, yatış sayısı, yatış süresi, şimdiki atak süresi, PANSS negatif-pozitif-genel-toplam skoru ve CDSS skoru açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni hastaları MS olan-olmayan olarak iki gruba ayrılarak klinik değişkenleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının klinik değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Şizofreni MS olan (n=11)	p	X ² , t/z
İlk Dr. başvurusuna kadar geçen süre (ay)	96 (IQR 192)	157,50 (IQR 186)	0,79	-0,26
Hastalık süresi (ay)	120 (IQR 216)	228 (IQR 192)	0,72	-0,39
Yatış sayısı	2 (IQR 4)	5 (IQR 3)	0,25	-1,17
Toplam yatış süresi	30 (IQR 10)	30 (IQR 9)	0,16	-1,52
Şimdiki atak süresi (ay)	2,00 (IQR 9)	3,00 (IQR 8)	0,18	-1,42
PANSS Negatif skoru	30,00 (IQR 13)	31,00 (IQR 6)	0,50	-0,70
PANSS Pozitif skoru	34,40± 5,12	33,00 ± 5,84	0,52	0,64
PANSS Genel skoru	62,33 ± 8,24	59,45 ± 9,63	0,42	0,81
Toplam PANSS skoru	128,40 ± 16,83	121,64 ± 16,81	0,32	1,01
Toplam CDSS skoru	0,0 (IQR 1)	1,00 (IQR 2)	0,14	-1,61
CGI	5,00 (IQR 1)	5,00 (IQR 2)	1,00	0,37
IGD	34,87 ± 8,12	33,73± 7,74	0,11	0,36
Geçmiş Depo Tedavi				
Yok	8 (%53,3)	2 (%18,2)	0,10	3,31
Var	7 (%46,7)	9 (%81,8)		
Geçmiş Tedavi Türü				
Tipik	6 (%40)	2 (%18,2)		
Tipik + Atipik	1 (%6,7)	4 (%36,4)	0,13	3,97
Atipik + Atipik	8 (%53,3)	5 (%45,5)		

PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği

Normal dağılan değişkenler için ort ± SS, normal dağılmayan değişkenler için median (IQR) verilmiştir.

4.13. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastalarının Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları MS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak TAS, OSİ ve CRP açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. TOS değeri, MS olan şizofreni hastalarında daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastalarının oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Şizofreni MS olan (n=11)	p	X ² , t/z
TAS	1,88 ± 0,20	1,94 ± 0,13	0,40	-0,84
TOS	2,56 (IQR 6,76)	3,57 (IQR 5,47)	0,60	-0,54
OSİ	0,15 (IQR 0,42)	0,18 (IQR 0,23)	0,76	-0,32
CRP	0,00 (IQR 0,85)	0,00 (IQR 0,33)	0,95	-0,11

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein Normal dağılan değişkenler için ort ± SS, normal dağılmayan değişkenler için median (IQR) verilmiştir.

4.14. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Bireylerin Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak sosyodemografik özellikleri olan yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, çocuk sayısı, toplam eğitim süresi, medeni durum, öğrenim, çalışma durumu ve sosyal güvence açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	Sağlıklı Kontrol MS olan (n=9)	p	X ² , t/z
Yaş	37,82 ± 7,35	42,11 ± 7,99	0,18	-1,37
Kardeş Sayısı	3,00 (IQR 2)	3,00 (IQR 3)	0,83	-0,22
Çocuk Sayısı	2,00 (IQR 2)	2,00 (IQR 1)	0,89	-0,20
Toplam Eğitim Süresi	8,00 (IQR 6)	8,00 (IQR 5)	0,42	-0,87
Cinsiyet				
Kadın	9 (%52,9)	1 (%11,1)	0,08	4,35
Erkek	8 (%47,1)	8 (%88,9)		
Doğum Yeri				
Bolu	12 (%70,6)	6 (%66,7)	1,00	0,04
Diğer	5 (%29,4)	3 (%33,3)		
Kaçınıcı çocuk				
İlk	3 (%17,6)	1 (%11,1)		
Orta	5 (%29,4)	2 (%22,2)	0,79	0,46
Son	9 (%52,9)	6 (%66,7)		
Medeni Durum				
Evli	12 (%70,6)	9 (%100)	0,12	3,27
Evli değil	5 (%29,4)			
Öğrenim				
İlköğretim ve altı	9 (%52,9)	7 (%77,8)	0,39	1,89
İlköğretim üstü	8 (%47,1)	2 (%22,2)		
Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	1 (%5,9)	0 (%0)	1,00	0,49
Çalışıyor	16 (%94,1)	8 (%100)		
Sosyal Güvence				
Yeşilkart	0 (%0)	0 (%0)		
SGK	10 (%90,9)	8 (%88,9)	1,00	0,02
BağKur	0 (%0)	0 (%0)		
Emekli sandığı	1 (%9,1)	1 (%11,1)		

Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiş; kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.15. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Bireylerin Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak özgeçmiş özellikleri olan suisid öyküsü, şiddet öyküsü, adli öykü, tıbbi hastalık, tıbbi yatış, sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere gruplara ayrılarak özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	Sağlıklı Kontrol MS olan (n=9)	p	X ²
Suisid Öyküsü				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-
Şiddet Öyküsü				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-
Adli Öykü				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-
Tıbbi hastalık				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-
Tıbbi Yatış				
Yok	9 (%52,9)	3 (%33,3)	0,68	0,45
Var	8 (%47,1)	6 (%66,7)		
Sigara				
Yok	9 (%52,9)	7 (%77,8)	0,39	1,53
Var	8 (%47,1)	2 (%22,2)		
Alkol				
Yok	15 (%88,2)	9 (%100)	0,52	1,14
Var	2 (%11,8)	0 (%0)		
Madde				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.16. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Bireylerin Soygeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubu MS olan olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak soygeçmiş özellikleri olan ailede tıbbi hastalık, ailede suisid öyküsü, ailede alkol-madde kullanımı, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda MS olan ve olmayanların soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	Sağlıklı Kontrol MS olan (n=9)	p	X ²
Ailede Tıbbi Hastalık				
Yok	4 (%23,5)	4 (%44,4)	0,38	1,20
Var	13 (76,5)	5 (%55,6)		
Ailede Suisid Öyküsü				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-
Ailede Alkol -Madde Öyküsü				
Yok	16 (%94,1)	9 (%100)	1,00	-
Var	1 (%5,9)	0 (%0)		
Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü				
Yok	17 (%100)	9 (%100)	-	-

Kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmış ve n, %, ki kare istatistiği verilmiştir.

4.17. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Bireylerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubu MS olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak TOS, OSİ ve CRP açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. TAS değeri ise, MS olan sağlıklı kontrollerde daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Metabolik sendromu olan ve olmayan sağlıklı bireylerin oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Metabolik sendromu olan-olmayan sağlıklı bireylerin oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	Sağlıklı Kontrol MS olan (n=9)	p	t/z
TAS	1,86 ± 0,16	2,13 ± 0,10	0,00*	-4,51
TOS	2,52 ± 1,47	2,44 ± 0,85	0,86	0,17
OSİ	0,10 (IQR 0,13)	0,12 (IQR 0,05)	0,52	-0,67
CRP	0,00 (IQR 1,25)	0,00 (IQR 1)	0,45	-0,86

*p<0,05 - Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein

4.18. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller 4 gruba ayrılarak CRP açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. TOS ve OSİ açısından karşılaştırıldıklarında değer büyüklüğü sırasına göre metabolik sendromu olan şizofreni>metabolik sendromu olmayan şizofreni>metabolik sendromu olan sağlıklı kontrol>metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrol olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

TAS açısından karşılaştırıldıklarında ise, metabolik sendromu olan sağlıklı kontrol>metabolik sendromu olan şizofreni>metabolik sendromu olmayan şizofreni>metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrol olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ANCOVA analizi yapılarak, sigara kullanımı ve VKİ kontrol edildiğinde de benzer bulgular saptanmıştır. Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve Metabolik Sendromu Olan-Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15) Grup 1	Şizofreni MS olan (n=11) Grup 2	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17) Grup 3	Sağlıklı Kontrol MS olan (n=9) Grup 4	p	Grup farkı	F
TAS	1,88± 0,20	1,94 ± 0,13	1,86 ± 0,16	2,13 ± 0,10	0,001*	4>2>1>3	6,15
TOS	2,53 (IQR 6,61)	2,90 (IQR 4,86)	2,04 (IQR 2,42)	2,42 (IQR 1,06)	0,19	2>1>3>4	1,64
OSİ	0,14 (IQR 0,42)	0,15 (IQR 0,20)	0,10 (IQR 0,13)	0,12 (IQR 0,05)	0,12	1>2>3>4	2,03
CRP	0,00 (IQR 0,43)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 1,25)	0,00 (IQR 1,00)	0,45	4>3>2>1	0,87

*p<0,05 Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve median, IQR, F istatistiği verilmiştir.

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C-Reaktif Protein

4.19. MS Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

MS olan ve olmayan şizofreni hastaları ile MS olmayan sağlıklı kontroller CGI, IGD, kilo, bel çevresi, BMI, sistolik-diastolik Tansiyon Arteriel (TA), HDL ve TG açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu üç grubun, hangi ikisi arasında fark olduğunun gösterilmesi için analizler ikili gruplar arasında yapılmıştır. MS olan-olmayan şizofreni hastaları ve MS olmayan sağlıklı kontrollerin metabolik sendrom kriterleri, oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19. MS Olan-Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15) Grup 1	Şizofreni MS olan (n=11) Grup 2	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17) Grup 3	p	Grup Fark	F X ²
Yaş	40,57 (IQR 21)	39,00 (IQR 15)	40,00 (IQR 10)	0,71	1>2>3	0,67
Cinsiyet						
kadın	5(%33,3)	4(%36,4)	9(%52,9)	0,48	-	-
erkek	10(%66,7)	7(%63,6)	8(%47,1)			
CGI	5,36 (IQR 1)	5,00 (IQR 2)	1,00 (IQR 0,11)	0,00*	1>2>3	33,20
IGD	34,50 (IQR 18)	35 (IQR 13)	85,00 (IQR 8)	0,00*	3>1>2	30,76
Boy	167,60 ± 9,86	166,55 ± 7,38	169,06 ± 8,07	0,74	3>1>2	0,30
Kilo	70,19 (IQR 60,8)	82,00 (IQR 15,7)	70,20 (IQR 15,5)	0,01*	2>3>1	8,89
Bel çevresi	85,00 (IQR 15)	99,00 (IQR 19)	90,00 (IQR 15)	0,00*	2>3>1	15,76
VKİ	24,71 ± 3,79	30,36 ± 5,05	24,47 ± 6,70	0,01*	2>1>3	4,65
TA sistolik	119,00 (IQR 20)	130,00 (IQR 10)	120,00 (IQR 22)	0,00*	2>1>3	16,76
TA diastolik	71,00 (IQR 10)	85,00 (IQR 10)	76,00 (IQR 15)	0,00*	2>1>3	12,79
Glukoz	92,00 (IQR 20)	104,00 (IQR 37)	87,00 (IQR 17)	0,61	2>3>1	0,97
HDL	49,75 (IQR 12)	36,40 (IQR 13)	41,30 (IQR 17)	0,02*	1>3>2	2,48
Trigliserid	93,50 (IQR 34)	182 (IQR 146)	111,00 (IQR 99)	0,03*	2>3>1	6,82
CRP	0,00 (IQR 0,43)	0,00 (IQR 0)	0,00 (IQR 1,25)	0,26	3>2>1	2,63
TOS	2,53 (IQR 6,61)	2,90 (IQR 4,86)	2,04 (IQR 2,42)	0,18	2>1>3	3,38
TAS	1,88 ± 0,20	1,94 ± 0,13	1,86 ± 0,16	0,46	2>1>3	0,78
OSİ	0,14 (IQR 0,42)	0,15 (IQR 0,20)	0,10 (IQR 0,13)	0,22	1>2>3	2,99

*p<0,05- Normal dağılan değişkenler için one way ANOVA testi yapılmış ve ort, SS, F istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ANOVA testi yapılmış ve median, IQR, F istatistiği verilmiştir. CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TA: Tansiyon Arteriel

4.20. MS Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

MS olmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller IGD açısından karşılaştırıldığında, IGD skorunun daha düşük saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Metabolik sendrom, CRP ve oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

MS olmayan şizofreni hastaları ve MS olmayan sağlıklı kontrollerin MS kriterleri, oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20. MS Olmayan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olmayan (n=15)	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	p	t/z
Yaş	40,57 (IQR 21)	40,00 (IQR 10)	0,39	-0,03
IGD	34,50 (IQR 18)	85,00 (IQR 8)	0,00*	-4,87
Boy	167,60 ± 9,86	169,06 ± 8,07	0,74	-0,46
Kilo	70,19 (IQR 60,8)	70,20 (IQR 15,5)	0,35	-0,94
Bel çevresi	86,80 ± 9,48	87,24 ± 12,34	0,91	-0,11
VKİ	24,71 ± 3,79	24,47 ± 6,70	1,00	0,11
TA sistolik	119,00 (IQR 20)	120,00 (IQR 22)	0,94	-0,07
TA diastolik	71,00 (IQR 10)	76,00 (IQR 15)	0,97	-0,03
Glukoz	92,00 (IQR 20)	87,00 (IQR 17)	0,76	-0,32
HDL	49,07 ± 7,62	45,59 ± 10,42	0,29	1,06
Trigliserid	93,50 (IQR 34)	111,00 (IQR 99)	0,23	-1,82
CRP	0,00 (IQR 0,43)	0,00 (IQR 1,25)	0,27	-1,31
TOS	2,53 (IQR 6,61)	2,04 (IQR 2,42)	0,17	-1,38
TAS	1,88 ± 0,20	1,86 ± 0,16	1,00	0,34
OSİ	0,14 (IQR 0,42)	0,10 (IQR 0,13)	0,18	-1,35

*p<0,05- Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir. CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, TA: Tansiyon Arteriel, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein

4.21. MS Olan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

MS olan şizofreni hastaları ve MS olmayan sağlıklı kontroller CRP ve oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. CGI, IGD açısından karşılaştırıldığında ise MS olan şizofreni hastalarında CGI skorunun daha yüksek, IGD skorunun daha düşük kilo-bel çevresi, BMI ve Tansiyon Arteriyel (TA) sistolik-diastolik açısından karşılaştırıldığında MS olan şizofreni daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. MS olan şizofreni hastaları ve MS olmayan sağlıklı kontrollerin metabolik sendrom kriterleri, oksidatif stres ve inflamasyon açısından karşılaştırılması Tablo 4.21’de verilmiştir.

Tablo 4.21. MS olan Şizofreni Hastaları ve MS Olmayan Sağlıklı Kontrollerin Metabolik Sendrom Kriterleri, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Şizofreni MS olan (n=11)	Sağlıklı Kontrol MS olmayan (n=17)	p	t/z
Yaş	40,82 ± 8,55	37,82 ± 7,35	0,33	0,41
CGI	5,00 (IQR 2)	1,00 (IQR 0,11)	0,00*	-0,78
IGD	35 (IQR 13)	85,00 (IQR 8)	0,00*	-1,09
Boy	166,55 ± 7,38	169,06 ± 8,07	1,00	-0,75
Kilo	83,52 ± 10,62	72,77 ± 13,50	0,03*	-0,56
Bel çevresi	99,00 (IQR 19)	90,00 (IQR 15)	0,00*	-0,42
VKİ	30,36 ± 5,05	24,47 ± 6,70	0,02*	-1,37
TA sistolik	130,00 (IQR 10)	120,00 (IQR 22)	0,00*	-0,61
TA diyastolik	85,00 (IQR 10)	76,00 (IQR 15)	0,00*	-0,03
Glukoz	104,00 (IQR 37)	87,00 (IQR 17)	0,48	-0,32
HDL	36,40 (IQR 13)	41,30 (IQR 17)	0,09	1,06
Trigliserid	182 (IQR 146)	111,00 (IQR 99)	0,07	1,08
CRP	0,00 (IQR 0)	0,00 (IQR 1,25)	0,28	-0,51
TOS	4,72 ± 3,45	2,52 ± 1,47	0,06	0,17
TAS	1,94 ± 0,13	1,86 ± 0,16	0,66	-0,67
OSİ	0,15 (IQR 0,20)	0,10 (IQR 0,13)	0,13	-0,86

*p<0,05 Normal dağılan değişkenler için student t testi yapılmış ve ort, SS, t istatistiği verilmiş; normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney u testi yapılmış ve median, IQR, z istatistiği verilmiştir.

CGI: Klinik Global İzlem Puanı, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, TA: Tansiyon Arteriyel, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein

4.22. Tüm Örneklemde Oksidatif Stres ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler ile Korelasyonu

TAS düzeyinin MS varlığı (1=MS yok, 2=MS var), sigara kullanımı (1=var, 2=yok) ve IGD ile arasında pozitif yönde korelasyonu saptanmıştır. TAS düzeyinin metabolik sendrom bileşenlerinden kilo($r=0,44/p=0,00$), bel çevresi($r=0,39/p=0,00$) ve VKİ($r=0,37/p=0,00$) ile pozitif korelasyon, HDL($r=-0,32/p=0,01$) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. TOS düzeyinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile arasında korelasyon saptanmamıştır. OSİ değerinin IGD ile arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyinin cinsiyet (K=1, E=2) ile arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tüm örnekleme oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu Tablo 4.22'de verilmiştir.

4.23. Şizofreni Hastalarında MS Varlığının Sosyodemografik, Klinik Değişkenler ve Oksidatif Stres Parametreleri ile Korelasyonu

Şizofreni hastalarında, MS varlığının sosyodemografik, klinik değişkenler ve oksidatif stres parametreleri ile korelasyon saptanmamıştır. MS bileşenlerinin de oksidatif stres belirteçleri ile korelasyonu saptanmamış olup sonuçları tablo halinde sunulmamıştır.

Şizofreni hastalarında MS varlığının sosyodemografik, klinik değişkenler ve oksidatif stres parametreleri ile korelasyonu Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Şizofreni hastalarında MS varlığının (MS yok=1, MS var=2) PANSS maddeleri ile korelasyonuna bakıldığında G8 (iş birliği kuramama) maddesi ile negatif yönde korelasyon ($r = -0,38/p=0,05$), CDSS-1 (depresyon) maddesiyle pozitif yönde korelasyon ($r=0,4 /p=0,02$) saptanmıştır.

Tablo 4.22. Tüm örneklemede oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu

		msVarYok	Yaş	cinsiyet	toplam eğitim süresi	sigara	ailede tbbi hst	ailede psk hst	CGI	IGD	CRP	TOS	TAS	OSİ
msVarYok	r	1,000	,100	,189	-,161	,140	-,207	,216	,054	-,017	-,120	,082	,456**	,012
	p		,480	,179	,254	,321	,140	,124	,704	,903	,396	,568	,001	,932
Yaş	r		1,000	-,336*	-,271	-,030	,060	,221	-,013	-,170	-,056	-,075	-,219	-,044
	p			,015	,052	,835	,672	,115	,925	,229	,695	,601	,119	,761
cinsiyet	r			1,000	,133	-,29	-,018	-,136	,092	,065	-,311*	,055	,374**	-,021
	p				,348	,04	,899	,335	,517	,648	,025	,701	,006	,886
toplam eğitim süresi	r				1,000	,00	,208	-,182	,000	,123	-,123	,142	,058	,108
	p					,62	,139	,196	1,000	,387	,386	,319	,683	,451
sigara	r					1,000	,070	-,158	-,386**	,335**	,223	-,176	,306*	-,195
	p						,624	,263	,005	,015	,112	,216	,027	,171
ailede tbbi hst	r						1,000	-,180	,018	,082	,181	-,065	,029	-,054
	p							,202	,901	,565	,199	,650	,840	,708
ailede psk hst	r							1,000	,446**	-,409**	-,179	,122	,016	,121
	p								,001	,003	,205	,393	,909	,399
CGI	r								1,000	-,837**	-,179	,184	-,110	,210
	p									,000	,205	,196	,437	,138
IGD	r									1,000	,225	-,223	,285*	-,278*
	p										,109	,115	,040	,048
CRP	r										1,000	-,047	-,069	-,060
	p											,742	,626	,676
TOS	r											1,000	,040	,984**
	p												,778	,000
TAS	r												1,000	-,093
	p													,514
OSİ	r													1,000
	p													

*p<0,05 **p<0,01

CGI: Klinik Global İzlem, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein

Tablo 4.23. Şizofreni hastalarında MS varlığının sosyodemografik, klinik değişkenler ve oksidatif stress parametreleri ile korelasyonu

		ms/Var/Yok	Yağ	cinsiyet	toplam eğitim suresi	sigara	alede tbbi hst	alede psk hst	CGI	IGD	CRP	TOS	TAS	OSİ	İlk şikayet başlangıcı AY	İlk doktor başvurusuna kadar geçen zaman	kac yatıs	yatis suresi	PANNS	Pozitif	Negatif	Genel	CDS
ms/Var/Yok	r	1,000	,062	-,031	-,137	,104	-,195	,283	-,078	-,064	-,023	,112	,296	,067	,078	-,055	,236	,305	-,187	-,047	-,141	-,198	,322
	p		,762	,879	,503	,614	,340	,161	,705	,756	,913	,595	,142	,750	,704	,798	,246	,129	,361	,820	,493	,332	,109
Yağ	r		1,000	-,389*	-,294	,173	-,059	,327	-,254	-,206	-,223	,062	-,222	,107	,547**	,479*	,137	,030	-,046	-,286	,032	-,006	,197
	p			,050	,145	,399	,773	,103	,211	,312	,275	,698	,275	,610	,004	,018	,505	,885	,825	,156	,875	,975	,334
cinsiyet	r			1,000	,126	-,391*	,150	-,256	,220	-,133	-,243	-,208	,102	-,231	-,060	,064	,321	-,006	,302	,227	,297	,135	-,346
	p				,539	,048	,464	,207	,280	,517	,232	,318	,619	,266	,773	,767	,110	,978	,134	,265	,140	,510	,083
toplam eğitim suresi	r				1,000	,051	,378	-,215	,294	,221	,072	-,253	-,053	-,262	-,228	,214	,174	,049	,049	,319	-,152	,087	-,113
	p					,805	,057	,293	,144	,278	,726	,222	,797	,206	,262	,315	,394	,813	,810	,113	,457	,671	,583
sigara	r					1,000	-,040	-,013	-,418*	,194	,323	,059	,233	,060	-,273	-,192	-,230	-,131	-,461*	-,368	-,240	-,474*	,024
	p						,845	,949	,034	,342	,108	,778	,251	,777	,177	,369	,258	,524	,018	,065	,238	,014	,907
alede tbbi hst	r						1,000	-,256	,220	,127	,164	,000	,092	-,035	-,271	-,032	,310	,040	,097	,557**	-,059	-,168	-,100
	p							,207	,280	,535	,422	1,000	,656	,869	,181	,882	,123	,845	,637	,003	,773	,412	,628
alede psk hst	r							1,000	-,034	,065	-,153	-,046	,169	-,046	,111	,049	,080	,169	-,190	-,058	-,206	-,090	,092
	p								,869	,752	,455	,826	,410	,826	,589	,820	,698	,409	,353	,778	,312	,662	,656
CGI	r								1,000	-,129	-,021	-,305	,156	-,329	-,018	,158	,049	-,074	,703**	,781**	,213	,671**	-,233
	p									,531	,918	,139	,448	,109	,932	,460	,811	,719	,000	,000	,297	,000	,253
IGD	r									1,000	,135	-,071	,106	-,063	-,346	-,335	-,410*	-,171	-,321	-,083	-,159	-,329	,261
	p										,510	,736	,605	,766	,083	,109	,038	,402	,109	,686	,438	,101	,198
CRP	r										1,000	,162	,013	,150	-,051	-,061	-,034	,126	-,103	,042	-,123	-,115	-,150
	p											,438	,948	,474	,803	,778	,869	,540	,617	,837	,551	,575	,463
TOS	r											1,000	,099	,992**	,238	,086	,408*	,481*	-,026	-,010	,235	-,107	,104
	p												,637	,000	,252	,698	,043	,015	,903	,964	,258	,610	,621
TAS	r												1,000	,025	-,340	-,187	-,065	,057	,018	,163	-,072	-,010	-,080
	p													,907	,089	,382	,754	,782	,931	,426	,727	,960	,698
OSİ	r													1,000	,268	,086	,373	,458*	-,042	-,058	,232	-,107	,110
	p														,195	,698	,066	,021	,841	,782	,264	,610	,602
İlk şikayet başlangıcı AY	r														1,000	,691**	,426*	,339	,296	-,067	,352	,350	,026
	p															,000	,030	,091	,142	,744	,078	,000	,900
İlk doktor başvurusuna kadar geçen zaman	r															1,000	,561**	,319	,317	,139	,126	,404	-,151
	p																,004	,128	,132	,518	,559	,051	,481
kac yatıs	r																1,000	,587**	,238	,381	,199	,085	-,236
	p																	,002	,242	,055	,330	,679	,246
yatis suresi	r																	1,000	,069	,156	,192	-,016	-,227
	p																		,738	,447	,348	,937	,265
PANNS	r																		1,000	,661**	,732**	,876**	-,196
	p																			,000	,000	,000	,337
Pozitif	r																			1,000	,250	,480*	-,186
	p																				,219	,013	,362
Negatif	r																				1,000	,464*	-,053
	p																					,017	,797
Genel	r																					1,000	-,228
	p																						,262
CDS	r																						1,000
	p																						

*p<0,05 **p<0,01

CGI: Klinik Global İzlem, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein,

PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

4.24. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres ve İnflamasyon Parametrelerinin Sosyodemografik ve Klinik Değişkenler ile Korelasyonu

Şizofreni hastalarında CGI ve sigara kullanımı (1=var, 2=yok) arasında negatif korelasyon, TOS ile yatış süresi ve yatış sayısı arasında pozitif yönde korelasyon, OSİ ile yatış süresi arasında pozitif yönde korelasyon, sigara kullanımı (1=var, 2=yok) ile PANSS toplam ve PANSS genel değerleri arasında negatif yönde korelasyon, ailede tıbbi hastalık, adli öykü, şiddet öyküsü ve CGI ile PANSS pozitif değerleri ile pozitif yönde korelasyon, kaç yatış olduğu ile PANSS pozitif değerleri ile pozitif yönde korelasyon, PANSS negatif değerleri ile çalışma durumu (yok=1, var=2) arasında pozitif yönde korelasyon, adli öykü (yok=1, var=2) ile kaç yatış olduğu arasında pozitif yönde korelasyon ve adli öykü (yok=1, var=2) ile IGD ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

İlk şikayetleri başlatan stresör, suisid öyküsü ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün klinik değişkenler ve sosyodemografik verilerle korelasyonu bulunmadığından tablodan çıkarılmıştır.

Şizofreni hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Şizofreni hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinin sosyodemografik ve klinik değişkenler ile korelasyonu

	CRP	TOS	TAS	OSI	Pozitif	Negatif	Genel	PANNS	CDSS	Yaş	cinsiyet	ogrenim	calisma durumu	ik skayeti baslangici AY	streslen en stresor	ik skayetleri baslatan stresor	ik doktor basvurusuna kadar gecen zaman	lac yatis	yatis suresi	sucid oylusu	siddet oylusu	akli oylu	sigara	alede psik hat	alede tibi hat	CGI	IGD
CRP	r	1,000																									
	p																										
TOS	r		1,000																								
	p																										
TAS	r			1,000																							
	p																										
OSI	r				1,000																						
	p																										
Pozitif	r					1,000																					
	p																										
Negatif	r						1,000																				
	p																										
Genel	r							1,000																			
	p																										
PANNS	r								1,000																		
	p																										
CDSS	r									1,000																	
	p																										
Yaş	r										1,000																
	p																										
cinsiyet	r											1,000															
	p																										
ogrenim	r												1,000														
	p																										
calisma durumu	r													1,000													
	p																										
ik skayeti baslangici AY	r														1,000												
	p																										
streslen en stresor	r															1,000											
	p																										
ik skayetleri baslatan stresor	r																1,000										
	p																										
ik doktor basvurusuna kadar gecen zaman	r																	1,000									
	p																										
lac yatis	r																		1,000								
	p																										
yatis suresi	r																			1,000							
	p																										
sucid oylusu	r																				1,000						
	p																										
siddet oylusu	r																					1,000					
	p																										
akli oylu	r																						1,000				
	p																										
sigara	r																							1,000			
	p																										
alede psik hat	r																								1,000		
	p																										
alede tibi hat	r																									1,000	
	p																										
CGI	r																										1,000
	p																										
IGD	r																										
	p																										

*p<0,05 **p<0,01

CGI: Klinik Global İzlem, IGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, CRP: C Reaktif Protein,

PANNS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CDSS: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

4.25. Tüm Örnekleme TOS Düzeyini Yordayıcı Faktörler

Tüm örneklem için yapılan regresyon analizinde, TOS düzeyi bağımlı değişken; TAS, MS (1= MS yok, 2= MS var) ve profil (1=hasta,2=sağlıklı kontrol) bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Analiz sonucunda modelin varyansın %28'ini açıkladığı görülmüş olup TOS düzeyinin, TAS, profil ve MS tarafından predikte edildiği saptanmıştır. Regresyon sonuçları Tablo 4.25'te verilmiştir.

Tablo 4.25. Tüm Örnekleme TOS Düzeyini Yordayıcı Faktörlere İlişkin Regresyon Analizi (N=51)

Değişken	B	SEB	β
TAS	17,55	4,86	0,50**
Profil	-4,87	1,63	-0,37*
MS	-4,22	1,83	-0,31*

$R^2= 0,23$; $F(1,47)= 5,29$, $p<0.001$

* $p<0.01$; ** $p<0.001$

Çalışmamızda elde edilen bulguları kısaca sıralarsak;

1) Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında şizofreni hastalarında anlamlı olarak daha yüksek TOS ve OSİ düzeyi saptanırken, TAS açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

2) Tüm örnekleme, TOS düzeyini hasta olma ve MS olmamanın predikte ettiği saptanmıştır.

3) İki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

4) Şizofreni grubunda daha fazla olsa da iki grup arasında metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

5) Metabolik sendromu olan-olmayan şizofreni hastaları arasında PANSS, CDS, TOS, TAS, OSİ, CRP ve diğer klinik değişkenler açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

6) Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayanlar olarak dört gruba ayrıldığında TAS düzeyi sırasıyla en yüksek olarak metabolik sendromu olan sağlıklı kontrol > metabolik sendromu olan şizofreni > metabolik sendromu olmayan şizofreni > metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrolde saptanmıştır. CRP açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

7) Şizofreni grubu metabolik sendromu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılıp, metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında aralarında TOS, TAS, OSİ ve CRP açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

8) Tüm örneklemede TAS düzeyi MS varlığı, sigara kullanımı ve IGD ile pozitif korele bulunmuştur. TOS düzeyi ile sosyodemografik ve klinik değişkenler arasında korelasyon saptanmamıştır. OSİ değeri ile IGD arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

9) Şizofreni hastalarında MS varlığı ile sosyodemografik, klinik değişkenler ve oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır ancak, şizofreni hastalarında MS varlığından bağımsız olarak sigara içenlerin işlevselliklerinin daha bozuk olduğu, PANSS toplam skorunun ve PANSS genel skorunun daha yüksek olduğu, TOS seviyesi daha yüksek olanların yatış süresinin daha uzun ve yatış sayısının daha fazla olduğu, OSİ seviyesi yüksek olanların yatış süresinin daha uzun olduğu; ailede tıbbi hastalık, adli öykü, şiddet öyküsü olanların işlevselliklerinin daha kötü olduğu ve PANSS pozitif skorlarının daha yüksek olduğu, yatış sayısı fazla olanların PANSS pozitif skorlarının daha yüksek olduğu, PANSS negatif skoru yüksek olanların daha az oranda çalıştığı, adli öyküsü olanların yatış sayısının daha fazla olduğu ve işlevselliklerinin daha bozuk olduğu saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Araştırma sonucunda, sigara kullanımı ve vücut kitle endeksi kontrol edildiğinde dahi şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında TOS ve OSİ açısından şizofreni hastalarında artmış oksidatif stres yönünde anlamlı fark saptanırken, TAS açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında TOS ile yatış süresi ve yatış sayısı arasında pozitif yönde korelasyon, OSİ ile yatış süresi arasında pozitif yönde korelasyon, IGD ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak, TOS-TAS düzeyi ile MS, CRP ve PANSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Regresyon analizinde, TOS düzeyinin, hasta olma ve MS olmama tarafından predikte edildiği saptanmıştır. Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu metabolik sendromu olan ve olmayanlar olarak dört gruba ayrıldığında TAS açısından anlamlı fark gözlenmiştir. Ancak, şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde, son 2 haftadır ilaç kullanmayan 31 şizofreni hastası ile hiç antipsikotik kullanmayan 9 şizofreni hastası olmak üzere toplam 40 hastanın, 35 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada oksidatif stres göstergelerinden olan serum Malondialdehit (MDA) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [146]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak antipsikotik tedavi altındaki şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada TOS düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş [147]; başka bir çalışmada ise serum MDA ve NO düzeyi ile ölçülen lipid peroksidasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [148]. Başka bir çalışmada, şizofreni hastalarında NO, ksantin oksidaz (XO) ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [149]. Çeşitli meta-analiz çalışmalarında, şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak MDA, TBARS ve NO seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş [150, 151]; OSİ düzeylerinin ise kontrol grubuna göre şizofrenide arttığı bildirilmiştir [98, 147, 152]. Ancak, literatürde, oksidatif kapasite ile ilgili farklı bulgular saptayan araştırmalar da mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında NO metabolitleri (NOx) açısından heterojen sonuçlar bildirilirken, bir meta analizde şizofreni hastaları

ile sağlıklı kontroller arasında NO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmemiştir [153]. Şizofreninin erken döneminde olan, tedavi almamış ergen hastalar ile kontroller arasında oksidatif/nitrosatif stres (O&NS) belirteçlerinden süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) plazma düzeylerinin incelendiği diğer bir çalışmada da fark olmadığı bildirilmiştir. İlk atak psikoz hastalarında kısa süreli antipsikotik tedaviden (6 hafta) sonra SOD, MDA ve GSH-Px'de kontrollere kıyasla değişiklik saptanmamıştır [154]. Kriisa ve arkadaşları da, ilk atak psikoz hastaları ile kontroller arasında serum total antioksidan kapasitesi, peroksitler ve bazı oksidatif stres indeksleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır ancak, 7 aylık antipsikotik tedaviden sonra oksidan/antioksidan dengede önemli iyileşmeler gözlemlenmişlerdir [155]. Yapılan bir çalışmada aynı şizofreni grubunun atak ve remisyon durumundaki TAS-TOS değerleri ile kontrol grubunun TAS-TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, analizlerinde de PANSS, CGI değerleri ile TAS-TOS değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır [156]. Benzer şekilde, diğer bir çalışmada da şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında TOS ortalamaları açısından anlamlı fark bulunamamış ve TOS ile PANSS toplam ve alt ölçekler arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır [98]. Şizofreni hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da yine benzer şekilde; TOS, OSI, TAS ile PANSS-pozitif ile arasında ve TAS ile PANSS-toplam, PANSS alt ölçekleri ve CGI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır [157]. Yine başka bir çalışmada da, oksidatif stres belirteçleri ile ilaç kullanım süresi, hastalık süresi ve PANSS ile ölçülen semptom şiddeti arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır [5]. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde oksidatif stres ile PANNS ile belirlenen psikopatoloji şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır ancak TOS ve OSİ düzeyi şizofreni hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve TOS düzeyini hasta grubunda olmanın predikte ettiği görülmüştür. TOS düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmayan çalışmalar incelendiğinde bu sonuçların, daha çok hastalığın erken dönemindeki, antipsikotik tedavi altındaki veya remisyondaki hastalardan elde edildiği görülmekte ve egzersiz, yaşam tarzı ve diyet gibi bazı karışık faktörlerin plazma oksidan ve antioksidan düzeylerini etkileyebilmesi nedeniyle, bu tip karıştırıcı değişkenler kontrol

edilmediğinde farklı sonuçlar elde edilebileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda, sigara içimi ve vücut kitle endeksi gibi karıştırıcı değişkenler ANCOVA analizi ile kontrol edildiğinden, TOS ve OSİ düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerden belirgin olarak yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür.

Literatürde genel olarak şizofrenide antioksidan düzeylerin (TAS) düşük olduğu ifade edilse de [98, 100, 158-160], bazı çalışmalarda GSH-Px aktivitesi azalmış ve artmış, SOD aktivitesi; artmış, değişmemiş ve azalmış, KAT aktivitesi artmış, değişmemiş ve azalmış olarak bildirilmiştir [97, 149, 161-163]. Bir meta analizde SOD aktivitesinin dezorganize şizofrenide azaldığı ancak, KAT aktivitesi açısından farklılık görülmediği bildirilmiştir [151]. Bizim çalışmamıza benzer şekilde antioksidan kapasite açısından fark bulmayan çalışmalar arasında, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında toplam antioksidan potansiyel ve plazma toplam peroksit seviyeleri açısından fark bulmayan Pazvantoğlu ve ark (2009) [164]; şizofreni ve bipolar afektif bozukluk hastaları arasında SOD aktivitesi açısından fark bulmayan Kunz ve ark [152]; şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında GSH-Px enzim aktivitesi açısından fark bulmayan Yad ve ark [165] ile şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında posterior medial frontal korteksteki GSH seviyeleri açısından anlamlı fark saptamayan Matsuzawa ve ark bulunmaktadır [166]. Tüm bu veriler, şizofreni hastalarında artmış oksidatif strese karşı koruyucu antioksidan mekanizma cevabının yeterli olmadığını gösterebilir [158]. Ancak, literatürde bu verilerin tam tersine, antioksidan düzeyin artmış olarak bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Zhang ve arkadaşları iki hafta boyunca tedavi görmemiş şizofreni hastalarında SOD düzeyinde anlamlı yükseklik saptamış ve bu hastalarda antipsikotik tedavi sonrası SOD düzeyinin ve PANSS pozitif skorlarının anlamlı olarak düştüğünü saptamışlardır [167]. Benzer şekilde, diğer bir çalışmada da şizofreni hastalarında tedavi öncesi SOD düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak, tedavi sonrası SOD düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır [146]. Antioksidan artışın psikopatoloji ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ise, TAS ile PANSS toplamı arasında pozitif bir korelasyon; OSİ ile PANSS toplam, PANSS pozitif alt ölçek arasında negatif bir korelasyon; TOS ile PANSS toplam arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır [147]. Diğer bir çalışmada ise, şizofreni hastalarında azalmış

periferik glutatyon peroksidaz aktivitesinin negatif belirtilerle ilişkili olduğu gözlenmiştir [168]. Kronik şizofreninin tedavisi için ek yardımcı ilaç olarak antioksidan kapasiteyi arttırmak amacıyla hastalara 24 hafta boyunca ağız yoluyla NAC (N-Asetilsistein) verilen bir çalışmada, 24 hafta sonunda NAC tedavi grubunda, plaseboya kıyasla PANSS negatif puanlarının belirgin şekilde düzeldiği görülmüş ve NAC tedavisinin negatif semptomlar için etkili, ancak pozitif semptomlar için etkili olmadığı belirtilmiştir [164]. Antioksidan kapasitede artış saptanan bu çalışmalarda, bu durumun oksidan stresi baskılamak yönünde reaktif artışlar olabileceği belirtilmiştir [169]. Literatürde, antioksidan kapasiteyle ilgili birbiriyle bu denli çelişen ve farklı olan sonuçların sebebinin ise incelenen kan ürününün farklı olması (serum, plazma eritrosit vb.), farklı ölçüm teknikleri, hastalığın farklı dönemlerinde inceleme yapma, farklı etnik köken, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı alışkanlıkları olabileceği belirtilmiştir [170, 171].

OSİ, oksidatif süreçler ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizliği tanımlar. Azalan antioksidanlar ve/veya artmış oksidanlar OSİ'de bir artışa neden olabilir [157]. Çalışmamızda saptadığımız OSİ artışı, şizofreni tanılı kişilerde antioksidan yollarla ilgili olarak bir yetmezliğin olabileceğini düşündürmektedir. Beyin gibi oksidatif strese dirençsiz organlarda oksidan/antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulması sonucunda oluşan oksidatif ürünler zarları geçerek intraselüler kalsiyumu arttırabilir. Artan hücre içi kalsiyum ise endonükleazları aktive ederek çekirdeğe yayılabilir ve çekirdekte DNA fragmentasyonu ve apoptozu oluşturabilir; çekirdek dışında ise hücresel elementlerin ve fonksiyonel bileşiklerin parçalanmasına, nörotransmitterler gibi çeşitli işlevsel maddelerin yapısında bozulmaya neden olabilir [157, 172]. Oksitleyicilerin neden olduğu genotoksik stres, hücrelerin yaşlanması için kritik bir olay olarak kabul edilir [101]. Oksidatif metabolizma ile ilişkili bu durum, nörotoksik ve nörodejeneratif etkilere yol açar. Dopamin ve 6-OH-DA (6-Hydroxydopamine), çeşitli nöral ve non-nöral hücrelerde oksidatif süreç varlığında apoptozu indükleyebilir [147]. Şizofrenide dopaminin rolü düşünüldüğünde, dopaminin tetiklediği oksidatif stres, beyindeki bazı bölgelerde nöronal hücre hasarını indüklenebilir ve apoptoz ile nörodejenerasyona yol açabilir. Artan oksidatif stres şizofrenide yaygın olup, bu durumu nötralize etmek için

in vivo mekanizmalar yetersizdir. Antioksidan eksikliği, apoptozu arttırarak ve nöron kaybına neden olarak etiyolojide rol oynayabilir. Birkaç çalışma azalan GSH ve artmış apoptoz arasında bir bağ olduğunu göstermiştir. Oksidatif stresteki artış ve bunu dengeleyecek antioksidan kapasitedeki yetersizlik apoptoza, apoptoz da şizofrenide gözlemlenen hızlanan bilişsel yıkım sürecine neden olabilir. Apoptozdaki oksidatif stresin rolü nedeniyle, bazı antioksidanlar apoptozu önlemek için kullanılmıştır ancak TAS düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır [147]. Çalışmamızda, şizofreni hastalarında artan TOS düzeyinin psikopatoloji şiddetinden ziyade yatış sayısı ve yatış süresi ile pozitif korelasyonunun olduğu, OSİ düzeyinin ise işlevsellikle negatif korelasyonunun olduğu görülmüştür. Yatış sayısı ve süresi fazla olan hastalar, sık atak geçiren, semptomları dirençli olan ve uzun sürede yatışan, işlevselliği bozuk kronik hastalar olup, bu hasta grubunda TOS ve OSİ düzeylerinin daha yüksek olması, bu hastaların oksidatif strese ve oksidatif stresin meydana getirdiği hücre apoptozuna ve nörodejenerasyona daha çok maruz kaldıklarını veya oksidatif stres ve oksidatif stresin oluşturduğu apoptoz ile nörodejenerasyonun daha sık ve daha uzun süre hastane yatışına ve işlevsellikte bozulmaya yol açtığını gösterebilir.

Çalışmamızın sonuçlarından bir diğeri, MS'ü olan ve olmayan şizofreni hastaları arasında TAS, TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da MS'ü olan şizofreni hastalarında MS'ü olmayanlara kıyasla daha yüksek TOS ve OSİ düzeylerinin bulunmuş olmasıdır. Ayrıca MS'ü olan-olmayan şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu TOS ve OSİ açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da değer büyüklüğü sırayla metabolik sendromu olan şizofreni > metabolik sendromu olmayan şizofreni > metabolik sendromu olan sağlıklı kontrol > metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrol olarak saptanmıştır. Bu durum, MS'un ek oksidatif stres oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda literatürde çalışma mevcut olmamakla birlikte, çalışmamıza içerik olarak en yakın çalışma Saruwatari ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında antioksidan enzim polimorfizimleri ve metabolik anormallikler incelemiş ve farklı SOD polimorfizmi olan iki grup arasında metabolik anormallikler açısından anlamlı fark saptanmamıştır [173]. Başka bir çalışmada ise, antipsikotik tedavi altında ve remisyonda olan kronik şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve

şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı düzeyde BMI, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü saptanmış; ancak şizofreni hastalarında SOD açısından anlamlı fark saptanmazken, TAS düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [148]. Yazarlar, SOD açısından anlamlı fark çıkmamasını hastaların tedavi altında ve remisyonda olmasına bağlamışlardır ve TAS yüksekliğinin MS varlığı ya da MS parametreleri ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Ancak, diğer bir çalışmada GSTM1 (glutasyon transferaz Mu 1) null genotipi olan ve antioksidan kapasitesi azalan, dolayısıyla oksidatif stresi artan şizofreni hastalarının aşırı kilolu olduğu ve HDL kolesterol düzeylerinde düşme riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir [173]. MS’da oksidatif stres ve DNA metilasyon regülasyonunun incelendiği bir diğer çalışmada ise, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengesizliğin inflamasyon ile birleşmesi durumunda, MS gelişiminin tetiklendiği saptanmıştır [174]. Çalışmamızda ilginç olarak, gruplar metabolik sendromu olan ve olmayan olarak ikiye ayrılan gruplara ayrıldıklarında aralarında TAS düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, TAS düzeyi sırasıyla en yüksek metabolik sendromu olan sağlıklı kontrollerde, ardından metabolik sendromu olan şizofreni hastalarında, sonra metabolik sendromu olmayan şizofreni hastalarında ve en düşük de metabolik sendromu olmayan sağlıklı kontrollerde saptanmış ve TAS düzeyi ile MS varlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Literatürde bu konuya en yakın çalışmalardan biri şizofreni ve kontroller arasında antioksidan sistemin bir parçası olan yarı esansiyel bir amino asit sistein ile glikoz metabolizması arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmadır. Araştırmada, bireylerin şizofreni olup olmasına bakılmaksızın sisteinin glikoz metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiş [175] ve sisteinin iştah ve enerji tüketimini düzenleyebileceği bildirilmiştir [176]. Bu nedenle, yükselmiş sisteinin, glikoz metabolizması anormalliğinin altında yatabileceği veya açlık kan şekeri seviyesi ile ilişkili artmış bir epifenomen olabileceği bildirilmiştir [177]. Metabolik sendromu olan kişilerde saptadığımız TAS yüksekliği ile ilgili alternatif diğer bir açıklama ise, vücudun MS gibi ek bir stres karşısında daha fazla antioksidan yanıt geliştirmesi olabilir. En yüksek antioksidan seviyesinin MS olan sağlıklı grupta olması, kompensatuar mekanizmanın şizofreni tanılı kişilere göre sağlıklı kontrollerde daha iyi bir mekanizmayla işlediğine ve şizofrenide bu mekanizmanın yetersiz kaldığına işaret edebilir. Literatürde bu konuda benzer bir

kıyaslamanın yapıldığı pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Bulmuş olduğumuz sonuç, bu konuda yapılacak çalışmalara temel bir bakış açısı kazandıracak niteliktedir. Ancak, bu muhtemel ilişkinin daha geniş örneklem büyüklüğü ile farklı hasta popülasyonlarında incelenmesi ve neden-sonuç bağının ortaya konulabilmesi için hem antipsikotik tedavi hem de diğer karıştırıcı değişkenler açısından kontrol edilmiş uzunlamasına çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında inflamasyonun artmış olacağını varsaymış olmamıza rağmen, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi kontrol edildiğinde dahi şizofreni hastaları ve kontroller arasında CRP düzeyleri açısından fark saptanamamış ve CRP düzeyi ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, yatış sayı ve süresi, PANSS, TOS ve TAS düzeyleri arasında da herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bulgumuza benzer şekilde, Potvin ve arkadaşları da, kronik şizofreni ve kontrollerden oluşan 2000'den fazla insanı karşılaştıran yakın tarihli bir meta-analizde C-reaktif proteinde artış olmadan sadece interlökin-6'da bir artış tespit etmişler ve IFN-gama, IL-4, IL-1 beta, TNF-a, sIL-6R (Soluble Interleukin-6 Receptor) ve IL-10 için belirgin etki büyüklükleri elde edememişlerdir [178]. Bu çalışmayla, ergen CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu, şizofreni için daha erken başlangıç yaşıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Asya'da veya Afrika'da da, benzer şekilde, yaşları 30 yaşın altında olan hastaların CRP düzeylerinde daha fazla artış olduğu fark edilmiştir [179]. 18 vaka kontrollü çalışmaya dayanan bir meta-analizde ise, çalışma bölgesi, verilen çalışmaların örnek büyüklüğü, hastaların ortalama yaşı, vücut kitle indeksi, hastalık başlangıç yaşına bakılmaksızın, şizofreni tanılı hastalarda CRP'nin orta derecede arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde CRP düzeyleri ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, CRP düzeyi ile hastalık süresi ve başlangıç yaşı arasında ilişki saptanamamış olmasının nedeni, çalışmamıza ergen değil, kronik şizofreni hastalarının dahil edilmesi olabilir. Bizim bulgularımızın tersine, literatürdeki diğer bazı çalışmalarda, CRP düzeyindeki artış PANSS toplam skoru, negatif belirti alt ölçeği skoru ve genel psikopatoloji alt ölçeği skoru ile ilişkili bulunmuştur [75]. Fan ve arkadaşları ise, daha yüksek CRP düzeyleri olan şizofreni hastalarında negatif ve genel belirtilerin daha şiddetli olduğunu bildirmiştir ancak, hastalarda diyet, allerji veya son alkol-esrar kullanımı gibi artmış CRP'e katkıda

bulunabilecek diğer faktörleri ölçmediklerini belirtmişlerdir [180]. Benzer şekilde, diğer bir çalışmada da şizofreni hastalarında CRP kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak hastaların ağır komorbiditeye sahip olduğu özellikle belirtilmiştir [181]. Diğer bir araştırmada ise, şizofreni olgularında CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olsa da, CRP ve PANSS skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır [182]. Çalışmalar arasındaki bu farklar antipsikotik kullanımından ya da eşlik eden ek tıbbi hastalık ile bağlantılı olabilen yaşam tarzıyla ilişkili faktörler arasında yer alan sigara içimi, alkol kullanımı, zayıf fiziksel koşullar ve zayıf kas kuvvetinden kaynaklanabilir. Literatürde, antipsikotik ilaçların CRP düzeylerini etkileyebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [77]. Bu çalışmaların birinde, tedavi altında olan şizofreni hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CRP değerleri artmış olarak bulunmuş olsa da, bulgular ilaç kullanımı olmayan bir örnekte tekrar edilmemiştir [183]. Antipsikotik kullanmayan Mısırlı erkek hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, CRP düzeyleri yüksek bulunmuş ve PANSS ile aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır [76]. Yukarıdaki çalışmaların birçoğu ayaktan takip edilen, remisyondaki, çoğunlukla antipsikotik tedavi altında olan ve ek tıbbi hastalıklar açısından yeterince kontrol edilmemiş şizofreni hastalarında yapılmış olup, saptanan artmış sitokin düzeyleri psikotik bozukluklara sıklıkla eşlik eden genel tıbbi ek tanıları ve bu tanımlarla bağlantılı yaşam tarzıyla ilgili faktörleri yansıtıyor olabilir. Bizim çalışmamıza ilaç tedavisi altında olmayan, akut alevlenmedeki yatan hastaların alınmış olması, hastalarda inflamasyon açısından karıştırıcı değişken olabilen alkol-madde kullanımı, ağır sigara içiciliği, ek tıbbi hastalık varlığı, depresyon varlığı, antipsikotik harici inflamasyonu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımının dışlanmış olması çalışmamızda yukarıdaki literatürle uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir ve bu metodik değişiklikler elde edilen farklı sonuçları kısmen açıklayabilir.

Literatürde bu şekilde çelişkili sonuçların olması nedeniyle, şizofreni ile bazı inflamatuvar faktörler arasındaki ilişkilerin potansiyel biyolojik mekanizması halen tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, şizofrenide yukarıda bahsedilen karıştırıcı faktörlerden bağımsız kronik bir inflamasyon durumu söz konusu olabilir.

Araştırmalarda, ilaç tedavisi altında olmayan şizofreni hastalarında bile bazı sitokinlerin arttığı ve kronik inflamatuvar bir anormalliğin olduğu görülmektedir [69, 70]. Periferdeki yüksek CRP seviyesi, santral sinir sisteminde kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak, IL-6 ve TGF-beta gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin beyne geçişine neden olabilir [184-186]. Ek olarak, bazı deneysel çalışmalar CRP'in beyinde mikrogliya ve astrosit aktivasyonuna yol açarak bu hücrelerden de proinflamatuvar sitokin salınımına yol açtığını göstermiştir [187]. Bu sitokinler, santral sinir sisteminde triptofan metabolizmasını, dolayısıyla nörotransmitter sentezini ve nörotransmisyonunu değiştirebilir, nörotrofik faktör ekspresyonunda değişikliklere yol açabilir ve hipotalamo-pitüiter-adrenokortikal eksen aktivasyonuna yol açarak stres benzeri etkiler gösterebilir [188]. Kronik inflamasyon aynı zamanda, beynin mikro-vasküler sistemine zarar verebilir ve serebral kan akışını da engelleyebilir [182]. İnflamatuvar değişiklikler, tüm bu mekanizmalar aracılığıyla, kişileri psikopatolojinin başlangıcına yatkın hale getirebilir. Şizofreni hastalarında, artan CRP bilişsel bozukluk, daha ciddi psikopatoloji ve bazı klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiş olup, şizofrenide artmış CRP düzeylerinin, özellikle hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğu, katatoni, negatif belirti ve agresif tutum olduğunda CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu ancak, CRP düzeylerinin intihar davranış ve düşüncesiyle ilişkili olmadığı saptanmıştır [189].

Şizofrenideki inflamatuvar değişiklikler, yukarıdaki mekanizmalar üzerinden hem psikopatoloji gelişimini tetikleyebilir hem de MS gelişiminde de rol oynayabilir. Şizofreni, diyabet ve MS'un oluşmasında bazı patofizyolojik olaylarla birlikte inflamasyonun da rol aldığı düşünülmektedir. Literatürde, bazı çalışmalarda şizofreni ve kontrol grupları arasında veya şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası arasında leptin, adiponektin, TNF-alfa, homosistein ve hs-CRP (High-Sensitivity CRP) düzeylerini farklı bulmayan çalışmaların yanısıra [190], şizofreni hastalarında MS varlığı ile yüksek CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptayan ve CRP düzeyi yüksek hastaların 2,15 kat daha fazla MS geliştirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Daha yakın zamanlarda başka bir çalışmada da CRP ile MS'un iki alt bileşeni olan bel çevresi ve diyastolik tansiyon ile aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur [191, 192]. İnflamasyona bağlı olarak CRP, çözünebilir TNF-alfa

reseptörü-2, IL-6 ve lipoproteinler ile fosfolipaz A2 gibi belirteçlerin plazma düzeyleri artmaktadır. CRP insülin direnci ile ilişkilirken, IL-6 insülin reseptörüne bağlanan proteinlerin indüksiyonu yoluyla insülin sinyalizasyonuna müdahale edebilir [141]. Çalışmalar interlökin-6'nın C-reaktif proteine göre diyabet ile inflamasyon ilişkisinde daha duyarlı bir işareti olabileceğini göstermiştir [193]. Bazı nüfusa dayalı örneklerde total ve diferansiyel beyaz kan hücresi (WBC) sayımlarının metabolik sendrom riski ve bireysel metabolik sendrom kriterleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur [194]. Bir çalışma şizofrenide, toplam WBC sayısının artmasının metabolik sendrom riskinde artış ve daha ciddi psikopatolojiye neden olduğunu bulmuştur [195]. Fawzi ve arkadaşları, bel çevresi > 94 cm olan hasta erkekler için daha yüksek ortalama CRP düzeyleri saptamıştır. Bir başka çalışmada, CRP düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, Miller ve arkadaşları ise HDL düzeyleri ile anlamlı derecede negatif korelasyon bulmuşlardır. Vuksan Cusa ve arkadaşları yeni başlangıçlı metabolik sendrom riski ile ilişkili olarak CRP düzeylerinin yükseldiğini, CRP düzeyi > 5 mg / L olan hastaların metabolik sendroma sahip olma ihtimalinin iki kat fazla olduğunu bulmuşlardır [72, 73, 76, 196]. Ancak, Boyer ve arkadaşları, şizofreni tanısı olan 170 hasta arasında metabolik sendrom saptananlarda CRP düzeylerinin anlamlı olarak artmadığını bildirmişlerdir [197]. Bu veriye benzer şekilde, bizim çalışmamızda da CRP ile metabolik sendrom varlığı arasında ilişki saptanamamıştır. Bunun nedeni bu hasta grubunda inflamasyonla ilişkili olabilecek olan ek tıbbi hastalıkların, antipsikotik ilaç kullanımının ve depresyonun dışlanmış olması olabilir. Bu nedenle, yukardaki çalışmalarda bahsedilen MS ile CRP arasındaki ilişki bizim çalışmamızda saptanamamış olabilir. Ayrıca çalışmamızda inflamasyon göstergesi olarak sadece CRP düzeylerine bakılmış olup ek inflamatuvar markerlara bakılmaması, inflamasyon ve MS arasındaki ilişkiyi saptamamızda yetersiz kalmış olabilir.

Çalışmamızın şaşırtıcı bulgularında bir diğeri ise, CRP açısından şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunamadığı gibi, metabolik sendrom açısından da iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış olmasıdır. Psikiyatrik popülasyonda MS, genel popülasyondan daha yaygındır. Şizofrenide olduğu gibi şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve major depresyon gibi diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da artmış diyabet yaygınlığından bahsedilmektedir [198]. Şizofreni

hastalarındaki MS prevalansı ise Hollanda'da %35,4 [199], Belçika'da %32,3 [112], Amerika Birleşik Devletleri CATIE çalışmasında %40,9 [200], Tayland'da %22,8 [201], Japonya'da %27,5 [202] ve Kore'de %31,7 [203], oranında bildirilmiştir. Türkiye'de 116 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada MS sıklığı hastalarda %42,2 olarak saptanmıştır [204]. Bu çalışmada da her ne kadar örneklem büyüklüğü daha az olsa da şizofreni hastalarında MS sıklığı %42,3 oranında bulunmuş olup, bu veri literatürle uyumludur. Şizofreni ve sağlıklı kontroller arasında MS açısından fark olmaması, glikoz ve yağ metabolizmasına katılan adiponektin konsantrasyonu açısından psikoz grubu ile kontrol grubu arasında fark bulmayan bir çalışma ile uyumludur. İki yeni çalışmada da, yeni tanı konmuş, antipsikotik başlanmamış hastalar ve kontroller arasında adiponektin açısından bir fark bulunamamıştır [205, 206]. Bu çalışmaya alınan hastalar her ne kadar yeni tanı konmuş hasta olmasa da, bir süredir antipsikotik tedavi altında olmayan hastalar olup, bu açıdan saptanan bulgu literatür ile uyumludur. Ancak, diğer bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında MS prevalansının sağlıklı bireylerden 2-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Mitchell ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta analizde her üç şizofreni hastasından birinde MS olduğu, iki hastadan birinin aşırı kilolu olduğu, beş hastadan birinde belirgin hiperglisemi olduğu, beş hastadan en az ikisinde lipid anormalliklerinin olduğu belirtilmiştir [207]. Araştırmamızda, hastanemize başvuran şizofreni hastalarının diyabet, tansiyon gibi ek tıbbi rahatsızlıklarının ilaç tedavisi ve doktor takibiyle izlenmesi, hasta grubunun uzun süre tedavi almamış ve akut psikotik dönemde olan hastalardan seçilmesi, dışlama kriterlerinde diyabet ve metabolik hastalığı olanların çalışmaya alınmaması sebebiyle görece sağlıklı bir şizofreni grubuyla çalışılmış olabileceğinden ve ruhsal yönden sağlıklı kontrol grubunun da geçmiş tıbbi yatış öyküsü şizofreni hastalarına göre anlamlı derecede fazla olduğundan görece tıbben sağlıklı bir kontrol grubuyla çalışılmış olabileceğinden hasta ve kontrol grubu arasında MS açısından fark saptanamamış olabilir. Shi ve arkadaşlarının çalışmasında da, daha uzun yatış süresinin metabolik takibi arttırdığı ve bu hastaların daha yüksek oranda antilipid, antidiyabetik ve antihipertansif ilaç aldıkları ve bu nedenle MS tespit edilemeyebileceği belirtilmiştir [208]. Bu çalışmadaki hastalar ise herhangi bir antilipid, antidiyabetik veya antihipertansif ilaç kullanmayan ancak, uzun süredir takip edilen hastalar olup, uzun süredir izleniyor olmaları sağlıklı kontrolden farksız MS

oranlarına sahip olmalarını açıklayabilir.

Çalışmamızda, MS saptanan ve saptanmayan şizofreni hastaları arasında cinsiyet, yaş, ailede psikiyatrik veya tıbbi hastalık öyküsü, hastalık süresi, yatış sayısı, sigara kullanımı açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, Schorr ve arkadaşları ile Srisurapanont ve arkadaşlarının izlem çalışmalarındaki sonuçlarla benzerdir [201, 209]. Shi ve ark'nın çalışmasında da, hastaların aile hikayelerinde HT, DM, KVH olmasının MS yaygınlığı ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir [208]. Bu bulgu şizofreni hastalarında MS yaygınlığındaki artışın ailesel nedenlerden çok hastalık ve tedaviyle ilişkili nedenlere bağlı olabileceğine işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda da, MS'ü olan şizofreni hastalarında hastalık süresi daha uzun bulunmuş olsa da MS'ü olmayan grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Birçok çalışmada, MS'ü olan şizofreni hastalarında daha uzun hastalık süresi saptanmıştır ancak, literatürde bu açıdan fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur [210-212]. Bizim çalışmamızda, MS'ü olan hasta grubunun yatış sayısı da yine daha fazla olmakla birlikte, MS'ü olmayan grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sugawara ve arkadaşları, MS'ü olan şizofreni hastalarının daha çok hastane yatışı olduğunu bildirmekle beraber [213], hastane yatışı açısından fark saptanmayan çalışmalar da mevcuttur [201]. Hem hastane yatış süresinin uzunluğu hem hastane yatış sayısının fazlalığı bu hastaların daha uzun süre antipsikotik tedaviye maruz kalmasına yol açmış olabilir. Birçok çalışmada antipsikotik ilaç kullanımı ile MS görülme sıklığı arasında ilişki bildirilmiştir [214-216]. Özellikle son yıllarda tedavide kullanımları giderek artan atipik antipsikotik ilaçlara bağlı kilo alımı, lipid ve glikoz metabolizması bozuklukları gibi metabolik değişikliklerin daha çok görülmeye başlandığı vurgulanmıştır [217]. Birçok çalışma metabolik sendrom sıklığını antipsikotik politerapisi alan hastalarda, antipsikotik monoterapisi alan hastalara göre yüksek oranda bulmuş, MS sıklığı politerapi alan hastalarda %41,1-50 aralığında, monoterapi alan hastalarda ise %22,5-34,3 aralığında bildirilmiştir [103, 104]. Çalışmamızda hastaların son kullandıkları antipsikotik (AP) tedaviler göz önüne alındığında MS'ü olan hastaların %45,5'inin atipik AP + atipik AP, %36,4'ünün tipik AP + atipik AP, %18,2'sinin ise sadece tipik AP kullandıkları saptanmıştır. Hem kombine AP tedavi alanlarda, yani politerapi yapılanlarda, hem de sadece atipik AP

kullananlarda daha yüksek oranda MS saptandığı çalışmamızda da gösterilmiş olup bu veri literatürle uyumludur. Dolayısıyla, şizofreni hastalarında, ek antipsikotik ilaç kullanımı ile MS gelişme riski daha da artıyor olabilir [218]. Ancak, antipsikotik tedavilerin kilo alımı ve daha sonra metabolik anormalliklerle ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da, ilaç başlanmamış hastalarda da artmış bozulmuş glukoz toleransı, artan viseral yağ, artmış obezite ve hipertansiyonun gösterildiği çalışmalar mevcuttur [130]. Çalışmamızda da MS olan-olmayan şizofreni hastaları arasında antipsikotik kullanımı bakımından anlamlı fark saptanmamış olup, bu da şizofreni hastalarında metabolik sendrom gelişiminin her zaman antipsikotik ilaç tedavisine bağlanamayacağına, ilaç tedavisinden bağımsız birtakım faktörlere bağlı olabileceğine işaret etmektedir.

Metabolik sendromla ilişkili olarak, ilaç tedavisinden bağımsız olan bir faktör, hastalıkla ilişkili klinik psikopatolojik özellikler olabilir. Araştırmalar, şizofrenide MS gelişiminde sadece antipsikotik tedavinin etkili olmayabileceğini, şizofreni patofizyolojisinin de MS gelişimiyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar çalışmamızda pozitif, negatif psikotik belirtiler ve PANSS ile ölçülen genel belirtiler açısından psikopatoloji şiddeti ile MS varlığı arasında kesitsel olarak bir ilişki saptanamadıysa da, literatürde MS tanısı alan hasta grubunun SANS (Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği) skorlarının, MS tanısı almayan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [204]. Şizofreni, şizofreniform ve şizoaffektif bozukluk hastalarının antipsikotik tedavi altındayken değerlendirildiği bir metaanalizde MS'ü olan hastaların, toplam PANSS skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu, negatif belirtilerdeki anlamlılığın belirgin olduğu dikkat çekmiştir [219]. Ancak, CATIE araştırmasında da, 18 ay boyunca antipsikotik tedavi altındaki hastalar incelenmiş ve VKİ ile PANSS toplam skoru arasında ilişki bulunamamıştır [220]. Negatif belirtiler ile MS arasında ilişki bulan araştırmalarda, özellikle isteksizlik ve ilgi kaybı gibi negatif psikotik belirtilerin hareketsiz yaşam tarzına ve buna bağlı olarak MS yaygınlığında artmaya yol açabileceği belirtilmiştir. Ancak, bizim çalışmamızda, şizofreni hastalarında negatif belirtiler ile MS arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun sebebi örneklem sayısının azlığı veya hastaların akut atak döneminde olmaları ve daha ziyade

pozitif belirtiler ile hastaneye başvurmuş olmaları olabilir. Diğer bazı çalışmalarda ise, şizofreni hastalarında işleyişi etkileyen en önemli faktörlerin depresif belirtiler ve depresyon ile negatif başa çıkma yöntemleri olduğu belirtilmiştir [221]. Ancak, yine bizim çalışmamızda depresyon skorları ile MS arasında bir ilişki tespit edilememiştir, bunun nedeni çalışmamızda depresyonu olan hastaların dışlanması olabilir. Çalışmamızda, her ne kadar psikopatoloji şiddeti ile MS varlığı arasında bir ilişki saptanamamış olsa da, MS olan şizofreni hastalarının CGI skorlarının anlamlı olarak daha yüksek, IGD skorunun daha düşük saptanması bu hastaların işlevselliklerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Şizofreni hastalarında işlevsellik düzeyinin PANSS toplam, pozitif ve genel skorlarıyla ve yatış sayısı ile olan pozitif korelasyonu, indirekt olarak MS varlığının pozitif, genel ve toplam PANSS şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Hastalık şiddetinin yüksekliği işlevselliği bozarak daha fazla hastane yatışına ve belki de daha fazla antipsikotik tedaviye maruziyeti artırarak MS riskini arttırmış yahut işlevselliğin bozuk olması daha fazla hareketsiz bir yaşam tarzına yol açarak MS riskini arttırmış olabilir ya da MS varlığının kendisi işlevselliği düşürmüş olabilir.

Sigara içimi de, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinleri provoke ederek [222] MS'a neden olabilir. Sigarayla tetiklenen inflamasyon, MS bileşenleriyle kuvvetli bir şekilde ilişkili olup, MS'da aktive olan aterosklerotik komplikasyonlarda önemli bir rol oynar. Hem nikotinin kendisi hem de tetiklediği inflamatuvar sitokin salınımı ve oksidatif stres, adiponektin gen ekspresyonunu baskılayabilir ve adiponektin salınımını azaltır, böylece lipoliz oluşarak göbek çevresindeki yağlanma azalır. Ancak, adiponektin, sigara içenlerin vasküler duvarlarında birikir ve ateroskleroza yol açabilir. Literatürde her ne kadar sigara kullanımının oksidatif stres, inflamatuvar markerlar ve metabolik sendromda artışa sebebiyet verdiği belirtilse de bizim araştırmamızda ne MS'u olan-olmayan şizofreni hastaları arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmış, ne de sigara içen-içmeyen şizofreni hastaları arasında metabolik sendrom açısından veya inflamatuvar gösterge olan CRP açısından bir fark saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde MS'u olan-olmayan şizofreni hastalarında sigara kullanımı açısından fark saptanmayan bir çalışma mevcuttur [223]. Ancak, bizim araştırmamızda sigara içen ve içmeyen şizofreni hastaları arasında

oksidatif göstergelerden TAS'ın sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Fark anlamlı düzeyde olmasa da bu durum sigaranın antioksidan kapasiteyi azalttığı ve oksidatif stresi arttırdığı verisi ile uyumludur [100]. Sigara içiminin inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki karıştırıcı etkisi ANCOVA analizi ile kontrol edildiğinde ise, şizofreni hastaları ve kontroller arasında TOS ve OSİ açısından şizofreni hastalarında artış yönünde anlamlı fark saptanırken, TAS ve CRP açısından herhangi bir fark saptanamamıştır. Bu bulgu da, sigara içimi kontrol edildiğinde bile şizofreni hastalarında oksidatif stresin arttığını ancak inflamasyon açısından şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında bir fark olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular; şizofreninin nörodejenerasyon sürecindeki bilgilere katkı sağlamaktadır. Bu konuda şizofreni başlangıç, atak, remisyon , ilaç kullanan-kullanmayan gibi gruplarda nörokognitif testler de kullanılarak uzunlamasına takip çalışmalarının yapılmasına, nörodejenerasyonun mekanizmasına müdahale edilebilecek imkanların bulunmasına gereksinim vardır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri, hasta grubunun dışlama kriterleri nedeniyle tıbbi açıdan nispeten sağlıklı bir gruptan seçilmiş olmasıdır.

Sağlıklı grupta ise, %34,4 oranında metabolik sendrom saptanmış olması, sağlıklı grubun her ne kadar psikiyatrik açıdan sağlıklı olsa da, tıbbi öykü sorgulanırken herhangi bir fiziksel hastalıklarının olmadığını belirtmiş olsalar dahi, yapılan laboratuvar incelemelerinde fiziksel açıdan o kadar da sağlıklı bir grup olmadıklarını göstermiş ve bu da bazı karşılaştırmalarda şizofreni hasta grubu ile aralarında yeterli fark saptanamamasına neden olmuş olabilir.

Elde edilen bulgular, çalışmaya kronik hasta grubu (ortalama 15 yıl) alınmış olduğu için, sadece kronik şizofreni hastaları için genellenebilir. Ayrıca örneklem sayısının az olması sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.

Olguların kesitsel olarak değerlendirilmiş olması ve uzunlamasına izlem

sonuçlarının olmaması, metabolik sendrom, inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinin takiplerde hastalık Şiddetini ne lde etkileyebileceğini ngrdrememiŐtir.

Hasta ve kontrollere nörokognitif test uygulanmamıŐ olması, bulguların bilişsel belirtilerle karŐılaŐtırılamamasına neden olmuştur.

Kan düzeylerine bakılan parametreler açısından proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler gibi diğer inflamasyon parametrelerine ve inflamasyon açısından genetik varyasyonlara bakılamamıŐ olması, beslenme biçimi ve yaşam tarzı ile deđiŐebilen durumların ele alınamamıŐ olması da ek kısıtlılıklardır.



6. KAYNAKLAR

1. **De Hert, M., et al.,** Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British Journal of Psychiatry*, 2011. 199(2): p. 99-105.
2. **Valko, M., et al.,** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160(1): p. 1-40.
3. **Assies, J., et al.,** Effects of oxidative stress on fatty acid-and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2014. 130(3): p. 163-180.
4. **Savas, H.A., et al.,** Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: Impact of past episodes. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2006. 7(1): p. 51-55.
5. **Gonzalez-Liencre, C., et al.,** Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC psychiatry*, 2014. 14(1): p. 268.
6. **Boskovic, M., et al.,** Oxidative stress in schizophrenia. *Current Neuropharmacology*, 2011. 9(2): p. 301-312.
7. **Mazzarello, V., et al.,** *Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: Serological, morphological and cell subset findings*. Vol. 109. 2004. 177-88.
8. **Singh, B. and T.K. Chaudhuri,** Role of C-reactive protein in schizophrenia: An overview. *Psychiatry Research*, 2014. 216(2): p. 277-285.
9. **Emul, M. and T. Kalelioglu,** Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015: p. 2493.
10. **Pinkham, A.E., et al.,** Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003. 160(5): p. 815-824.
11. **van Os, J. and S. Kapur,** Schizophrenia. *The Lancet*. 374(9690): p. 635-645.
12. **Fenton, W.S. and T.H. McGlashan,** Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Archives of general psychiatry*, 1991. 48(11): p. 978-986.
13. **Maj, M.,** Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 1998.
14. **McGrath, J.J. and E.S. Sasser,** New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia*, 2009. 190(4): p. S7.
15. **Harvey, C.A., et al.,** The Camden schizophrenia surveys. II. High prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relationship to socio-demographic factors. *The British Journal of Psychiatry*, 1996. 168(4): p. 418-426.
16. **Messias, E.L., C.-Y. Chen, and W.W. Eaton,** Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatric Clinics of North America*, 2007. 30(3): p. 323-338.

17. **Hyman, S.E., et al.,** A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2005. 2(5): p. e141.
18. **Stilo, S.A. and R.M. Murray,** The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2010. 12(3): p. 305-315.
19. **Rajji, T., Z. Ismail, and B. Mulsant,** Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 2009. 195(4): p. 286-293.
20. **Jablensky, A.,** The epidemiology of schizophrenia. *Current opinion in Psychiatry*, 1993. 6(1): p. 43-52.
21. **Usall, J., et al.,** Gender differences in a sample of schizophrenic outpatients. *Comprehensive psychiatry*, 2001. 42(4): p. 301-305.
22. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, **Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar**, in Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri - Comprehensive Textbook of Psychiatry . Çeviri Editörü Prof. Ali Bozkurt. 2016, Güneş Tıp Kitapevi: İstanbul. p. 300-346.
23. **Aschauer, H.N., et al.,** The season of birth of schizophrenics and schizoaffectives. *Psychopathology*, 1994. 27(6): p. 298-302.
24. **Jablensky, A.,** The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1997. 28(2): p. 111-125.
25. **Jablensky, A.,** Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2000. 250(6): p. 274-285.
26. **Pekka Tienari, et al.,** Genetic Boundaries of the Schizophrenia Spectrum: Evidence From the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003. 160(9): p. 1587-1594.
27. **Ng, M.Y.M., et al.,** Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 2009. 14(8): p. 774-785.
28. **Berry, N., V. Jobanputra, and H. Pal,** Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2003. 28(6): p. 415-429.
29. **Ivleva, E., G. Thaker, and C.A. Tamminga,** Comparing Genes and Phenomenology in the Major Psychoses: Schizophrenia and Bipolar 1 Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 2008. 34(4): p. 734-742.
30. **Fuller Torrey, E. and R.H. Yolken,** Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 2000. 31(2): p. 113-117.
31. **Cardno, A.G., et al.,** Heritability estimates for psychotic disorders: The maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, 1999. 56(2): p. 162-168.
32. **Brown, A.S.,** The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 2011. 93(1): p. 23-58.
33. **Tandon, R., M.S. Keshavan, and H.A. Nasrallah,** Schizophrenia,

- “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*. 102(1): p. 1-18.
34. **McNeil, T.F. and E. Cantor-Graae**, Minor physical anomalies and obstetric complications in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 2000. 34 Suppl: p. S65-73.
 35. **Mary Cannon, Peter B. Jones, and Robin M. Murray**, Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(7): p. 1080-1092.
 36. **Brown, A.S., et al.**, Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2002. 159(9): p. 1528-1533.
 37. **Done, D.J., et al.**, Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *Bmj*, 1994. 309(6956): p. 699-703.
 38. **Mäkikyrö, T., et al.**, Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophrenia research*, 1997. 23(3): p. 245-252.
 39. **Jones, B.J., et al.**, Social class, family history and type of schizophrenia. *Psychiatry research*, 2008. 159(1): p. 127-132.
 40. **Weiser, M., et al.**, Elaboration on immigration and risk for schizophrenia. *Psychological medicine*, 2008. 38(8): p. 1113-1119.
 41. **Compton, M.T.**, Considering schizophrenia from a prevention perspective. *American journal of preventive medicine*, 2004. 26(2): p. 178-185.
 42. **Brown, A.S., et al.**, Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2004. 61(8): p. 774-780.
 43. **Gedds, J.R., et al.**, Individual patient data metaanalysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophrenia Research*, 1997. 24(1): p. 250.
 44. **Kendell, R. and W. Adams**, Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *The British Journal of Psychiatry*, 1991. 158(6): p. 758-763.
 45. **O'Reilly, R.L. and S.M. Singh**, Retroviruses and schizophrenia revisited. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1996. 67(1): p. 19-24.
 46. **Owen, M.J., N. Craddock, and M.C. O'donovan**, Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 2010. 67(7): p. 667-673.
 47. **Schmidt, M.J. and K. Mirnics**, Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2015. 40(1): p. 190.
 48. **Kamiya, A., et al.**, A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nature cell biology*, 2005. 7(12): p. 1167.
 49. **Rapoport, J.L., et al.**, The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular psychiatry*, 2005. 10(5): p. 434.
 50. **Opler, M.G. and E.S. Susser**, Fetal environment and schizophrenia. *Environmental health perspectives*, 2005. 113(9): p. 1239.

51. **Faludi, G. and K. Mirnics**, Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2011. 29(3): p. 305-309.
52. **Wright, I.C., et al.**, Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(1): p. 16-25.
53. **Harrison, P.J.**, The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 1999. 122(4): p. 593-624.
54. **DeLisi, L.E.**, Regional brain volume change over the life-time course of schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 1999. 33(6): p. 535-541.
55. **Csernansky, J.G.**, Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *The Scientific World Journal*, 2007. 7: p. 135-143.
56. **Ashe, P.C., M.D. Berry, and A.A. Boulton**, Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2001. 25(4): p. 691-707.
57. **Lafargue, T. and J. Brasic**, Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a central sensory disturbance. *Medical hypotheses*, 2000. 55(4): p. 314-318.
58. **Davis, K.L. and R.S. Kahn**, Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American journal of psychiatry*, 1991. 148(11): p. 1474.
59. **Wong, A.H.C. and H.H. Van Tol**, Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2003. 27(3): p. 269-306.
60. Stahl, S.M., **Stahl's essential psychopharmacology: The prescriber's guide (4th ed.)**. 2011, Citeseer: Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.
61. **Abi-Dargham, A., et al.**, The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 1997. 9(1): p. 1.
62. **Tsai, G., et al.**, D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 1998. 44(11): p. 1081-1089.
63. **Miyamoto, S., et al.**, Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular interventions*, 2003. 3(1): p. 27.
64. **Tamminga, C.A. and D.R. Medoff**, The biology of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2000. 2(4): p. 339-348.
65. **Akbarian, S., et al.**, Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Archives of general psychiatry*, 1995. 52(4): p. 258-266.
66. **Yamamoto, K. and O. Hornykiewicz**, Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2004. 28(5): p. 913-922.

67. **Brown, A.S.**, Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Developmental neurobiology*, 2012. 72(10): p. 1272-1276.
68. **Na, K.-S., H.-Y. Jung, and Y.-K. Kim**, The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2014. 48: p. 277-286.
69. **Anderson, G., et al.**, Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2013. 42: p. 1-4.
70. **Meyer, U., M.J. Schwarz, and N. Müller**, Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & therapeutics*, 2011. 132(1): p. 96-110.
71. **Wium-Andersen, M.K., D.D. Ørsted, and B.G. Nordestgaard**, Elevated C-reactive protein associated with late-and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophrenia bulletin*, 2013. 40(5): p. 1117-1127.
72. **Carrizo, E., et al.**, Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophrenia research*, 2008. 103(1): p. 83-93.
73. **Vuksan-Ćusa, B., M. Šagud, and M. Jakovljević**, C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 2010. 22(2): p. 275-277.
74. **Dickerson, F., et al.**, Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2012. 134(1): p. 83-88.
75. **Fan, X., et al.**, Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 2007. 149(1): p. 267-271.
76. **Fawzi, M.H., et al.**, C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 2011. 190(1): p. 91-97.
77. **Lin, C.C., et al.**, Increased high-sensitivity C-reactive protein levels in Taiwanese schizophrenic patients. *Asia-Pacific Psychiatry*, 2013. 5(2).
78. **Sies, H.**, Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 1991. 91(3): p. S31-S38.
79. **Betteridge, D.J.**, What is oxidative stress? *Metabolism*, 2000. 49(2): p. 3-8.
80. **Gengerlioglu, H.S., et al.**, Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007. 31(3): p. 697-702.

81. **Beckman, K.B. and B.N. Ames**, The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*, 1998. 78(2): p. 547-581.
82. **Mccormick, M.L., et al.**, Biological effects of menadione photochemistry: effects of menadione on biological systems may not involve classical oxidant production. *Biochemical Journal*, 2000. 350(3): p. 797-804.
83. **Gawryluk, J.W., et al.**, Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011. 14(1): p. 123-130.
84. **Kuloglu, M., et al.**, Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell biochemistry and function*, 2002. 20(2): p. 171-175.
85. **Bishop, N.A., T. Lu, and B.A. Yankner**, Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 2010. 464(7288): p. 529.
86. **Bitanhirwe, B.K. and T.-U.W. Woo**, Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011. 35(3): p. 878-893.
87. **Chan, A.S., et al.**, Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis*, 2007. 12(1): p. 167-179.
88. **Owen, M.J., M.C. O'donovan, and P.J. Harrison**, Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse?: Glutamatergic synapses might be the site of primary abnormalities. *BMJ: British Medical Journal*, 2005. 330(7484): p. 158.
89. **Li, H.-L., D.-P. Liu, and C.-C. Liang**, Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *Journal of molecular medicine*, 2003. 81(12): p. 766-779.
90. **Lushchak, V.I.**, Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 2014. 224(Supplement C): p. 164-175.
91. **Stocker, R., et al.**, Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987. 235: p. 1043-1047.
92. **Polidori, M.C., et al.**, Profiles of antioxidants in human plasma. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001. 30(5): p. 456-462.
93. **Ceballos-Picot, I., et al.**, Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 1992. 38(1): p. 66-70.
94. **Grima, G., et al.**, Dopamine-induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2003. 62(3): p. 213-224.
95. **Mahadik, S.P. and S. Mukherjee**, Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 1996. 19(1): p. 1-17.

96. **Lohr, J.B.**, Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Archives of General Psychiatry*, 1991. 48(12): p. 1097-1106.
97. **Herken, H., et al.**, Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 2001. 6(1): p. 66.
98. **Virit, O., et al.**, A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2009. 60(2): p. 87-93.
99. **Zhang, X.Y., et al.**, Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia research*, 2006. 81(2): p. 291-300.
100. **Ustundag, B., et al.**, Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2006. 60(4): p. 458-464.
101. **Jablensky, A., et al.**, Promoter polymorphisms in two overlapping 6p25 genes implicate mitochondrial proteins in cognitive deficit in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 2012. 17(12): p. 1328.
102. **Tandon, R. and M. Jibson**, Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2003. 28: p. 9-26.
103. **Gordon, P.C., J.C. Xavier, and M.R. Louzã**, Weight gain, metabolic disturbances, and physical health care in a Brazilian sample of outpatients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2013. 9: p. 133.
104. **Correll, C.U., et al.**, Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia research*, 2007. 89(1): p. 91-100.
105. **THAKORE, J.H.**, Metabolic syndrome and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 2005. 186(6): p. 455-456.
106. **Bloomgarden, Z.T.**, Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes care*, 2004. 27(3): p. 824-830.
107. **Expert Panel on Detection, E.**, 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(19): p. 2486.
108. **Gemalmaz, A., et al.**, Prevalence of the metabolic syndrome in a rural Turkish population: comparison and concordance of two diagnostic criteria. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2008. 38(2): p. 159-165.
109. **Kozan, O., et al.**, Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*, 2007. 61(4): p. 548.
110. **Mahley, R.W., et al.**, Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of lipid research*, 1995. 36(4): p. 839-859.
111. **Toalson, P., et al.**, The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 2004. 6(4): p. 152.
112. **De Hert, M.A., et al.**, Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia research*,

2006. 83(1): p. 87-93.
113. **Kato, M.M., et al.**, Prevalence of metabolic syndrome in Hispanic and non-Hispanic patients with schizophrenia. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 2004. 6(2): p. 74.
 114. **Ford, E.S., et al.**, Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obesity*, 2005. 13(3): p. 608-614.
 115. **Miyatake, N., et al.**, Relationship between Metabolic Syndrome and Cigarette Smoking in the Japanese Population. *Internal Medicine*, 2006. 45(18): p. 1039-1043.
 116. **McCauley, K.M.**, Modifying women's risk for cardiovascular disease. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 2007. 36(2): p. 116-124.
 117. **Festa, A., et al.**, Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*, 2000. 102(1): p. 42-47.
 118. **Kolotkin, R.L., et al.**, Performance of a weight-related measure of quality of life in a psychiatric sample. *Quality of Life Research*, 2006. 15(4): p. 587-596.
 119. **Miller, B.J., et al.**, Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular risk in non-affective psychoses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015. 45: p. 28-35.
 120. **Thakore, J., et al.**, Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *International journal of obesity*, 2002. 26(1): p. 137.
 121. **Esser, N., et al.**, Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014. 105(2): p. 141-150.
 122. **Barron, H., et al.**, Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. 18(3): p. 651.
 123. **Ryan, M.C., P. Collins, and J.H. Thakore**, Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2003. 160(2): p. 284-289.
 124. **Ryan, M.C. and J.H. Thakore**, Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life sciences*, 2002. 71(3): p. 239-257.
 125. **Mukherjee, S., et al.**, Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive psychiatry*, 1996. 37(1): p. 68-73.
 126. **Holt, R., R. Peveler, and C. Byrne**, Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine*, 2004. 21(6): p. 515-523.
 127. **Serretti, A., et al.**, New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Current medicinal chemistry*, 2004. 11(3): p. 343-358.
 128. **Iranpour, N., et al.**, The effects of pioglitazone adjuvant therapy on negative symptoms of patients with chronic schizophrenia: a double-blind and placebo-controlled trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2016. 31(2): p. 103-112.

129. **James, A.M., et al.,** Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2012. 23(9): p. 429-434.
130. **Russell, A., et al.,** Inflammation and metabolic changes in first episode psychosis: Preliminary results from a longitudinal study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015. 49: p. 25-29.
131. **Ahluwalia, N., et al.,** Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*, 2013. 39(2): p. 99-110.
132. **Klötting, N. and M. Blüher,** Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2014. 15(4): p. 277-287.
133. **Steiner, J., et al.,** Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken–egg dilemma. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2014. 48: p. 287-294.
134. **Balōtšev, R., et al.,** Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. *European Psychiatry*, 2017. 39: p. 1-10.
135. **Leonard, B.E., M. Schwarz, and A.M. Myint,** The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *Journal of psychopharmacology*, 2012. 26(5_suppl): p. 33-41.
136. **Gyawali, P. and R.S. Richards,** Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Redox Report*, 2015. 20(3): p. 139-144.
137. **Muriach, M., et al.,** Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014. 2014.
138. **Sabir, A., et al.,** Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North. Western Nigeria. *Nigerian journal of clinical practice*, 2016. 19(1): p. 128-132.
139. **Ng, F., et al.,** Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008. 11(6): p. 851-876.
140. **Pitocco, D., et al.,** Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *International journal of molecular sciences*, 2013. 14(11): p. 21525-21550.
141. **Marseglia, L., et al.,** Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 2014. 16(1): p. 378-400.
142. **First, M.B. and R.L. Spitzer,** Gibbon Miriam, and Williams, Janet BW Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition. (SCIDI/NP) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
143. **Özkürkçügil, A., et al.,** DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve tedavi dergisi*, 1999. 12(4): p. 233-6.

144. **Tanışal, A.P.B.M.B.S.E.K.,** *Tanışal, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukları Sayımsal El Kitabı Dördüncü baskı (DSM-IV)(Çev. Ed: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği.* 1994, Ankara.
145. **Aydemir, Ö., et al.,** Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2000. 37(1): p. 82-6.
146. **Sarandol, A., et al.,** Oxidative–antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: Effects of short term antipsychotic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007. 31(6): p. 1164-1169.
147. **Bahceci, B., et al.,** Elevated nucleosome level and oxidative stress in schizophrenia patients. *Bratislavske lekarske listy*, 2015. 116(10): p. 587-590.
148. **Vidović, B., et al.,** Associations of oxidative stress status parameters with traditional cardiovascular disease risk factors in patients with schizophrenia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2014. 74(3): p. 184-191.
149. **Akyol, Ö., et al.,** The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2002. 26(5): p. 995-1005.
150. **Grignon, S. and J.M. Chianetta,** Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007. 31(2): p. 365-369.
151. **Zhang, M., et al.,** A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Science China Life Sciences*, 2010. 53(1): p. 112-124.
152. **Kunz, M., et al.,** Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008. 32(7): p. 1677-1681.
153. **Maia-de-Oliveira, J.P., et al.,** Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2012. 34: p. 149-162.
154. **Boll, K.M., et al.,** Oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic schizophrenia. *Psychiatry research*, 2017. 253: p. 43-48.
155. **Kriisa, K., et al.,** Antipsychotic treatment reduces indices of oxidative stress in first-episode psychosis patients. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016. 2016.
156. **Kılıç, E., et al.,** Oxidative Stress in the Attack and Remission Periods of Schizophrenic Patients. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2015(4): p. 286-298.
157. **Gunes, M., et al.,** Oxidative metabolism may be associated with negative

- symptoms in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 2017. 27(1): p. 54-61.
158. **Obata, T.**, Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation. *Journal of neural transmission*, 2002. 109(9): p. 1159-1180.
 159. **Yao, J.K., et al.**, Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 1998. 32(1): p. 1-8.
 160. **Li, X.F., et al.**, Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011. 35(4): p. 1064-1067.
 161. **Yao, J.K., et al.**, Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 1998. 32(6): p. 385-391.
 162. **Vaiva, G., et al.**, Erythrocyte superoxide dismutase (eSOD) determination in positive moments of psychosis. *Therapie*, 1994. 49(4): p. 343-348.
 163. **Ben Othmen, L., et al.**, Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008. 32(1): p. 155-159.
 164. **Pazvantoglu, O., et al.**, Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2009. 63(5): p. 693-700.
 165. **Yao, J.K., R.D. Reddy, and D.P. van Kammen**, Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 1999. 45(11): p. 1512-1515.
 166. **Matsuzawa, D., et al.**, Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PloS one*, 2008. 3(4): p. e1944.
 167. **Zhang, X.Y., et al.**, Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology*, 2009. 204(1): p. 177-184.
 168. **Albayrak, Y., et al.**, Reduced total antioxidant level and increased oxidative stress in patients with deficit schizophrenia: A preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2013. 45: p. 144-149.
 169. **Morera-Fumero, A.L., et al.**, Low levels of serum total antioxidant capacity and presence at admission and absence at discharge of a day/night change as a marker of acute paranoid schizophrenia relapse. *Psychiatry research*, 2017. 249: p. 200-205.
 170. **Ranjekar, P.K., et al.**, Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, 2003. 121(2): p. 109-122.
 171. **Mahadik, S.P., D. Evans, and H. Lal**, Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2001. 25(3): p. 463-493.

172. **Halliwell, B.**, Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*, 2006. 97(6): p. 1634-1658.
173. **Saruwatari, J., et al.**, Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2013. 9: p. 1683.
174. **Yara, S., J.-C. Lavoie, and E. Levy**, Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome. *Epigenomics*, 2015. 7(2): p. 283-300.
175. **Wang, L.-J., et al.**, Increased serum levels of cysteine in patients with schizophrenia: A potential marker of cognitive function preservation. *Schizophrenia research*, 2017.
176. **Elshorbagy, A.K., et al.**, The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents. *PloS one*, 2012. 7(9): p. e44166.
177. **Carter, R.N. and N.M. Morton**, Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *The Journal of pathology*, 2016. 238(2): p. 321-332.
178. **Potvin, S., et al.**, Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological psychiatry*, 2008. 63(8): p. 801-808.
179. **Wang, Z., et al.**, Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8(43): p. 75445.
180. **Dickerson, F., et al.**, C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2007. 93(1): p. 261-265.
181. **Suvisaari, J., et al.**, Inflammation in psychotic disorders: a population-based study. *Psychiatry research*, 2011. 189(2): p. 305-311.
182. **Devanarayanan, S., et al.**, Elevated copper, hs C-reactive protein and dyslipidemia in drug free schizophrenia: Relation with psychopathology score. *Asian Journal of Psychiatry*, 2016. 24: p. 99-102.
183. **Garcia-Rizo, C., et al.**, Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry research*, 2012. 198(2): p. 212-215.
184. **Hsuchou, H., et al.**, C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation. *Cellular physiology and biochemistry*, 2012. 30(5): p. 1109-1119.
185. **Najjar, S., et al.**, Neurovascular Unit Dysfunction and Blood–Brain Barrier Hyperpermeability Contribute to Schizophrenia Neurobiology: A Theoretical Integration of Clinical and Experimental Evidence. *Frontiers in psychiatry*, 2017. 8: p. 83.
186. **Uranova, N.A., et al.**, Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry*, 2010. 11(3): p. 567-578.
187. **Hsuchou, H., A.J. Kastin, and W. Pan**, Blood-borne metabolic factors in

- obesity exacerbate injury-induced gliosis. *Journal of molecular neuroscience*, 2012. 47(2): p. 267-277.
188. **van der Mast, R.C.**, Pathophysiology of delirium. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 1998. 11(3): p. 138-145.
 189. **Orsolini, L., et al.**, Protein-C reactive as biomarker predictor of schizophrenia phases of illness? A systematic review. *Current neuropharmacology*, 2018.
 190. **Sarandol, A., et al.**, Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 2007. 21(8): p. 857-863.
 191. **Vuksan-Cusa, B., et al.**, Association between C-reactive protein and homocysteine with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Nordic journal of psychiatry*, 2013. 67(5): p. 320-325.
 192. **Lasić, D., et al.**, Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatria Danubina*, 2014. 26(3): p. 0-219.
 193. **Kristiansen, O.P. and T. Mandrup-Poulsen**, Interleukin-6 and Diabetes. The Good, the Bad, or the Indifferent?, 2005. 54(suppl 2): p. S114-S124.
 194. **Shim, W.S., et al.**, The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 2006. 73(3): p. 284-291.
 195. **Fan, X., et al.**, Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2010. 118(1): p. 211-217.
 196. **Miller, B.J., A. Mellor, and P. Buckley**, Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2013. 31: p. 82-89.
 197. **Boyer, L., et al.**, Association of metabolic syndrome and inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 2013. 210(2): p. 381-386.
 198. **De Hert, M., et al.**, Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, 2009. 8(1): p. 15-22.
 199. **Schorr, S.G., et al.**, The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *Journal of psychiatric research*, 2009. 43(13): p. 1106-1111.
 200. **McEvoy, J.P., 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(1): p. 19-32.
 201. **Srisurapanont, M., et al.**, Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC psychiatry*, 2007. 7(1): p. 14.

202. **Sugawara, N., et al.,** Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophrenia research*, 2010. 123(2): p. 244-250.
203. **Lee, N.Y., et al.,** The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011. 35(5): p. 1273-1278.
204. **Saatcioglu, O., et al.,** Relationship between metabolic syndrome and clinical features, and its personal-social performance in patients with schizophrenia. *Psychiatric quarterly*, 2016. 87(2): p. 265-280.
205. **Fernandez-Egea, E., et al.,** Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *The British journal of psychiatry*, 2009. 194(5): p. 434-438.
206. **Spelman, L., et al.,** Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine*, 2007. 24(5): p. 481-485.
207. **Mitchell, A.J., et al.,** Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 2011. 39(2): p. 306-318.
208. **Shi, L., et al.,** Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC psychiatry*, 2009. 9(1): p. 80.
209. **Schorr, S.G., et al.,** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psychotic disorders in the Netherlands. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2009. 29(4): p. 399-402.
210. **Pallava, A., et al.,** Metabolic syndrome in schizophrenia: a comparative study of antipsychotic-free/naïve and antipsychotic-treated patients from India. *Nordic journal of psychiatry*, 2012. 66(3): p. 215-221.
211. **Huang, M.C., et al.,** Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009. 120(4): p. 274-280.
212. **Yağcıoğlu, A.A., et al.,** The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2011. 261(1): p. 69-78.
213. **Sugawara, N., et al.,** Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Annals of general psychiatry*, 2011. 10(1): p. 21.
214. **Riordan, H.J., P. Antonini, and M.F. Murphy,** Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications. *American health & drug benefits*, 2011. 4(5): p. 292.
215. **Ullah, A., et al.,** Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia. 2010.
216. **Henderson, D.C., et al.,** Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid

- abnormalities: a five-year naturalistic study. *American Journal of Psychiatry*, 2000. 157(6): p. 975-981.
217. **Van Gaal, L.F.**, Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *European Neuropsychopharmacology*, 2006. 16: p. S142-S148.
218. **Kucerova, J., et al.**, The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomedical papers*, 2015. 159(2): p. 208-214.
219. **Arango, C., et al.**, A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophrenia research*, 2008. 104(1): p. 1-12.
220. **Hermes, E., et al.**, The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophrenia research*, 2011. 128(1): p. 166-170.
221. **Bechdolf, A., et al.**, Determinants of subjective quality of life in post acute patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2003. 253(5): p. 228-235.
222. **Kryfti, M., et al.**, Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels. *Tobacco induced diseases*, 2015. 13(1): p. 30.
223. **Sarısoy, G., et al.**, Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2013. 26: p. 267-275.

7. EKLER

EK-1

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)

(Şiddet: 1: Yok, 2: Çok hafif, 3: Hafif, 4: Orta, 5: Orta/ağır, 6: Ağır, 7: Çok ağır)

P1	Sanrılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P2	Düşünce dağınıklığı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P3	Varsanılar	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P4	Taşkınlık	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P5	Büyüklik duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P6	Şüphencilik / kötülük görme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
P7	Düşmanca tutum	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N1	Duygulanımda küntleşme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N2	Duygusal içe çekilme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N3	İlişki kurmada güçlük	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N4	Pasif / kayıtsız biçimde kendini toplumdandan çekme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N5	Soyut düşünme güçlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N6	Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
N7	Stereotipik düşünme	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G1	Bedensel kaygı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G2	Bunaltı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G3	Suçluluk duyguları	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G4	Gerginlik	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G5	Manyerizm ve vücut duruşu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G6	Depresyon	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G7	Motor yavaşlama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G8	İşbirliği kuramama	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G9	Olağandışı düşünce içeriği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G10	Yönelim bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G11	Dikkat azalması	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G12	Yargılama ve içgörü eksikliği	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G13	İrade bozukluğu	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G14	Dürtü kontrolsüzlüğü	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G15	Zihinsel aşırı uğraşı	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
G16	Aktif biçimde sosyal kaçınma	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)

TOPLAM PUAN

EK-2

İŞLEVSELLİĞİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ (İGD)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptom yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklentiler tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törenselle davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

EK-3

CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok

1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: her gün var

3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2) Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok

1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor

2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor

3. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3) Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok

1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor; ama zamanın yarısından azında

3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor

4) Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sınırlarını dışlayın)

0. Yok

1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez

2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular

3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder

5) Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

0. Yok

1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azını alır

2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar

3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder

6) Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

0. Yok: Depresyon yok

1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok

2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir

3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7) Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

0. Yok: Erken uyanma yok
1. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada beş kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8) Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

0. Yok
1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır
3. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.: şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

9) Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

0. Yok
1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir
2. Orta: Kişi görüşme boyunca sikkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur
3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun varolduğundan emindir.