

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TİPİK VE ATİPİK ANTİPSİKOTİK KULLANAN,
ŞİZOFRENİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA, METABOLİK SENDROM SIKLIĞI: 6
AYLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özgür KALKANCI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. FİLİZ KARADAĞ**

DENİZLİ-2010

Doç.Dr.Filiz KARADAĞ danışmanlığında Dr.Özgür KALKANCI tarafından yapılan “Tipik ve Atipik Antipsikotik Kullanan, Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluğu Olan Hastalarda, Metabolik Sendrom Sıklığı:6 Aylık İzlem Çalışması” konulu tezi jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Filiz KARADAĞ

Üye : Doç. Dr. Osman ÖZDEL

Üye : Yar. Doç. Dr. Cem ŞENGÜL

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

17/09/2010

Prof. Dr. Cüneyt Orhan KARA
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŐEKKÜR

Tezimin planlama aŐamasından sonuçlanmasına kadarki sÜreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan değerli hocam Sn. Doç Dr. Filiz Karadağ'a, tez çalıŐmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve kıymetli fikirlerinden istifade ettiğim Sn. Prof.Dr. Nalan K. Oğuzhanoğlu, Prof.Dr. Hasan Herken, Doç.Dr. Figen Çulha AteŐçi, Doç.Dr. Osman Özdel, Yrd.Doç.Dr. Cem Şengül, Yrd.Doç.Dr. Gülfizar Varma ve Öğr.Gör.Dr. Selim Tümkiye 'ya, asistanlığım süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir zaman katkılarını unutmayacağım asistan doktor arkadaşlarıma ve bölümümüz personeline, bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem, babam ve kardeŐime, sevgili eŐim Mihriban'a ve tatlı gülücükleriyle bana dünyaları veren biricik kızım Beyza Beren'e en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ŞİZOFRENİ	3
ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK	8
METABOLİK SENDROM	12
ANTİPSİKOTİKLER	19
ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER	24
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	34
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	71
ÖZET	74
YABANCI DİL ÖZETİ	76
KAYNAKLAR	78
EKLER	98

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo -1 Metabolik Sendromun klinik yansımaları	13
Tablo -2 Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri	15
Tablo -3 İkinci kuşak antipsikotikler ve metabolik bozukluklar	27
Tablo -4 Hastaların sosyodemografik özellikleri (sayı/ %)	35
Tablo -5 Hasta grubunun yaş, bedensel ölçüm ve klinik özellikleri	36
Tablo -6 ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı	37
Tablo -7 ATP III ölçütleriyle cinsiyete göre ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı	39
Tablo -8 ATP III ölçütleriyle tanıya göre ilk ölçümdeki MS sıklığı	39
Tablo -9 ATP III ölçütleriyle tanıya göre son ölçümdeki MS sıklığı	40
Tablo-10 Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı	41
Tablo-11 Kombine terapi alan hastaların monoterapi gruplarındaki hastalarla ilk ve son ölçümdeki metabolik parametrelerin karşılaştırılması	44
Tablo-12 Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı	46
Tablo-13 Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo-14 Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki Klinik Derecelendirme Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	51
Tablo-15 İlk MS(-) Son MS(+) ve ilk MS(+) Son MS(-) hasta gruplarında ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması	53

KISALTMALAR

DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Ruh Sağlığı Sınıflaması)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoproteinler
LDL	: Orta dansiteli lipoproteinler
HDL	: Yüksek dansiteli lipoproteinlerden
TG	: Trigliserit
GH	: Growth hormon
SCID-I	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders)
AP	: Antipsikotik
ATP III	: Yetişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel (III))
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BÇ	: Bel çevresi
BKI	: Beden kitle indeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabetes Mellitus
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
EPS	: Ekstra Piramidal Sendrom
FDA	: Gıda- ilaç Örgütü (Food- Drug Association)
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
KB	: Kan Basıncı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MS	: Metabolik Sendrom

- METSAR** : Metabolik Sendrom Araştırması
- NCEP ATP III** : Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli
III. (National Cholesterol Education Program Adult Treatment
Panel III)
- NHANES** : Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi (National Health
and Nutrition Examination Survey)
- TEKHARF** : Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
Taraması
- WHO** : Dünya Sağlık rgt (World Health Organisation)
- GABA** : Gama Amino Butirik Asit
- SYA** : Serbest Yağ Asitleri
- ASKH** : Aterosklerotik Kalp Hastalığı

GİRİŞ

Genel popülasyonda psikotik bozuklukların takip ve tedavisi; hastaların sosyal, işlevsel, mesleki, akademik alanlardaki işlevsellik kayıpları nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Psikotik bozuklukların tedavisinde geçmişte daha çok kullanılan tipik antipsikotiklerin yerini günümüzde atipik antipsikotikler almaya başlamıştır. Atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre hareket bozukluklarına daha az sebep olmakta ve negatif semptomları üzerinde daha etkili olmaktadır (1).

Ancak atipik antipsikotiklerin kullanımı ile hastalarda metabolik yan etkiler açığa çıkabilmektedir. Metabolik yan etkilerin başlıcaları kilo alımı, obezite, hipertansiyon, osteoartritis, diyabetes mellitus (DM) ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkiler nedeniyle ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlardır. Bu yan etkiler, metabolik sendrom başlığı altında toplanmaktadır (2-4).

Metabolik sendrom merkezi şişmanlık (santral obezite)'ta artış, lipid artış profillerinde damar sertliğine yol açan (aterosklerotik) bozulma, kan basıncında ve açlık kan şekeri yüksekliği gibi bazı metabolik parametrelerin bozulduğu bir sendromdur (5,48). 'Sendrom X', 'Dismetabolik Sendrom', 'İnsülin Direnci Sendromu' isimleri de verilen metabolik sendrom önemli morbidite ve mortalite nedenidir (7). Son yıllarda dünyada bu konuda yapılan çalışmalarda artış dikkati çekmekle birlikte Türkiye'de yapılmış çalışma sayısı sınırlı sayıdadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde MS sıklığı ATP-III'e göre % 21.8 olarak bulunmuştur (9). Türkiye'de yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı ATP III' e göre % 33,9 olarak saptanmıştır (10). Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasının sonuçlarına göre MS'un 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir (11).

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını araştıran çalışmalarda metabolik sendrom ve ilişkili metabolik bozuklukların normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmektedir. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom yaygınlığı yaklaşık %40 civarında bulunmaktadır (12-15). Bu durum

şizofreni hastalarında tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini arttırmaktadır (16). Metabolik sendromun antipsikotik kullanımı ile ilişkili olduğu, atipik antipsikotiklerle daha sık görülmekle birlikte tipik antipsikotik kullanımı sırasında da görüldüğü (17,18) ve duygudurum düzenleyicisi (DD) ilaçların da kilo alımı başta olmak üzere çeşitli metabolik yan etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (19-20).

Rutin klinik uygulamada daha ziyade şizofreni belirtilerinin tedavisine odaklanılmakta, MS ve kardiyovasküler hastalıklar gibi fiziki problemlere eğilinilmemektedir. Metabolik sendromu ve beraberinde olması muhtemel kardiyovasküler hastalıkları tanımak ve çözümlmek büyük önem taşımaktadır (21).

Bu çalışmanın amacı:

Tipik ve atipik antipsikotik kullanan şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda MS'un görülme sıklığını ve ilişkili faktörleri belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOFRENİ

Tanım :

Şizofreni; düşünce, algı, duygu, hareket ve davranış bozukluklarına yol açabilen ruhsal bir hastalıktır. Belirtiler ve yol açtığı yeti yitimi ile hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini bozmaktadır. Kişisel ve toplumsal birçok sorumluluğun aksamasına ya da yerine getirilememesine neden olarak, kişinin çalışmasını, çevresindekilerle iletişim kurmasını, bağımsız bir yaşam sürmesini güçleştirmektedir (22).

Tarihçe :

Şizofreninin kökeni Yunanca “yarma” anlamındaki skhizein ve düşünce anlamındaki “phrin” den gelir (23). Bleuler, dört temel belirtisi (otizm, ambivalans, çağrışım çözüklüğü ve anormal duygulanım) olduğunu öne sürdüğü ve “zihin bölünmesi” anlamına gelen “şizofreni” terimini ilk olarak kullanan kişidir (24). 1930’larda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar; tartışan, yorum yapan, emir veren, işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır (25).

1980’li yıllarda Andreasen psikopatoloji ve nörobiyolojinin birleştirilmesi öğelerinden yola çıkarak pozitif belirtili, negatif belirtili ve karma belirtili şizofreni modellerini geliştirmiştir. Pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve negatif pozitif ayrımının garip davranış temelinde birleştiğini ileri sürmüştür (26).

Daha sonra zihin bölünmesi veya yarılmaları tanımlaması ile günümüzde kullandığımız biçimi ile şizofreni haline dönüşmüştür (27).

Epidemiyoloji :

Şizofreni her toplum ve her coğrafi bölgede görülen bir bozukluktur. Yaşam boyu prevalansının %1 ile 1,4 arasında olduğu bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, şizofreninin bir yıllık insidansı yüz binde 7 ila 14 arasında değişmektedir. Yaşamboyu hastalanma riski her iki cinsiyet için yaklaşık %1 olarak düşünülmektedir (27-29).

Şizofreni, kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülmekle birlikte, hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde kadınlara oranla daha erkendir. Genel olarak başlangıç yaşı erkeklerde 15-25 yaşları arası iken, kadınlarda 25-35 yaşları arasındadır (30).

Etiyoloji :

Günümüzde şizofreni konusunda çalışan araştırmacılar arasında şizofreninin çok sayıda etkenin biraraya gelmesiyle oluşan bir bozukluk olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur. Bu görüşe göre, bireylerin şizofreni için genetik bir yatkınlık taşıması söz konusudur, gen ekspresyonu üzerinden etki gösterebilen farklı çevresel etkenlerin de rol oynadığı karmaşık bir süreç ile bozukluk ortaya çıkar (29,31,32).

Günümüzde şizofreniye özgü laboratuvar bulgusu olmadığı düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Farklı bulguların eşlik ettiği birden fazla şizofreni alt tipi söz konusudur. Bu nedenle, yapılan çalışmalar şizofreniyi değişik açılardan inceleyerek, daha geniş ve çok boyutlu bir model içinde açıklamayı hedeflemektedir. Üzerinde en çok durulan araştırma alanları yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme, psikofizyolojik değişiklikler, beyin biyokimyası, bağışıklık sistemi ve endokrin sistemdir (29).

Şizofreni etiyojisinde, kalıtımın, viral enfeksiyonların (28,29), sitokinlerin (interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör alfa) (33), dopamin, glutamat, serotonin, gama amino bütirik asid (GABA) gibi nörotransmitter sistemlerindeki bozukluğun rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin hipotezine göre dopaminin regülasyonunda bozukluk mevcuttur. Prefrontal kortekste dopamin seviyesinde azalma, subkortikal ve limbik bölgelerde ise artma olduğu ileri sürülmektedir. Kortikal dopamindeki

azalmanın hipofrontalite, bilişsel işlevlerde bozulma ve negatif belirtilere ilişkili olduğu, artmış subkortikal ve limbik dopaminin ise pozitif belirtilerden sorumlu olduğu belirtilmektedir (28,34). Klasik antipsikotiklere göre, D2 reseptörlerine bağlanma oranı daha düşük, serotonin reseptörlerine bağlanma oranı yüksek olan klopazin ve benzeri atipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde etkili olması şizofrenide, serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (1). Son yıllarda şizofreni bazı beyin bölgelerinde glutamaterjik nöronal iletim anormallikleri olabileceği, Nmetil-D-aspartat (NMDA) reseptör düzeyinin düşmesi ve reseptör aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan azalmış glutamaterjik aktivitenin şizofreni oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir (36). Teorik olarak, inhibitör GABA'erjik nöron kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açar. Şizofreni hastalarında prefrontal ve singulat kortekste GABA'erjik nöron yitimi, hipokampüste GABA'erjik nöronların azaldığı saptanmıştır (37).

Klinik Özellikler :

Belirti ve Bulgular :

Genellikle başlangıcı sinsi ve yavaştır. İçeride kapanma, duygulanımda anormallikler, belirgin anksiyete ve somatik belirtiler, aşırı ve tuhaf düşünce uğraşları ve davranışlar, obsesif kompulsif düşünce ve davranışlar, alışılmamış konuşma biçimi ve okul başarısında düşme gibi prodromal belirtilerle başlayabilir (38).

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler :

Pozitif belirtiler:

- Varsanılar (işitme, dokunma, koku, görme varsanıları, yorumlayıcı sesler, aralarında konuşan sesler vb.).

- Sanrılar (kötülük görme, kıskançlık, suçluluk, büyüklük, dinsel, somatik, alınma, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayımlanması, düşünce sokulması, düşünce çekilmesi, vb.).

- Pozitif yapısal düşünce bozukluğu (klang çağrışım, düşüncenin raydan çıkması, teğetsellik, enkoherans, mantıkdışlılık, çevresel konuşma, basınçlı konuşma, vb.).

- Tuhaf davranış.
- Uygunsuz duygulanım.

Negatif belirtiler:

- Duygulanımda düzleşme ya da küntlük (değişmeyen yüz ifadesi, spontan hareketlerde azalma, jest dışavurumunun yokluğu, zayıf göz ilişkisi, duygulanımda yanıtızlık, sesteki esnekliğin yokluğu, vb.).

- Aloji (konuşma yoksulluğu, blokaj, konuşma içeriğinin yoksulluğu, vb.).

- İstemsizlik -Apati (üst baş özeni ve temizlikte yetersizlik, fizik enerjinin azalması, iş ya da okulda sebatsızlık, vb.).

- Anhedoni -Asosyallik (eğlenceye yönelik ilgi ve etkinliklerde azalma, cinsel etkinlikte azalma, yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma, arkadaş ve akranlarla ilişkilerde yetersizlik, vb.).

-Dikkat bozukluğu (sosyal dikkatsizlik, testlerde dikkatsizlik, vb.)(39).

Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri :

DSM-IV'e göre şizofreni tanı ölçütleri :

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

- (1) sanrılar
- (2) varsanılar
- (3) dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık [sık sık konu dışı sapmalar gösterme] ya da enkoherans)
- (4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- (5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolasyon

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal / mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da

kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

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

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmalıdır.

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

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir (39).

Şizofreni Alt tipleri :

DSM-IV'te şizofreni 5 alt gruba ayrılır.

1. Paranoid tip

Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarla karakterlidir

2. Dezorganize tip Klinik tabloda dezorganize konuşma, dezorganize davranış ve

donuk ya da uygunsuz affekt belirgindir.

3. Katatonik tip

4. Farklılaşmamış tip

A Tanı ölçütünü karşılayan belirtilerin olduğu, ancak belirtilerin paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı ölçütlerini karşılamadığı şizofreni tipi

5. Rezidüel tip

Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmadığı, ancak negatif semptomların ya da A tanı ölçütündeki iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağan dışı algısal yaşantılar) varolduğu tip (39).

Klinik Seyir ve Prognoz :

Prodromal dönem, açık psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce bir yıl veya daha fazla sürebilir. Evden ayrılma veya bir yakının ölümü gibi sosyal etmenler belirtilerin ortaya çıkışında tetikleyici olabilir (28,29).

Hastalığın gidişi genelde alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir. İlk 5 yıl boyunca izlenen hastalık örüntüsü genellikle hastanın gidişini gösterir. Psikozun her bir relapsını hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkım izler. Her bir relapstan sonraki normal işlevselliğe dönüşteki bu yetersizlik şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasındaki asıl farklılıktır. Pozitif belirtiler zamanla hafifleme eğilimindedir, fakat sosyal yetersizliğe yol açan negatif belirtilerin şiddeti artabilir (30).

Şizofreni, genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları, majör duygudurum epizodları ve özkıyım girişimleri ile belirli kötü sonuçlanışlar görülür. Buna karşın şizofreni her zaman kötüleşme ve yıkım ile sonuçlanmaz (29,40).

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

Tanım :

Şizoaffektif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısal karmaşa içinde kaldığı bir tanı grubudur. Şizofreni veya duygudurum bozukluğunun bir tipi olduğu, ayrı ve

bağımsız üçüncü bir psikoz olabileceği, şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında bir durum olarak değerlendirilmesi gerektiği veya hepsinden ayrı olarak heterojen bir durum şeklinde algılanabileceği düşünülmüştür (40,41).

Şizoaffektif bozukluk, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nda 'Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar' başlığı altında, Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası Sınıflaması'nda ise 'Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı Bozukluklar' başlığı altında yer alan bir psikiyatrik bozukluktur (42).

Tarihçe :

Emil Kraepelin psikozu 1896 yılında ilerleyici bozulma ile giden "demans prekoks" ve "aralıklı seyreden manik-depresif bozukluk" olmak üzere ikiye ayırmıştır. Johannes Lagge, Kari Bowman ve William Dunton gibi diğer bilim adamları demans prekoksun derece derece işlevsel bozulma ile seyreden mani veya depresyon hecmelerini kapsayan aralıklı formlarını tanımlamışlardır. Şizoaffektif bozukluk, Kasanin tarafından 60 yıl önce tanımlanmıştır (43).

Epidemiyoloji :

Bugüne dek şizoaffektif bozulduğun prevalansı ve insidansının saptandığı hiçbir alan çalışması yapılmamıştır. Sınırlı bilgilere dayanarak şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha az sıklıkta görüldüğü ve yaşam boyu prevalansının %0.5-0.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (40,44).

Şizoaffektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamıştır. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, ikiyeçlü alt tipte kadın erkek oranı eşitken, depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (44,45).

Etiyoloji :

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoaffektif bozukluğa özgü

etiyojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir (46). Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Rahimiçi problemler (malnutrisyon, viral sebepler) ve doğumsal komplikasyonların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarının ailelerine göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastaların ailelerine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (42,44,45,47).

Bir hipotez, şizofreninin gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğunu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğunu iddia etmekte; daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşluklar olduğu ileri sürmektedir. Öte yandan DSM IV'e göre şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarla ilgili böyle bir çalışma yapılmamıştır. Günümüzde dopamin ve serotonin arasındaki kritik bir dengenin korunmasının şizofreni tedavisindeki öneminden bahsedilmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarında da serotonerjik ve noradrenadnerjik sistemde anormallikler olduğu kabul edilmektedir. Muhtemelen şizoaffektif bozuklukta, dopamin ve serotonin arasındaki bu dengede bozukluklar oluşmaktadır ve bu da kronik psikoza ve gelip geçici fakat çok önemli olan duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır (47).

Klinik Özellikler :

Belirti ve Bulgular :

Şizoaffektif bozukluk, klinik özellikler açısından kesitsel bakıldığında şizofreniye, uzunlamasına bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzemektedir. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizoafektif bozukluk tanısı koyarken birinci gereklilik, psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini karşılmasıdır. Bunun yanında eşzamanlı bir depresif, manik veya mikst atak bulunmalı ve duygudurum belirtileri tarif edilen atağın tanı ölçütlerini tam olarak karşılamalıdır. Depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmek için, DSM-IV-TR şizoafektif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka major depresif atağın A1 tanı ölçütünün karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır; yani hastada depresif duygudurum mutlaka bulunmalıdır, sadece anhedoni ve ilgi-istek yitiminin bulunması yeterli değildir.

Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri :

DSM-IV'e göre şizoafektif bozukluk tanı ölçütleri

A.Aralıksız süregiden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, Şizofreni için A tanı ölçütünü karşılayan belirtilerle eş zamanlı olarak ya bir Major Depresif Epizod, ya bir Manik Epizod ya da Mikst Epizod olur.

Not: Major Depresif Epizod A1 Tanı Ölçütünü içermelidir: Depresif duygudurum.

B.Hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum belirtilerinin olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrılar ya da varsanılar bulunur.

C.Bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan belirtiler, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunur.

D.Bu bozukluk bir maddenin (Örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Klinik tipleri :

Bipolar Tip: Bu bozukluk bir manik ya da bir mikst epizodu içeriyorsa (ya da bir manik, bunun yerine bir mikst epizod ve major depresif epizodlar)

Depresif Tip: Bu bozukluk sadece major depresif epizodları içeriyorsa (39).

Klinik Seyir ve Prognoz :

Mesleki işlevsellik, sosyal işlevsellik ve otonomi açısından incelendiğinde şizoafektif bozukluklu hastaların şizofreni hastalarından daha iyi, ama iki uçlu bozukluğu olan hastalardan daha kötü bir gidiş gösterdiği saptanmıştır. Hastalık öncesi uyumu kötü olan, sinsi başlangıç gösteren olgularda, ortaya çıkarıcı etkenlerin bulunmaması, negatif belirtilerin bulunması, erken başlangıç göstermiş olma, düzelme göstermeyen seyir ve şizofreni için aile öyküsünün bulunduğu durumlarda prognozun genel olarak kötü olacağı kabul edilmektedir. Uzun izlemde şizoafektif bozukluklu hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (44,47).

METABOLİK SENDROM

Tanım :

Metabolik sendrom multisistem bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Ağır psikiyatrik hastalığı olanlarda genel populasyona göre daha sık görüldüğü iddia edilen MS (6), genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan ve birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur (49). Bu sendromun başlıca elemanları; insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, Tip 2 diyabet, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve abdominal obezite (abdominal yağlanma)'dir(50).

Son yıllarda insülin rezistansı ile ilgili vasküler inflamasyon bozuklukları ve hipofibrinoliz gibi kardiyovasküler risk faktörleri de insülin rezistans sendromuna dahil edilmiştir (51). Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri MS'ü bir epidemi haline getirerek, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır. Ateroskleroz, önlenmesi ve tedavisi konusundaki umut verici gelişmelere rağmen, iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığına yol açarak, halen tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (52). Metabolik Sendrom'u oluşturan bileşenlerin aterosklerozun fizyolojik risk faktörleri ile örtüşmesi; bu sendromun önlenmesi, tanısı ve tedavisini kardiyovasküler alanda son yılların en önemli ve en güncel konularından biri haline getirmiştir.

Metabolik Sendrom'u oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (Tablo 1) (53).

Tablo -1 : Metabolik Sendromun klinik yansımaları

- Dislipidemi
 - Esansiyel Hipertansiyon
 - Hiperkoagülabilité
 - Visseral obesite
 - Hiperürisemi
 - Osteoporoz
 - Yağlı karaciğer sendromu
 - Polikistik over sendromu
 - Uyku apnesi
-

Tarihçe :

1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin, HT, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk olarak tanımlamıştır (54). 1960'larda, obezite, HT, diyabet ve hiperlipidemiye içeren daha modern bir tanımlama önerilmiştir. Gerald Reavan ve ark. 1988 yılında günümüzde 'Metabolik Sendrom' ya da 'X Sendromu' olarak adlandırılan bozukluğun özelliklerini ayrıntılı olarak tanımlamışlar, jeneralize insülin direnci bozukluğu düşünmesini ileri sürmüşlerdir.

Metabolik Sendrom, Ölümcül Dörtlü, Kardiyovasküler Dismetabolik Sendrom, Multiple Metabolik Sendrom, Hipertrigliseridemik Bel, Plurimetabolik Sendrom, Polimetabolik Sendrom olarak da isimlendirilmiştir (55).

Epidemiyoloji :

Metabolik sendrom 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir (56). 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin %40'ında görülmektedir. Siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha sık rastlanmaktadır (57).

Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda MS görülme sıklığı ATP-III tanı kriterlerine göre erişkinlerde % 21,8 olarak bildirilmiştir (9). Avrupa'da ise MS görülme sıklığı genel popülasyonda %18-20 olarak bulunmuştur (58).

Ülkemizde Onat ve ark. (11) tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması" (TEKHARF) çalışmasında MS'un, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin % 28'inde, kadınların % 45'inde, toplam nüfusun % 37'sinde bulunduğu tesbit edilmiştir.

Kozan ve ark.(10) tarafından, ATP III kriterlerinin esas alındığı "Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması" (METSAR) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS görülme sıklığı % 33.9 olarak bildirilmiştir.

2008 yılında Gemalmaz ve ark. (59) metabolik sendrom yaygınlığı ATP III ve IDF tanımlarına göre sırasıyla % 38.1 ve % 41.4 olarak saptanmış, bu çalışmada 50 yaş üzerinde metabolik sendrom yaygınlığında artış gözlenmiştir.

Etiyoloji :

Metabolik Sendrom prevalansı yaşla artar. Bu sıklık 40-50 yaşlarında kadınlarda % 18, erkeklerde % 23 civarında iken 60-70 yaş arasında her iki cinste % 40-45 civarındadır (9). Gestasyonel diyabet veya Tip II diyabet açısından aile öyküsü, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, hipertansiyon MS gelişme riskini artırır (57). Beden kitle indeksinin (BKI) % 25'ten fazla olması, abdominal obezite ve MS riskini artırır.

Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, değişmiş hipofizoadrenal işlev, stresle başa çıkma zorlukları, hiperfaji, seks hormonu ve kanın pıhtılaşma anormallikleri de MS'la ilişkili faktörlerdendir (60).

Tanı Kriterleri :

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1998 yılında, MS tanı kriterlerini gösteren bir kılavuz yayınlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2001 yılında yayınlanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı 3. Erişkin Tedavi Paneli (NCEP

ATP III) kılavuzunda, klinik uygulamada kolaylıkla kullanabilen, ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür (61)(Tablo 2). Bugün için NCEP ATP III kılavuzu, daha yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Bu kılavuza göre bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri, serum trigliserid ve HDL parametrelerinden 3'ünün sınır değerlerin üzerinde olması MS tanısı için yeterli olmaktadır.

Tablo- 2: Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri

Metabolik parametreler	ATP-III	ATP-III A	IDF
Bel çevresi (cm)	Erkek > 102 Kadın > 88	Erkek > 102 Kadın > 88	Erkek ≥ 94 Kadın ≥ 80
Kan basıncı (m/Hg)	≥130/85	≥130/85	≥130/85
HDL kolesterol (mm/dl)	Erkek < 40 Kadın < 50	Erkek < 40 Kadın < 50	Erkek < 40 Kadın < 50
Trigliserid (mg/dl)	≥150	≥150	≥150
Açlık kan şekeri (mg/dl)	≥110	≥100	≥100

ATP-III = Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli, ATP-III A=Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli IDF =Uluslar arası Diyabet Federasyonu, HDL= Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Metabolik Sendromun Fizyopatolojisi :

Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin (dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezite) hepsinin temelinde insülin direnci rol oynamaktadır.

Obezite ve MS arasındaki ortak fizyopatolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmektedir (62,63). Metabolik sendromu olan bireylerde, açlık serum kortizol düzeylerinin yükseldiğini ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (64).

İnsülin rezistansında etkili tedavi stratejileri geliştirmek için genetik ve çevresel faktörlerin çok iyi bilinmesi gerekir. İnsanda insülin sentezi beta hücresi nükleusu içindeki 11 no'lu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan insülin geni tarafından yönetilir (65). Pro 12 Ala geninin Çek yetişkinlerde insülin duyarlılığını

artırdığı saptanmıştır. İngiltere’de insülin direnci ve RAGE geni arasında ilişki saptanmıştır. İtalya’da yapılan bir çalışmada pediatrik bir obezite merkezinden gelen 130 İtalyan çocukta saptanan “adiponektin” geni ile birlikte yüksek açlık kan şekeri (AKŞ), yüksek BKİ ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyleri saptanmıştır. Adiponektin geninin İtalyan halkında obezite nedeni olan gen olabileceğini açıklamışlardır. Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Steinle ve ark. tarafından yapılan ve yeni yayınlanan bir çalışmada Amerikadaki bir topluluk olan Amishlerde ghrelin genindeki varyantların, MS ile bağlantısı açıklandı. Matür ghrelinin, yemeği uyardığı ve insülin sinyal regülasyonu ile glikoz hemostazında yer aldığı gösterildi. Bunun geni olan GHRL, Amish ailesi diyabet çalışmalarındaki deneklerin yemek davranışı, vücut yağ oranı, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile bağlantısının gösterildiği üçüncü kromozom üzerinde bir alandır. Çalışmada GHRL’deki mutasyonların MS için risk oluşturabileceği sonucuna varıldı (35).

İnsülin direnci:

MS’un temelindeki esas patolojik olaydır. İnsülin, hücrede besinlerin depolanması, kullanılması ve alımından sorumlu primer hormondur (67). İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olarak tanımlanır. İnsülinin, adale ve yağ dokusunda glukoz kullanımındaki etkisine ve karaciğerden glukoz açığa çıkışını baskılayıcı etkisine direnç söz konusudur. Pankreas bezi yeterince insülin üretebiliyor ise hiperinsülinemi ile gösterilebilen bir fenomendir. Hiperinsülinemi doğrudan arterler, endotel ve koagülasyon sistemi üzerine etki ederek aterosklerotik sürece yol açar (49).

MS’un gelişiminde visceral obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Visceral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif HDL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir (66). Serbest yağ asitleri (SYA) düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (68). Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkarlar. Visceral yağ dokusunun artışı SYA’lerinin artışına yol açar. SYA’leri protein kinaz-C sistemi üzerinden etki yaparak insülin direncine yol açarlar. Klinik

pratikte insülin direnci viseral obezite ile birlikte dir. İnsülin duyarlılığındaki değişikliklerin % 80 kadarı viseral obezite ile açıklanabilir (69).

İnsülin direnci kolesterol ester transfer protein (CETP) enzim aktivitesini, VLDL kolesterol düzeylerini, LDL düzeylerini artırır ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Framingham Kalp Çalışması düşük HDL kolesterol düzeyleri ve ASKH riski arasında bir ilişki ortaya koymuştur. Kannel ve ark. HDL kolesterolün her 10 mg/dl artışında ASKH riskinin % 50 kadar azaldığını bildirmişlerdir (70).

Günümüzde MS'da, diyabetin eşlik etmesi sonucunda koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir (71). İnsülin direnci ve SYA'lerinin artışı sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamamakta ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalmaktadır (72) . İnsülin direnci olan ve hiperinsülinemik diyabetik olmayan kişilerde 7 yıllık takip sonucunda insülin direnci olmayan ve insülin düzeyleri normal olan kişilere göre diyabet ortaya çıkma riskinin 5 kat arttığı saptanmıştır (73). Herhangi bir kan basıncında glukoz intoleransı olan kişilerde olmayanlara göre daha fazla kardiyak olay riski olduğunu gösterilmiştir (74). Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırarak ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olur. Hipertansiyonlu hastaların % 50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır (75).

İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana getirerek protrombotik bir durumda oluşturur (76).

Şizofreni ve Metabolik Sendrom:

Şizofreni yaşam süresini kısaltan bir hastalıktır (77). Şizofrenili hastaların genel popülasyona göre dolaşım, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistem hastalıklarına bağlı olarak 2 kat kadar artmış morbidite ve mortalite riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Bu hastaların yaşam süreleri genel popülasyondan %20 (kimi

araştırmacılara göre yaklaşık 6-7 yıl) daha kısadır ve bu durum sadece kaza ve intihar gibi doğal olmayan ölümlerle açıklanamamaktadır (13,77-79).

şizofrenili hastalardaki artmış mortalitenin % 60'ı fiziksel hastalıklara, %28'i intihara, %12'si de kazalara atfedilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar şizofrenili hastalardaki mortalitenin %20'sinden sorumludur ve bu hastalarda her iki cinsiyetteki ölümlerin en sık nedeni iskemik kalp hastalığı olarak bildirilmiştir (78). şizofrenili hastalarda MS'un daha sık görülmesinin sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak normal popülasyonda da etkili olan düzensiz beslenme alışkanlıkları, sigara içimi, alkol ya da madde kötüye kullanımı ve sedanter yaşam tarzı gibi faktörlerin şizofrenili bireylerde MS'un gelişimine daha fazla katkıda bulunduğu bildirilmiştir (19,78,79). Mukherjee ve ark. yaptıkları bir çalışmada ilginç bir şekilde hiç antipsikotik ilaç kullanmayan şizofrenili hastalarda, antipsikotik ilaç kullanan şizofrenili hastalara göre daha fazla diyabet görüldüğünü bildirmişlerdir (78). Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca koroner kalp hastalığı riskini 2-4 kat artırmakta ve hastaların yaşam süresini kısaltmaktadır (80).

Daha önce hiç ilaç kullanmamış şizofrenili hastalarda otonomik sinir sistemindeki denge hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminin hipereksitabilitesi tarzında değişmekte ve bu durum antipsikotik tedavi ile önemli ölçüde normalize olmaktadır. Bu bulgular şizofrenili hastalarda otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun karakteristik bir anormallik olduğunu göstermektedir. Bu durum, sempatik sinir sisteminin stimülasyonunu içeren MS'un çeşitli komponentlerinin altında yatan muhtemel bir patofizyolojik mekanizma olarak ilginçtir. şizofrenili hastalarda hem sempatik sinir sisteminin hem de adrenokortikal eksenin artmış aktivitesinin olduğuna dair kanıtlar bildirilmektedir (78).

Ayrıca şizofrenili hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin hiperkortizolemiye yol açtığı ve bunun da insülin rezistansı, glikoz intoleransı ve artmış visseral ya depolanmasına neden olabileceği bildirilmektedir (78). Uzun süreli stres ve HPA eksenin kronik aktivasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (81). Bu bulguların şizofreni ile MS ve onun risk faktörleri arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği bildirilmektedir (78).

ANTİPSİKOTİKLER

Tanım :

Antipsikotik ilaçların etkileri mezolimbokortikal ve nigrostriatal dopamin sistemindeki D2 reseptör alttipini bloke etmelerine bağlıdır (82).

Şizofreni tedavisinde kullanılan ilk antipsikotik klorpromazinin keşfinden bu yana çok sayıda antipsikotik geliştirilmiştir. Günümüzde antipsikotikler farklı etki ve yan etki profilleriyle en basit biçimiyle tipik (dopamin antagonistleri) ve atipik (serotonin-dopamin antagonistleri, benzamidler ve kısmi dopamin agonistleri) olarak gruplanabilir (83).

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinde gündeme geldiğinden beri hastaların belirtilerinde tam bir düzelme yol açmayan tipik D2 bloke edici antipsikotiklerden daha üstün ilaçlar bulunmaya çalışılmıştır. Yeni geliştirilen ilaçlar hem pozitif hem negatif belirtileri düzeltmesi ve daha az yan etkiye neden olmaktadır. Klozapinin prototip olduğu bu ilaçlara atipik antipsikotikler denmiştir (84). Bu durum hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını artırırken, diyabetes mellitus, kilo artışı, hiperlipidemi gibi metabolik yan etkileri de psikiyatri gündemine getirmişlerdir (85).

Klasik antipsikotikler; klorpromazin, tiyoridazin, trifluoperazin, flufenazin, perfenazin, züklopentiksol, flupentiksol, haloperidol, pimozid; atipik antipsikotikler ise; klozapin, amisülpirid, risperidon, ketiyapin, olanzapin, ziprasidon, sertindol, aripiprazol olarak özetlenebilir (86,87). Bazı kaynaklar aripiprazol ve amisülpiridi üçüncü nesil antipsikotikler (parsiyel dopamin agonisti) olarak adlandırmaktadır (88).

Atipik Antipsikotiklerin Etki Mekanizması :

Atipik antipsikotikler klasik antipsikotiklere göre daha az D2 reseptör antagonizması yaparken, diğer dopamin reseptörlerine, serotonin reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler. Antipsikotik etkileri dopamin sistemi ile bağlantılı olmakla birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer

nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (28,89,90,91).

Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik 5HT₂ ve D₂ reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir ve ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Günümüzde atipik antipsikotikleri "serotonin dopamin antagonistleri" olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaktadır. 5-HT çeşitli beyin bölgelerinde farklı etkiler ortaya çıkararak dopamin nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Bu etki hem EP semptomlar ve tardiv diskinezi riskini azaltma hem de negatif semptomlara etkisini açıklayabilmektedir (93-96). Eşzamanlı olarak 5-HT reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D₂ blokajı yeterli olmaktadır.

Bunun dışında bu antipsikotiklerin değişen oranlarda diğer serotonin reseptörlerine, histamin, adrenerjik, muskarinik ve NMDA reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir (97).

Metabolik yan etkileri :

Antipsikotik tedavisi sırasında kilo alımı, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperprolaktinemi gibi metabolik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Atipik antipsikotik tedavisinde kilo alımı, hiperglisemi ve hiperlipidemi; klasik antipsikotik tedavisinde ise hiperprolaktinemi daha sık gözlenir (98-100).

Antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkileri :

Kilo alımı yalnız atipik antipsikotiklerle değil, klasik antipsikotik tedavisi sırasında da görülür. Ancak atipik antipsikotiklerle kilo alımı daha sıktır ve tüm ilaçlar aynı düzeyde kilo artışına yol açmazlar (100-101). Antipsikotikler çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo alımı, leptin ve ghrelin gibi maddelerin ve serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir (60,102-104).

Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur, vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır. En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (60,101). Serotonerjik sistem yeme davranışı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Özellikle 5-HT_{2c} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hayvan deneylerinde, 5-HT_{2c} uyarılmasıyla sıçanlarda beslenmenin azaldığı ve antagonist maddelerle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT_{2c} polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (104-106).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H₁ reseptörü üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır. En güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapinin, klasik antipsikotiklerden tiyoridazin ve klorpromazinin en fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi H₁ reseptör afinitesi ile kilo alımı ilişkisini desteklemektedir (100,101,104-108).

Antipsikotik ilaçların kilo alımı üzerine etkileri; klozapin ve olanzapin de çok yüksek, ketiyapin, zotepin, klorpromazin ve tiyoridazin de yüksek, risperidon ve sertindol de ılımlı, ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin ve pimozid de düşüktür (109,110)

Antipsikotiklerin glukoz metabolizması üzerine etkileri :

Antipsikotiklerle tedavi sırasında gelişen kan glukoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürülmektedir. Bunlar arasında dopamin reseptör antagonizması, beden ağırlığı artışı, pankreas ve insülin üzerine etkileri, leptin üzerine etkileri ve sedasyona bağlı düşük fiziksel aktivite yer almaktadır (60,98,101,104,107).

Klasik antipsikotikler dopamin D₂ antagonizması yoluyla glukoz toleransında bozulmaya yol açabilir. Kan glukozunun merkezi düzenlenmesinin hipotalamus tarafından kontrol edildiği ve bromokriptin gibi dopamin

agonistlerinin kan glukoz seviyesini azalttığı varsayılmıştır. Klasik antipsikotikler hipotalamusta D2 antagonizmasıyla serum prolaktini artışıyla ilişkilidirler, bu da düzensiz kan glukoz düzeylerine sebep olabilir. Ancak risperidon hiperprolaktinemiye en fazla sebep olan atipik antipsikotik olmasına rağmen, hakkında glukoz metabolizmasını bozmasıyla ilişkili az sayıda makale yayınlanmıştır. Bu durum da bu varsayımın net olmadığını göstermektedir (104).

Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine sebep olurlar. Kilo alımı yağ dokusunda genel bir artışa sebep olarak insülin duyarlılığının azalması, glukoz intoleransı ve eğer yeterince şiddetliyse diyabete yol açabilir (60,101,104,105). Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glukoz düzenlenmesinde değişiklikler görülebilmektedir. Öne sürülen mekanizmalardan biri antipsikotiklerin insülin ve pankreas üzerine etkileriyle ilişkilidir. Diğer bir olasılık dokulara glukoz taşınmasının bozulmasıdır. Araştırmacılar, hayvan çalışmalarında antipsikotiklerin hedef dokulara glukoz taşınmasını azalttığını ve bu durumun hiperglisemi ile sonuçlandığını belirtmektedirler (99,104,107,111).

Başka bir olasılık pankreas β hücre işlevinin düzensizliğidir. Atipik antipsikotikler β hücrelerindeki serotonin 5HT1a, 5HT2a ve 5-HT2c reseptörlerine daha yüksek afinite gösterirler ve bu daha sonra β hücrelerinin kan glukoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir (100,101,105,108). Öne sürülen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile ilişkilidir. Bu ilaçlar α_1 , α_2 ve β adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etkinin pankreas β hücreleri üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (60,104).

Leptinin, insülin salınımı üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkileri olan pankreatik β hücrelerinin işlevlerini etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda, insülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı, leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (60,100,112). Leptin düzeyini etkileyen antipsikotikler bu yolla glukoz metabolizmasını bozabilirler.

İkinci kuşak antipsikotiklerin DM ve metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile bu riskin en fazla; ketiyapin ve risperidon ile DM ve metabolik sendrom riskinin daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile her iki riskin minimal olduğu belirtilmiştir (113).

Diyabet riskini arttıran diğer bir etken fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klorpromazin, klozapin, olanzapin gibi ilaçları kullananlarda fiziksel aktivitenin azaldığı bilinmekte ve bunun ilaçların sedasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (60,101,112).

Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri :

Antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri de hiperlipidemidir. Bu yan etki atipik antipsikotik kullanımında daha sık gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda trigliserid ve kolesterol düzeylerindeki artış ile kilo artışı, kan glukoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hiperlipideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiperlipidemi koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına yol açar (15,100,101,107,111).

Klasik ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştıran Meyer ve ark.(114), ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi ikinci kuşak antipsikotikler ve yüksek potensli klasik antipsikotiklerle hiperlipidemi riskinin düşük; ikinci kuşak antipsikotiklerden ketiyapin, olanzapin, klozapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler olan klorpromazin, tiyoridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur. İkinci kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanabilir (56).

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER

Klozapin:

Atipik antipsikotikler arasında ilk denenen ve etkinliği görülen ilaç klozapindir (115). Klozapinin iştah artışı ve kilo alma konusunda rol oynayan D1, H1 ve 5-HT2c reseptörlerine afinitesi yüksektir. Geniş çaplı natüralistik çalışmalarda, klozapinle yüksek oranda kilo alımı bildirilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda kilo alımının, haloperidolden ve klorpromazinden belirgin olarak yüksek olduğu (ortalama 2.3-16.2 kg) bildirilmektedir. Kilo alımı diğer atipiklerden de daha fazladır. Bazı çalışmalarda kilo alımının olanzapinde daha fazla olduğu bildirilse de, klozapinde daha fazla olduğunda birleşilmektedir.

Kilo alımı iştah artışı ve aşırı yeme yanında, plazma leptin düzeylerinde artma, tedavi süresi, H1 reseptör afinitesi ile de bağlantılı bulunmaktadır. Klozapin leptin düzeyini belirgin olarak yükseltmektedir (116).

Klozapinin glukoz toleransı ile bağlantısı değerlendirilmiştir. Klozapinin oral glukoz tolerans testi sırasında ortalama glukoz düzeylerini ve c-peptid düzeylerini belirgin olarak arttırdığı kanıtlanmıştır. İnsülin direnci ve açlık kan şekeri de artmaktadır. Natüralistik çalışmalarda 5 yıllık izlemede farklı tanılarla klozapin alan olgularda diyabet gelişme oranı %37 kadar verilmektedir (117,118).

Olanzapin:

Kilo alımını arttırdığı kontrollü çalışmalarda kanıtlanan ilacın D1, 5-HT2c ve H1 afinitesi yüksektir. Olanzapinle % 7 ve daha fazla oranda kilo alanların oranı % 40.5-94 olarak verilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda kilo alımı risperidon ve haloperidolden belirgin olarak yüksektir. Kilo alımının dozla bağlantılı olması güçlü bir olasılıktır (116,119).

Olanzapin de insülin düzeyini arttırmaktadır. Hiperinsülinemi olasılığı %71, hiperglisemi olasılığı ise %21 olarak verilmektedir. Olanzapinin glukoz toleransını bozduğu, insülin direncini arttırdığı, diyabete ve bazen ketoasidoza yol açtığı konusunda görüş birliği vardır. Klozapin ve olanzapinde diyabet olgularının önemli bir

bölümü tedavinin ilk 6 ayında ortaya çıkmıştır. Olanzapin ile trigliserid düzeyleri de belirgin olarak artmaktadır (120).

Ketiypin:

D1, D2, 5-HT2a, 5-HT1a ve H1 reseptörlerine bağlanır. Başlangıç kilosuna göre % 7 ve daha fazla kilo alanların oranı, farklı araştırmalarda 6-8 hafta süre ile ilacı kullananlarda % 11-25 kadar verilmektedir. Bu etki haloperidolden fazladır. Kilo alımının dozla ilişkisi belirlenmemiştir. Bu etki çocuklar için de geçerlidir (121). Ketiypinin glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir (122).

Risperidon:

Risperidonun 5HT2a afinitesi yüksektir. Bunun yanında D2, D4, 5HT1d, 5HT2c afiniteleri de yüksek, muskarinik reseptör afinitesi düşüktür. H1 ve reseptörlerine de bağlanır. Risperidonda kilo alımının dozla doğrudan bağlantılı olduğu, tipik antipsikotiklere göre belirgin olarak yüksek derecede kilo alımı yaptığı, klozapin ve olanzapine göre riskin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Kilo alımı oranı çalışmalarda % 11'e - % 39 olarak verilmektedir (116).

Sertindol:

Sertindol 5-HT2, D2, D4, α 1 reseptörlerine bağlanır, çok düşük EPS ve antikolinergik etkileri vardır. Hayvanlarda D aktivitesi ile düzenlenen motor işlevlerde zayıf etkilidir. Kilo alımı haloperidol ve plasebodan belirgin olarak yüksektir (121,123).

Ziprasidon:

En güçlü etkisi serotonin 5HT2a reseptör antagonizmasıdır, bunun yanında düşük dopamin D2 antagonizması, güçlü serotonin 5HT1a reseptör agonizması yapar.

Başlangıçta kilo alımına yol açmadığı ileri sürülmüştür; ancak sonraki gözlemler bu bulguyu doğrulamamıştır. Kilo alım oranı % 12,4 kadar verilmektedir.

Ziprasidonla kilo kaybı da olabilmektedir. Kilo veren ve alan hastaların oranı eşit bulunmaktadır. Diğer atipik antipsikotiklere göre kilo alımı olasılığı daha azdır. Bunun nedeni olasılıkla güçlü 5HT1a agonist özellik yanında, 5HT1d ve 2c antagonist etkisi ve H1 antagonist özelliğinin düşük olmasıdır. Ziprasidon açlık insülin düzeyini arttırmamakta, ve insülin direncine neden olmamaktadır (120).

Amisülpirid :

Düşük dozlarda dopaminerjik iletimi artırıp şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkili; yüksek dozların pozitif belirtiler üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Antikolinergik etkinliği yoktur, limbik sistem seçiciliği sebebiyle EPS yan etki riski düşüktür. Prolaktin düzeyini artırır (123).

Kilo alımı plasebodan ve haloperidolden fazla, flupentiksolden azdır. Bu gözlem amisulpiridin düşük dozları için de geçerlidir. Kilo alımı bu ilaçta dozla negatif korelasyon gösterir. Düşük dozlarda kilo alımı daha fazla olabilir. Bu ilaçla kilo alımı risperidondan belirgin olarak azdır. Amisulpiridin D2 ve D3 dışında diğer reseptörlere bağlanmadığı, limbik alanlardaki DA reseptörlerine daha çok bağlandığı, serotonerjik ve histaminerjik reseptörlere belirgin afinitesi olmadığı bilinmektedir. Kilo alımına diğerlerine göre daha az neden olmasının nedeni olasılıkla bu reseptör afinite profilidir (120).

Aripiprazol:

Bir kinolon türevidir. Dopamin sistemi dengeleyicisi olarak bilinmektedir. Dopaminerjik reseptörler üzerinde parsiyel agonist etkisi olan ilk atipik antipsikotiktir.

Kilo alımı üzerindeki etkileri minimaldir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, kilo alımı üzerindeki etkisi, haloperidol ve olanzapinden azdır. Ancak bu konudaki bilgiler yetersizdir (120).

İkinci kuşak antipsikotiklerin metabolik etkileri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo- 3: İkinci kuşak antipsikotikler ve metabolik bozukluklar (124).

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

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

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın tipi:

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalarda, metabolik sendrom sıklığını ve metabolik sendrom ile ilişkili klinik ve demografik özelliklerini incelemeyi amaçlayan naturalistik bir izlem çalışmasıdır.

Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri :

Denizli, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Ege Bölgesinin İzmir'den sonra en gelişmiş 2. ili olup, 2009 yılı nüfus sayımı sonuçlarına göre Türkiye'nin en büyük ve en kalabalık on beş kentinden biridir. Toplam 926.362 kişilik nüfusun 488.768'i il merkezinde yaşamaktadır. Çalışma süresince Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran, ayaktan ve yatarak tedavi gören, en az 3 aydır antipsikotik ilaç kullanan DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 245 hasta araştırmaya alındı. 6 ay sonraki izlemde bu hastaların 200 tanesine ulaşıldı.

Hasta Grupları :

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri:

- 1- DSM-IV tanı ölçütlerine göre aşağıdaki 2 tanıdan birini almış olmak
 - a- Şizofreni
 - b- Şizoaffektif bozukluk
- 2- En az 3 aydır antipsikotik ilaç kullanıyor olmak
- 3- 18 -65 yaş arasında olmak

Hastalar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2-Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde psikopatoloji olması

3- Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı

4- Alkol ve madde kullanımını ve bağımlılığın varlığı

Çalışmada Kullanılan Araçlar :

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu :

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim yılı, meslek, ailede psikiyatrik hastalık gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık tanısı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalığın gidişi gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I) :

SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan Spitzer ve ark. tarafından tanımlanan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (125). SCID-I, Çorapçıoğlu ve ark. (126) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (127).

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği(Calgary Depression Scale for schizoprenics) :

Addington ve ark. tarafından geliştirilen bir ölçektir (128,129). Ölçeğin Türkçe'de güvenilirlik ve geçerlik çalışması ise Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (130,131). Ölçek görüşmeci tarafından değerlendirilen, dörtlü Likert tipinde değerlendirilen 9 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-3 puan arasında puan alır ve toplam puan 0-27 arasında değişir. Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, degersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içermektedir. Ölçekteki maddelerin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinden ya da ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmediği belirtilmektedir (131).

Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS, SANS) :

Andreasen ve ark tarafından şizofrenide pozitif ve negatif belirtilerin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmecinin uyguladığı bir ölçektir (132,133). Türkçe'de güvenilirlik ve geçerlik çalışması ise Erkoç ve ark. tarafından yapılmıştır (134,135). Ölçeğin doldurulması hastayla yapılan görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere ve hastanın çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi gibi) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Pozitif belirtileri değerlendiren kısmı toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Alt ölçekleri varsanılar, sanrılar, dezorganize davranış, pozitif formel düşünce bozukluğu ve uygunsuz duygulanımı kapsamaktadır. Negatif belirtilerin değerlendirilmesi için duygulanımda küntleşme, aloji, avolisyon/apati, anhedoni/asosyallik ve dikkat kusurunu içeren 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir. Alt ölçek puanlarının toplanması ile toplam puan elde edilir.

Klinik Global İzlenim (Clinical Global Impressions-CGI) :

KGİ herhangi bir hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği bir ölçektir. Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta (136).

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire) (IPAQ) :

18-65 yaş aralığında kullanılan bir fiziksel aktivite değerlendirme anketidir. Anketin sekiz versiyonu vardır. Dört kısa, dört uzun form olarak geliştirilmiştir. Çalışmamızda kısa form kullanılmıştır (137,138).

Kısa form (7 soru); yürüme, orta-şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Oturmada harcanan zaman ayrı bir soru olarak değerlendirilir. Kısa formun toplam skorunun hesaplanması yürüme, orta ve şiddetli

aktivitenin süre ve frekans toplamını içermektedir. Aktiviteler için gerekli olan enerji MET-dakika skoru ile hesaplanır.

Bu aktiviteler için standart MET değerleri oluşturulmuştur.

Bunlar;

Düşük FA (Yürüme) = 3.3 MET

Orta FA = 4.0 MET

Şiddetli FA = 8.0 MET

Bu değerler kullanılarak günlük veya haftalık fiziksel aktivite seviyesi hesaplanır.

Düşük (Yürüme) MET-dak/hft = 3.3 × yürüme dakikası × yürüme gün sayısı

Orta MET- dak/hft = 4.0 × orta şiddetli aktivite dakikası × orta şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Şiddetli MET- dak/hft = 8.0 × ağır şiddetli aktivite dakikası × ağır şiddetli aktivite yapılan gün sayısı

Toplam FA, MET- dak/hft = toplam yürüme + orta + ağır MET dak/hft skoru olarak belirlenir.

Örneğin 3 gün 30 dakika yürüyen bir kişinin yürüme MET-dk/hafta skoru → $3.3 \times 3 \times 30 = 297$ MET-dk/hafta olarak hesaplanmaktadır.

Bu sürekli skorlamanın yanı sıra elde edilen sayısal verilere göre 3 aktivite seviyesi belirlenir. İnaktif, minimal aktif, çok aktif

IPAQ oturma skoru ise ek bir belirleyicidir. Fiziksel aktivite skorlamasında yer almaz (138,139).

Uygulama :

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 21.10.2008 tarihinde 4837 sayı numarası ile araştırma için onay alınmıştır. Etik Kurul onay yazısı ekte sunulmuştur (EK 1) 2008TPF029 proje numarasıyla Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alınmıştır.

Çalışmaya alma ölçütlerine uygun olan hastalar ve yakınları ayrıntılı olarak bilgilendirildikten sonra, gönüllü olanların sözlü ve yazılı izinleri alınarak incelemeye dahil edilmiştir.

Çalışmamıza Nisan 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğine ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış ve en az 3 aydır düzenli antipsikotik tedavisi görmekte olan, 18-65 yaş arası toplam 245 hasta alındı. Hastalar 6 ay sonra tekrar değerlendirildi. Çeşitli nedenlerden ötürü 45 hasta 2. değerlendirmeye alınamadı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısız değerlendirme yapıldı. Bir psikiyatri uzmanı tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanıları pekiştirildi. Hastalara SANS, SAPS, IPAQ, CGI ve CDSS ölçekleri uygulandı.

Çalışmaya alınanlarda; şişmanlık (obezite) ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen BKİ kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda BKİ> 30 kg/m² olanlar (obez) BKİ=25-29,9 kg/m² olanlar (kilolu), BKİ=18,5-24,9kg/m² olanlar (normal), BKİ< 18,5 (zayıf) kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin boyları metre olarak, vücut ağırlığı ise kg olarak ölçülmüştür.

Hastalardan en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde temel biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL kolesterol, insülin için serum örnekleri alındı. Mevcut parametrelere PAÜ. Tıp. Fak. Uygulama ve Arş. Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle bakıldı.

İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı.. Açlık glikozu mg/dl'den 18'e bölünerek mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22,5'e bölünmesi ile insülin direnci belirlendi. İnsülin direnci, HOMA indeksinin >2,7 olması olarak kabul edilecektir (245). $HOMA-IR = [Açlık\ glikozu\ (mmol/L) \times Açlık\ insülini\ (mU/ml)] / 22,5$

Hastaların bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçümü, nefes

verme sonunda yapıldı. Hastaların kan basıncı ölçümleri, civalı sfingomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden en az 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü. Tüm hastaların boy ve vücut ağırlığı değerleri ölçülerek BKİ'leri, hesaplanmıştır. Çalışmamızda Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) tarafından belirlenen ölçütlere göre en az üç kriterin varlığı metabolik sendrom olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme :

Gruplarda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gösterildi. İstatistiksel analiz Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü tarafından yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar bir istatistik programı olan "SPSS for Windows 15.0" programı kullanılarak düzenlendi. Verilerin istatistiksel analizi için Ki-kare testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Paired T Testi testi kullanıldı. $p < 0.05$ ise sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların sosyodemografik özellikleri :

Çalışmaya 144'ü erkek ve 101'i kadın olmak üzere toplam 245 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-65 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması (38.25±11.9 yıl) idi. Hastaların cinsiyet dağılımı, medeni durumları, eğitim durumları, meslek dağılımı, tanıları, hastalığın gidişi, ailedeki hastalık varlığı, sigara kullanan hasta sayısı ve hastaların alındığı sağlık kurumunu ve sayıları belirten sosyodemografik veriler Tablo 4'de özetlenmiştir. Hastaların %58,8'i erkek, %50,2'si bekar, %40,4'si ilköğretim mezunu idi. Çoklu epizod geçirmiş olan hastaların oranı % 64,1 olarak bulundu. Kadın- erkek olarak karşılaştırıldığında, medeni durum (p=0,003), eğitim durumu (p=0,02), sigara kullanma (p=0,000) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi.

Kadın hastaların %18,8 i dul iken, erkek hastaların % 6,9'u duldu. Kadın hastaların dul olma oranı erkeklere göre anlamlı derecede fazlaydı.

Kadın hastaların %12,9'u eğitim görmemiş iken, erkek hastaların %1,4'ü eğitimsizdi. Kadın hastaların eğitim görmemiş olma oranı erkeklere göre anlamlı derecede fazlaydı.

Erkek hastaların %70,8'i sigara kullanırken, kadın hastaların %28,7'si sigara kullanıyordu. Erkek hastaların sigara kullanma oranı kadın hastalara göre anlamlı derecede fazlaydı.

245 kişilik hasta grubunun yaş, vücut ağırlığı, BKİ ortalamaları, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ortalamaları, hastalara uygulanan klinik ölçek puan (SANS, SAPS, CDSS, CGI) ortalamaları Tablo 5'de özetlenmiştir. Hastaların vücut ağırlığı ortalaması (78,78±16,86 kg), BKİ ortalaması (27,73±5,47), hastalık başlangıç yaşı ortalaması (25,63±8,33 yıl), hastalık süresi ortalaması (12,40±9,32), hastaneye yatış ortalaması (2,59±3,27) olarak tespit edildi. Hastalar kadın- erkek olarak karşılaştırıldığında erkeklerde hastaneye yatış sayısı (p=0,02) ve eğitim süresi (p=0,01) kadınlara göre daha fazla bulundu.

Tablo- 4: Hastaların sosyodemografik özellikleri (sayı/ %)

Hasta (n=245)		
	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	144	58,8
Kadın	101	41,2
Meslek		
İşsiz	59	24,1
Öğrenci	10	4,1
Ev Hanımı	81	33,1
Memur	10	4,1
Serbest Meslek	29	11,8
İşçi	31	12,7
Emekli	25	10,2
Hastalık Tanısı		
Şizofreni	184	75,1
Şizoafektif Bozukluk	61	24,9
Medeni Durum		
Evli	93	38
Bekar	123	50,2
Dul	29	11,8
Hastalığın Gidişi		
Tek Epizod	14	5,7
Çoklu Epizod	157	64,1
Sürekli	74	30,2
Ailesel Hastalık		
Yok	161	65,7
Psikotik Bozukluk	56	22,9
Depresyon	22	9,0
Anksiyete Bozukluğu	2	0,8
Bipolar Bozukluk	4	1,6
Eğitim durumu		
Eğitimsiz	15	6,1
İlkokul	99	40,4
Ortaokul	32	13,1
Lise	63	25,7
Yüksekokul	17	6,9
Üniversite	19	7,8
Sigara		
Erkek	102	77,9
Kadın	29	22,1
Toplam	131	53,5
Hastaların alındığı yer		
PAÜ	184	75,1
DH	61	24,9

Tablo -5: Hasta grubunun yaş, bedensel ölçüm ve klinik özellikleri
(ortalama, ss, t, p)

Hasta (n=245)				
Değişken	Ortalama	Standart sapma	t	P
Yaş				
Erkek	37,33	10,6		
Kadın	39,56	13,65	1,44	0,15
Toplam	38,25	11,98		
Vücut ağırlığı (kg)				
Erkek	83,15	16,43		
Kadın	72,56	15,53	-5,08	0,00
Toplam	78,78	16,86		
BKİ				
Erkek	27,61	5,13		
Kadın	27,91	5,94	0,42	0,68
Toplam	27,73	5,47		
Hastalık başlangıç yaşı				
Erkek	25,33	7,67		
Kadın	26,05	9,21	0,65	0,52
Toplam	25,63	8,33		
Hastalık süresi(yıl)				
Erkek	11,86	8,43		
Kadın	13,18	10,46	1,06	0,29
Toplam	12,4	9,32		
Hastaneye yatış sayısı				
Erkek	2,95	3,77		
Kadın	2,06	2,95	-2,28	0,02**
Toplam	2,59	3,27		
Eğitim Süresi (yıl)				
Erkek	8,68	3,71		
Kadın	7,33	4,27	-2,63	0,01**
Toplam	8,13	4,00		
SANS				
Erkek	45,16	27,92		
Kadın	44,04	29,12	-0,30	0,76
Toplam				
SAPS				
Erkek	22,44	15,72		
Kadın	21,32	18,65	-0,51	0,61
Toplam				
CDSS				
Erkek	1,86	3,27		
Kadın	1,57	2,88	-0,71	0,48
Toplam				
CGI				
Erkek				
A1(şiddet)	3,89	0,98	-1,82	0,69
B1(düzelme)	2,59	0,63	-1,02	0,31
Kadın				
A1(şiddet)	3,64	1,11	1,82	0,69
B1(düzelme)	2,50	0,66	-1,02	0,31

**:(df=243),student t test

ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı :

Bu çalışmada NCEP ATPIII kriterleri esas alınmak üzere ilk ölçümde toplam 109 hastada (% 44,5) metabolik sendrom saptandı. 136 (% 55,5) hastada ise metabolik sendrom gelişmediği tespit edildi.

6 ay sonraki ölçümde 245 hastadan 200 hastaya ulaşılabilirdi. 45 hastaya farklı sebeplerle (ölüm, göç, çalışmaya devam etmeyi istememe v.b.) ulaşılamadı. İkinci ölçümün yapılabildiği 200 hastanın 90'ında (% 45) metabolik sendrom saptandı.110 (%55) hastada ise metabolik sendrom tespit edilmedi. Çalışmanın başlangıcında metabolik sendrom saptanan hastaların 69'u (%76,7) çalışma sonunda da metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılıyordu. Bu hastaların 21'nin (%23,3) çalışma sonunda metabolik sendrom tanı kriterlerini de karşılamadığı saptandı. Çalışmanın başlangıcında metabolik sendrom saptanmayan 21 hastanın (%19,1), çalışma sonunda metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşıladığı (%23,3) gözlemlendi. Tablo 6'da ATP III ölçütleriyle ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı gösterilmiştir.

Tablo-6: ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı

Metabolik sendrom (Başlangıç)	Hasta (n)	Sıklık(%)
Var	109	44,5
Yok	136	55,5
Toplam	245	100,0
Metabolik sendrom (6 aylık izlem)		
Var	90	45,0
Yok	110	55,0
Toplam	200	100,0

ATP III ölçütleri ile MS ile ilişkili sosyodemografik ve klinik değişkenler :

Yaş: İlk ölçümde metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastaların, karşılamayan hastalara göre anlamlı derecede yaş ortalamaları daha yüksekti.(sırasıyla $41,60 \pm 11,70$; $35,58 \pm 11,56$, $t=4,030$, $p=0,000$)

Hastalık Yılı: İlk ölçümde metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastaların, karşılamayan hastalara göre anlamlı derecede hastalık yılları daha yüksekti.(sırasıyla $14,60 \pm 9,82$; $10,65 \pm 8,55$, $t=3,556$, $p=0,001$)

Hastalık başlangıç Yaşı: İlk ölçümde metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastaların, karşılamayan hastalara göre anlamlı derecede hastalık başlangıç yaşı daha yüksekti.(sırasıyla $26,91 \pm 8,09$; $24,61 \pm 8,41$, $t=2,161$, $p=0,032$).

Eğitim Yılı: Son ölçümde yaş ve metabolik sendrom ilişkisi anlamlıyı kaybederken, metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların eğitim düzeyi anlamlı düzeyde farklı bulundu (sırasıyla $7,58 \pm 4,26$; $9,04 \pm 3,73$, $t=-2,598$, $p=0,010$).

Beden Kitle İndeksi: Beden kitle indeksi açısından obezite sınırı olarak kabul edilen 30'un üzerinde hasta oranı %32,7 (80 hasta) olarak bulundu. Beden kitle indeksi 30'un üzerindeki grupta ilk ölçümdeki MS sıklığı BKİ 30'un altında olan gruba göre anlamlı ölçüde daha fazlaydı. (sırasıyla % 75,0; % 29,7, $kikare = 44,775$, $p = .000$). Benzer şekilde ilk ölçümde, BKİ 30'un üzerinde olan hastalarda, çalışma sonunda metabolik sendrom sıklığı daha fazlaydı (sırasıyla % 79,7, % 28,7, $kikare = 45,755$, $p = .000$).

Cinsiyet: Tablo 7'de ATP III ölçütleriyle cinsiyete göre ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı gösterilmiştir.

İlk ölçüme göre tüm hasta grubunda, MS saptanan hastaların % 37,6'sı kadın, % 62'4 ü erkek olarak tespit edildi. Yine ilk ölçüme göre kadınların %40,6'sında, erkeklerin %47,2'sinde metabolik sendrom tespit edildi. Tüm hastalarda ilk ölçümdeki MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir.($p=0,304$)

Son ölçüme göre tüm hasta grubunda, MS saptanan hastaların % 37,8'i kadın, % 62,2' si erkekti. Yine son ölçüme göre kadınların %43'ü, erkeklerin %46,3 'ünde metabolik sendrom tespit edildi. Son ölçümdeki MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir (p= 0,652).

Tablo -7: ATP III ölçütleriyle cinsiyete göre ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı

	Kadın	%	Erkek	%	Toplam	%	Ki kare	p
MS(İlk ölçüm)								
MS var	41	37,6	68	62,4	109	44,5		
MS yok	60	44,1	76	55,9	136	55,5	1,056	0.304
Toplam	101	41,2	144	58,8	245	100		
MS(Son Ölçüm)								
MS var	34	37,8	56	62,2	90	45		
MS yok	45	40,9	65	59,1	110	55	0,203	0.652
Toplam	79	39,5	121	60,5	200	100		

Tanı: İlk ölçüme göre şizofreni tanısı alan hastaların % 46,2'sinde, şizoaffektif tanısı alan hastaların % 39,3'ünde; son ölçüme göre şizofreni tanısı alan hastaların % 43,0'ünde, şizoaffektif tanısı alan hastaların % 51,0'inde metabolik sendrom saptandı. Tablo 8 ve 9'da ATP III ölçütleriyle tanıya göre ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı gösterilmiştir. İlk ve son ölçümde metabolik sendrom sıklığı açısından tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo -8: ATP III ölçütleriyle tanıya göre ilk ölçümdeki MS sıklığı

Hasta grubu	İlk ölçüm MS var	%	İlk ölçüm MS yok	%	Toplam	%
Şizofreni	85	46,2	99	53,8	184	100
Şizoaffektif Bozukluk	24	39,3	37	60,7	61	100
Toplam	109	44,5	136	55,5	245	100

Tablo -9: ATP III ölçütleriyle tanıya göre son ölçümdeki MS sıklığı

Hasta grubu	Son ölçüm MS var	%	Son ölçüm MS yok	%	Toplam	%
Şizofreni	65	43,0	86	57,0	151	100
Şizoaffektif Bozukluk	25	51,0	24	49,0	49	100
Toplam	90	45,0	110	55,0	200	100

Monoterapiler :

Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı :

Tablo 10’da ATP III ölçütlerine göre farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki MS sıklığı gösterilmiştir. ATP III ölçütlerine göre ilk ölçümdeki MS sıklığı en yüksek olan grup, amisülpirid kullanan hastalar oldu. (% 71,4), Bunu aripiprazol (%55,6) ve paliperidon (% 54,5) kullanan hastalar takip etti. En düşük oran ketiyapin (%12.5) ve tipik (% 25) ve sertindol kullanan hastalarda (%0) bulundu. Gruplar arasında metabolik sendrom oranı farklı bulunmadı ($p = 0,374$).

6 ay sonraki izlem değerlendirmesinde ulaşılabilen hastaların farmakoterapi dağılımları ise şöyle bulundu: Kombine tedavi alan hasta sayısı 107(%53,5), olanzapin 14(%7), risperidon 29(%14,5), paliperidon 10(%5), tipik antipsikotik 11(%5,5), aripiprazol ve ziprasidon 7(%3,5), amisülpirid ve ketiyapin 6(%3), sertindol 1(%0,5)

ATP III ölçütlerine göre son ölçümdeki MS sıklığı en yüksek olan grup yine amisülpirid kullanan hastalar (%66,7) olarak bulundu. Bunu olanzapin (%64,3) ve paliperidon (%50,0) kullanan hastalar takip etti. En düşük oran aripiprazol (% 28,6) ve tipik (% 27.3) kullanan hastalarda bulundu. Gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı farklı bulunmadı ($p= 0,572$).

İlk ve son ölçümler arasında en fazla artış olanzapin (%52,4’den %64,3’e) ve ketiyapin (%12,5’dan %33,3’e) de saptandı. En fazla azalma ise aripiprazol

(%55,6'dan %28,6'ya), risperidon (% 48,6'dan % 41,4'e) ve ziprasidon (%50,0'dan %42,9'a) kullanan hastalarda da tespit edildi.

Monoterapi kullanan hastalarda 6 aylık izlem boyunca en belirgin vücut ağırlığı değişikliği ziprasidon, amisülprid ve ketiyapin kullanan hastalarda izlendi. Ziprasidon kullanan hastalarda ilk ölçümdeki vücut ağırlığı ($79,18 \pm 21,82$), son ölçümde ($71,85 \pm 9,719$), amisülprid kullananlarda sırasıyla ($86,02 \pm 10,73$, $83,00 \pm 6,19$) olarak bulundu. En fazla kilo artışı ketiyapin kullanan hastalar gösterdiler (ilk ölçüm $72,81 \pm 15,66$, son ölçüm $78,66 \pm 14,50$). Diğer ilaçlarla yaklaşık 1 kg artış veya azalma izlendi.

Tablo -10: Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı

İlaç grubu	İlacı kullanan hasta sayısı 1.ölçümdeki hasta sayısı / 2.ölçümdeki hasta sayısı)	İlacı kullanan hasta (%) (1.ölçümdeki %/2.ölçümdeki %)	Metabolik Sendrom(+) (ilk ölçüm sayısı)	Metabolik Sendrom (ilk ölçüm %)	Metabolik sendrom(+) (ikinci ölçüm sayısı)	Metabolik sendrom (ikinci ölçüm %)
Kombine tedavi	129 / 107	52,7 / 53,5	56	43,4	50	46,7
Olanzapin	21 / 14	8,6 / 7,0	11	52,4	9	64,3
Klozapin	3 / 2	1,2 / 1,0	1	33,3	0	0,0
Ketiyapin	8 / 6	3,3 / 3,0	1	12,5	2	33,3
Risperidon	35 / 29	14,3 / 14,5	17	48,6	12	41,4
Paliperidon	11 / 10	4,5 / 5	6	54,5	5	50,0
Sertindol	2 / 1	0,8 / 0,5	0	0,0	0	0,0
Ziprasidon	8 / 7	3,3 / 3,5	4	50,0	3	42,9
Aripipirazol	9 / 7	3,7 / 3,5	5	55,6	2	28,6
Amisülpirid	7 / 6	2,9 / 3	5	71,4	4	66,7
Tipik	12 / 11	4,9 / 5,5	3	25,0	3	27,3
Toplam	245 / 200	100/100	109	45,0	90	44,5

Kombine terapi alan hastaların monoterapi gruplarındaki hastalarla ilk ve son ölçümdeki metabolik parametrelerin karşılaştırılması :

Tablo 11’de kombine terapi alan hastaların monoterapi gruplarındaki hastalarla ilk ve son ölçümdeki metabolik parametreleri gösterilmiştir.

İlk ve son ölçümdeki kombine antipsikotik ve farklı antipsikotik monoterapisi alan hasta gruplarındaki metabolik sendrom parametreleri karşılaştırılırken, son ölçümde ulaşılabilen hasta sayısı 10’un üzerinde olan ilaç gruplarının verileri sunuldu (kombine, olanzapin, risperidon, paliperidon, tipik). Gruplar arası ve 6 aylık izlem döneminde grupların kendi içinde gösterdikleri farklılıklar bu veriler kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Hasta sayısı çok az olduğu için (1-7 arasında) aripiprazol, sertindol, klozapin, ziprasidon, amisülpirid kullanan hastalarla ilgili istatistiksel karşılaştırma yapılmadı.

Farklı monoterapileri kullanan hastalar ve kombine terapi kullanan hastalarda, ilk ve son ölçümdeki metabolik parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Kruskal Wallis varyans analizi). Ancak ilk ölçümde kombine, olanzapin ve risperidon grubu için, LDL, ve total kolesterolün, paliperidon ve tipik grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptandı. Kombine, olanzapin ve risperidon kullanan hastaların ilk ölçümdeki HDL, TG, LDL ve total kolesterol düzeyleri normal kabul edilen sınırların üzerinde ya da üst sınıra çok yakındılar. Trigliserit düzeyi ilk ölçümde en düşük tipik kullanan hastalarda saptandı. Çalışma sonunda TG düzeylerindeki en dikkat çekici değişiklik, paliperidon grubunda izlenen belirgin azalmaydı.

Grupların kendi içlerinde 6 aylık izlem boyunca metabolik parametrelerde gösterdikleri değişiklikler paired t testi ile araştırıldığında; en belirgin değişikliğin kombine terapi alan hastalar olmak üzere, farklı gruplarda anlamlı değişiklikler bulundu. Kombine terapi alan hastalarda başlangıca göre son ölçümde LDL ve ($t=4.667$, $p=0.000$), kolesterol ($t=4.001$, $p=0.000$) düzeyleri anlamlı derecede düşmüştü. Bu hastaların ayrıca fiziksel aktivite düzeyleri başlangıca göre son ölçümde anlamlı derecede artmıştı ($t=-3.205$, $p=0.002$). Kombine terapi alan

hastalarda anlamlı değişiklik gösteren diğer parametreler glukoz ($t= -3.804$, $p=0.000$) ve insülin düzeylerinde ($t= -2.275$, $p=0.025$) anlamlı artış, HOMA indeksinde belirgin artış ($t= -2.218$, $p=0.029$) yanıra diastolik KB'da ($t= -5.620$, $p=0.000$) anlamlı artış olarak saptandı. Olanzapin kullanan hastalarda sadece ilk ölçüme göre son ölçümde LDL düzeylerinde anlamlı azalma izlendi ($t= 2.943$, $p=0.011$). Risperidon kullanan hastalarda ilk ölçüme göre son ölçümde LDL ($t=3.379$, $p=0.002$) ve kolesterol düzeylerinde ($t= 2.182$, $p=0.038$) anlamlı düşüş izlendi. Risperidon kullanan hastaların diastolik kan basınçlarında ($t= -3.936$, $p=0.000$) anlamlı artış belirlendi. Paliperidon kullanan hastalar ise sadece sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir azalma gösterdiler ($t=3.446$, $p=0.007$).

Tablo -11: Kombine terapi alan hastaların monoterapi gruplarındaki hastalarla ilk ve son ölçümdeki metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	Kombine(107)		Olanzapin(14)		Risperidon(29)		Paliperidon(10)		Tipik(11)	
	Ort (ss)	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	Ss
AKŞ 1	98,79	30,37	99,79	12,45	97,28	17,23	103,90	15,30	87,91	19,00
AKŞ 2	108,79	37,07	103,43	15,04	98,34	17,77	108,50	21,76	97,00	12,08
HDL1	38,29	10,60	40,21	13,79	43,31	14,29	40,70	9,76	34,00	9,78
HDL 2	39,54	9,63	40,57	8,69	45,34	12,13	43,60	11,25	37,91	10,53
LDL 1	117,12	37,33	126,93	40,06	125,72	34,63	97,30	36,22	107,09	29,36
LDL 2	103,38	35,42	107,36	41,66	110,79	28,77	86,70	30,38	96,27	26,53
TRİGLİSERİD 1	179,94	118,99	186,64	129,46	171,72	123,89	183,30	125,88	152,82	80,70
TRİGLİSERİD 2	191,22	135,75	224,29	142,95	170,83	102,85	152,30	131,76	155,09	77,80
KOLESTEROL 1	191,99	46,36	202,00	52,50	205,21	51,06	177,60	51,79	171,64	31,22
KOLESTEROL 2	180,04	42,20	187,36	48,49	189,38	31,71	160,70	36,62	165,27	32,91
BEL ÇEVRESİ 1	100,03	13,46	96,43	11,55	97,45	12,89	97,80	24,67	97,27	14,75
BEL ÇEVRESİ 2	100,29	13,10	97,29	9,93	96,52	12,54	98,40	23,25	96,91	13,43
Vücut Ağırlığı 1	79,96	14,99	74,57	14,08	76,51	13,68	83,85	26,03	78,73	17,83
Vücut Ağırlığı 2	80,49	15,30	74,71	12,66	75,24	13,64	82,70	26,03	78,18	16,62
SISTOLİK KB 1	116,12	13,50	123,21	12,03	117,07	14,30	127,50	25,30	113,18	14,54
SISTOLİK KB 2	116,82	14,45	124,29	13,42	118,45	14,21	116,00	19,55	115,00	12,85
DIASTOLİK KB1	76,50	10,38	85,71	8,74	76,72	11,44	85,00	21,86	76,82	11,46
DIASTOLİK KB2	82,20	8,69	86,43	10,08	84,14	11,19	84,00	15,06	80,91	11,36
BKİ 1	27,79	5,01	27,50	4,72	27,41	4,51	30,44	8,61	27,23	6,64
BKİ 2	27,95	4,98	27,74	3,74	26,96	4,51	29,99	8,67	26,96	5,84
İNSÜLİN 1	9,81	9,80	10,97	5,60	13,74	17,31	13,44	13,71	8,23	4,96
İNSÜLİN 2	14,54	19,90	15,30	11,00	11,89	8,93	13,60	18,18	10,30	5,92
HOMA 1	2,68	4,05	2,79	1,63	3,35	4,18	3,63	4,03	1,79	1,23
HOMA 2	4,32	6,89	4,04	3,38	3,03	2,63	3,90	5,43	2,48	1,40
MET 1	3131,55	814,54	3270,00	702,38	3084,83	703,47	3150,00	602,16	3360,00	993,90
MET 2	3239,50	746,97	2994,00	1003,47	3142,76	706,56	3234,00	561,75	3321,82	1019,39

Ort.Ortalama, S.S. Standart sapma, p>0.05

Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı :

Hastalara uygulanan mevcut ilaç tedavileri, yalnız tipik, yalnız atipik, tipik+atipik kombinasyonu ve atipik+atipik kombinasyonu olarak 4 grupta değerlendirildi. Tablo 12’de Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı gösterilmektedir.

İlk ölçümde hastaların % 51,40’ı yalnız atipik antipsikotik, % 6,10’u yalnız tipik, % 17,10’u tipik+atipik antipsikotik, %25,30’u atipik+atipik antipsikotik kombinasyonu kullanıyordu. Son ölçümde ise hastaların % 51,50’si yalnız atipik antipsikotik, % 6,00’ı yalnız tipik, % 19,00’u tipik+atipik antipsikotik, %23,50’si atipik+atipik antipsikotik kombinasyonu kullanıyordu.

İlk ölçümde yalnız atipik antipsikotik kullanan hastaların %44,40’ı, tipik antipsikotik kullanan hastaların %40’ı, tipik+atipik antipsikotik kullanan hastaların % 35,70’i, atipik+atipik antipsikotik kullanan hastaların %51,60’ı MS tanı kriterlerini karşılıyordu. Son ölçümde yalnız atipik antipsikotik kullanan hastaların %42,70’i, tipik antipsikotik kullanan hastaların %41,70’i, tipik+atipik antipsikotik kullanan hastaların % 47,40’ı, atipik+atipik antipsikotik kullanan hastaların %48,90’ı MS tanı kriterlerini karşılıyordu. İlk (Ki-Kare=2,706 p=0.439) ve son (Ki-Kare=0,651, p=0.885) ölçümdeki MS oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi

MS açısından en belirgin değişiklik tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda gözlemlendi, ilk ölçümde MS sıklığı %35,70 iken, son ölçümde %47,40 bulundu.

Tablo -12: Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom sıklığı

	metabolik sendrom ilk ölçüm		Toplam	metabolik sendrom ikinci ölçüm		Toplam
	var	Yok		Var	Yok	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Atipik	56 (44,40)	70 (55,60)	126 (51,40)	44 (42,70)	59(57,30)	103(51,50)
Tipik	6(40,00)	9(60,00)	15(6,10)	5(41,70)	7(58,30)	12(6,00)
Tipik/atipik kombinasyonu	15(35,70)	27(64,30)	42(17,10)	18(47,40)	20 (52,60)	38(19,00)
Atipik/atipik kombinasyonu	32(51,60)	30(48,40)	62(25,30)	23(48,90)	24(51,10)	47(23,50)
Toplam	109(44,5)	136(55,5)	245(100)	90(45,0)	110(55,0)	200(100)

Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması :

Tablo13'te Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin ayrı ayrı ortalama, standart sapma değerleri gösterilmiştir.

Gruplar arası farklılıklar:

Bu gruplar arasında metabolik parametrelerin farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis varyans analizi ile incelenmiş, gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler daha sonra Mann Whitney U testi kullanılarak ikili grup karşılaştırmaları yapılmıştır.

AKŞ değerlerine bakıldığında ilk ölçümde ($p=0.095$) ve son ölçümde ($p=0.818$) grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. AKŞ değerleri ilk ölçümde en yüksek atipik antipsikotik tedavisi alan ($102,95\pm 34,84$), en düşük ise tipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ($91,40\pm 16,26$) bulunmuştur. Son ölçümde bu durumun tipik antipsikotik alan hastalar aleyhine kısmen değiştiği bulunmuştur (sırasıyla $109,61\pm 36,89$; $100,67\pm 14,41$).

Kan HDL düzeylerinin ilk ölçümde ($p=0,030$; Ki-kare =8,913) ve son ölçümde ($p=0,050$; Ki-kare =12,836) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur. İkili karşılaştırmada atipik+atipik kombinasyonu kullanan hastaların sadece atipik kullanan hastalara göre ilk ölçümdeki HDL değerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (Mann-Whitney U =2971,50 $p=0,008$). Son ölçümde ise ikili karşılaştırmada anlamlı farklılığın atipik ve tipik kullanan hastalar arasında olduğu, tipik antipsikotik kullanan hastalarda atipik kullanan hastalara göre son ölçümdeki HDL değerinin daha düşük olduğu bulundu (Mann-Whitney U =359,50 $p=0,018$).

Kan LDL düzeyleri açısından bakıldığında ilk ölçümde ($p = 0.454$) ve son ölçümde ($p = 0.839$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. İlk ölçümde ve son ölçümde en yüksek LDL düzeyleri atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda bulunmuştur (sırasıyla $119,82\pm38,96$, $106,74\pm39,71$).

Trigliserit düzeylerine baktığımızda ilk ölçümde ($p = 0.043$, Ki-kare =8,135) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken son ölçümde ($p = 0.219$) ise saptanmadı. İkili karşılaştırmada ilk ölçümdeki farklılığın atipik+atipik kombinasyonu ($193,34\pm118,89$) kullanan hastaların atipik antipsikotik kullanan hastalara ($156,01\pm105,49$) göre anlamlı yüksek trigliseridlerine sahip olmasından kaynaklandığı bulunmuştur (Mann-Whitney U =2954,50 $p=0,007$). Son ölçümde benzer biçimde en yüksek trigliserid düzeyi atipik+atipik antipsikotik kullanan hastalarda ($205,83\pm153,45$) en düşük ise atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ($167,79\pm106,02$) olarak saptanmış, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolesterol düzeylerine baktığımızda ilk ölçümde ($p = 0.455$) ve son ölçümde ($p = 0.692$) grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. En yüksek kolesterol düzeyleri ilk ölçümde atipik antipsikotik kullanan hastalarda ($192,37\pm49,45$) en düşük düzeyler ise tipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ($172,87\pm32,83$) bulunmuştur. Son ölçümde en yüksek değer atipik+atipik antipsikotik kullanan hastalarda ($185,23\pm46,39$) bulunmuştur.

Bel çevresi ölçümlerine baktığımızda ilk ölçümde ($p = 0.032$; Ki-kare =8,135) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İkili karşılaştırmalarda atipik+atipik kombinasyonu kullanan hastaların ($103,48 \pm 15,30$), yalnız atipik kullanan hastalara göre (96.43 ± 14.40) ilk ölçümdeki bel çevresi daha kalın bulundu. (Mann-Whitney $U=2870,50$ $p=0,003$). Son ölçümde ise en yüksek bel çevresi atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ($101,96 \pm 14,77$), en düşük ise atipik kullanan hastalarda ($97,54 \pm 13,77$) bulunmuş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p= 0.285$).

Vücut ağırlığı açısından bakıldığında ilk ölçümde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.022$, Ki-kare=9,610). Son ölçümde ise farklılık izlenmemiştir ($p = 0.280$). İkili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark atipik+atipik kombinasyonu ($84,85 \pm 17,41$ kg) ve atipik (76.75 ± 16.33 kg) kullanan hastalar arasında bulundu. (Mann-Whitney $U=2882,50$ $p=0,007$) Son ölçümde ise vücut ağırlığı farkı en fazla yine bu iki grup arasında gözlenirken, istatistiksel farklılık kaybolmuştur. BKİ değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında ilk ölçümde ($p = 0.141$) ve son ölçümde ($p = 0.796$) gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İlk ölçümde en yüksek BKİ düzeyleri atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ($29,00 \pm 5,55$), en düşük değerler ise atipik antipsikotik kullananlarda ($27,14 \pm 5,34$) bulunmuştur. Benzer şekilde ilaç grupları arasında beden kitle indeksi 30'un altında ve üstünde olan hastaların oranı farklı bulunmadı. ($p > 0,05$)

Sistolik KB açısından bakıldığında ilk ölçümde ($p = 0.423$) ve son ölçümde ($p = 0.663$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde diastolik KB açısından ilk ölçümde ($p = 0.505$), son ölçümde ($p = 0.981$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. İlk ve son ölçümde en yüksek sistolik KB değeri atipik antipsikotik kullanan hastalarda (sırasıyla $118,85 \pm 17,79$; $118,79 \pm 13,85$), en düşük sistolik KB değeri tipik antipsikotik kullanan hastalarda (sırasıyla $113,67 \pm 14,20$; $115,42 \pm 12,33$) bulunmuştur. Diastolik KB açısından bakıldığında, ilk ölçümdeki en yüksek diastolik KB değeri tipik antipsikotik kullanan hastalarda ($79,33 \pm 12,08$), en düşük diastolik KB değeri tipik+atipik antipsikotik kullanan hastalarda ($75,71 \pm 10,33$)

bulunmuştur. Son ölçümde ise tipik+atipik antipsikotik kullanan hastalarda diastolik KB değeri (83,16±11,18) olarak bulunmuştur.

Grupların metabolik parametreler açısından kendi içinde 6 aylık izlemde gözlenen değişiklikler :

Bu gruptaki hastalar 6 aylık izlemde kendi içlerinde metabolik parametreler açısından ayrıca paired t testi ile karşılaştırıldı. Buna göre LDL düzeylerinin başlangıca göre son ölçümde yalnız atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, (t=5.770, p=0.000), tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=4,289, p=0.000), atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=2,265, p=0.028) anlamlı düzeyde düştüğü bulundu. Kolesterol düzeylerinin yalnız atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, (t=4.091,p=0.000), tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=3.241, p=0.003), atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=2,517, p=0.015) anlamlı düzeyde düştüğü bulundu. HDL düzeyleri ise yalnızca atipik grubunda son ölçümde ilk ölçüme göre anlamlı yüksek bulundu (t=2,114, p=0.037). Glukoz düzeylerinin ise başlangıca göre son ölçümde tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=-2,098, p=0.006) atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda (t=-2,794, p=0.008) anlamlı düzeyde arttığı bulundu. Tipik+atipik grubunda çalışma sonunda başlangıca göre insülin (t=-2.259, p=0.030), HOMA (t=-2.332, p=0.025) ve MET (t=-2.239, p=0.031) düzeylerinde anlamlı artış izlendi. Diastolik KB tipik antipsikotik tedavisi alan hastalar dışında tüm gruplarda son ölçümde, ilk ölçüme göre anlamlı derecede yüksek bulundu (atipik grubunda t=-3,351, p=0.001, tipik+atipik grubunda t=-3,833, p=0.000, atipik+atipik grubunda t=-5,100, p=0.000).

Tablo -13: Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması

	ATİPİK(126/103)		TİPİK(15/12)		TİPİK+ATİPİK (42/38)		ATİPİK+ATİPİK (62/47)		P
	Ort (ss)	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	
AKŞ 1	102,95	34,84	91,42	16,26	92,43	24,62	94,27	19,88	,0,095
AKŞ 2	103,93	31,49	100,67	14,41	109,61	36,89	107,08	28,21	0,818
HDL1	41,04	11,14	35,82	9,66	39,00	11,22	36,98	10,10	0,030**
HDL 2	43,36	10,16	36,42	10,37	41,24	11,09	38,04	8,52	0,005**
LDL 1	119,78	37,27	105,13	27,5	116,76	30,79	119,82	38,96	0,454
LDL 2	103,80	34,71	95,42	26,78	104,97	29,47	106,74	39,71	0,839
TRİGLİSERİT 1	156,01	105,49	159,93	95,81	181,81	118,99	193,34	118,89	0,043**
TRİGLİSERİT 2	167,79	106,02	170,67	97,89	195,34	137,98	205,83	153,45	0,219
KOLESTEROL 1	192,37	49,45	172,87	32,83	192,07	38,38	192,27	52,56	0,455
KOLESTEROL 2	178,93	41,50	166,08	37,61	182,95	35,21	185,23	46,39	0,692
BEL ÇEVRESİ 1	96,43	14,4	97,60	16,04	97,86	12,41	103,48	15,3	0,032**
BEL ÇEVRESİ 2	97,54	13,77	97,83	13,29	98,76	12,44	101,96	14,77	0,285
Vücut Ağırlığı 1	76,75	16,33	77,93	17,6	76,27	15,75	84,85	17,41	0,022**
Vücut Ağırlığı 2	77,57	14,95	78,92	16,07	76,89	16,23	82,88	16,01	0,280
SİSTOLİK KB1	118,85	17,79	113,67	14,20	115,71	15,56	117,58	12,57	0,423
SİSTOLİK KB2	118,79	13,85	115,42	12,33	118,16	16,58	116,17	12,78	0,663
DIASTOLİK KB1	79,29	13,22	79,33	12,08	75,71	10,33	77,42	9,82	0,505
DIASTOLİK KB2	82,82	10,33	80,83	10,84	83,16	11,18	82,02	7,42	0,981
BKİ 1	27,14	5,34	27,63	6,26	27,69	5,36	29,00	5,55	0,14
BKİ 2	27,67	4,99	27,64	5,82	27,65	5,35	28,17	4,93	0,796
İNSÜLİN 1	10,94	11,09	10,01	6,78	7,89	3,82	11,33	11,59	0,493
İNSÜLİN 2	13,78	25,79	14,63	18,92	17,53	26,33	13,93	15,80	0,871
HOMA1	3,27	4,61	2,19	1,33	1,89	1,25	2,82	3,70	0,337
HOMA2	4,38	13,82	3,86	5,49	4,96	8,04	4,35	6,86	0,696
MET 1	3041,43	696,27	3444,00	928,35	3151,00	959,61	3346,45	782,86	0,056
MET 2	3073,75	745,07	3325,00	938,44	3298,62	806,90	3297,45	722,06	0,173

Ort.Ortalama, S.S. Standart sapma, p>0.05 (1:İlk ölçüm, 2: Son ölçüm)

Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki klinik derecelendirme ölçek puanlarının karşılaştırılması :

Tablo14’de Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki Klinik Derecelendirme Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması ayrı ayrı ortalama, standart sapma değerleri gösterilmiştir. Kruskal Wallis varyans analizi ile yapılan karşılaştırmada, atipik+atipik antipsikotik kombinasyonu ve tipik+atipik antipsikotik kombinasyonu alan hastaların, diğerlerine göre, klinik derecelendirme ölçeklerinden klinik global izlenim (şiddet ve düzelme), pozitif ve negatif belirti şiddetinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo-14: Tipik, Atipik, Tipik+Atipik, Atipik+Atipik ilaç gruplarındaki hastalarda ilk ve son ölçümdeki Klinik Derecelendirme Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	ATIPIK(126)		TİPIK(15)		TİPIK+ATIPIK(42)		ATIPIK+ATIPIK(62)		P	Ki-kare
	Ort (ss)	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S		
A1(şiddet)	3,52	1,02	3,86	1,35	4,14	0,97	4,06	0,88	0,001*	17,349
A2	3,79	4,15	4,00	1,47	4,26	1,13	4,14	0,85	0,000*	20,473
B1(Düzelme)	2,38	0,65	2,46	0,91	2,78	0,56	2,77	0,45	0,000*	26,579
B2	2,38	0,64	2,50	1,00	2,78	0,57	2,82	0,48	0,000*	22,160
CDSS 1	1,65	2,88	1,80	3,32	1,66	3,81	1,96	3,04	0,135	5,570
CDSS 2	1,27	2,74	3,25	7,36	1,63	3,83	1,51	2,61	0,734	1,280
SANS1	38,30	25,01	42,46	31,20	54,26	32,17	51,75	28,58	0,004*	13,528
SANS1	38,21	25,88	51,41	33,91	58,84	31,37	52,46	28,06	0,001*	15,790
SAPS1	19,26	17,74	21,00	18,66	28,09	15,59	23,58	14,78	0,001*	15,469
SAPS1	17,29	17,50	20,00	18,29	27,86	15,19	23,10	16,26	0,000*	18,369

MS kriterleri açısından 6 aylık izlemde değişiklik gösteren hastalar ve metabolik parametreleri :

İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamayan 21 hasta (8 kadın, 13 erkek) son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılıyordu (ortalama yaş:33,19±10,63). İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılayan 21 hasta (8 kadın, 13 erkek) son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamıyordu (ortalama yaş: 42,71±10,75).İki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulundu(t=2,887,p=0,006), izlem süresince metabolik sendrom geliştirenler daha genç hastalardı.

Tablo15 'de İlk MS(-) Son MS(+) ve ilk MS(+) Son MS(-) hasta gruplarında ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri gösterilmiştir.

İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamayıp, son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılayan 21 hastanın, MS parametreleri Paired t testi ile karşılaştırıldı. Buna göre başlangıca göre son ölçümde bu hastaların AKŞ düzeyleri ($p=0,03$), insülin ($t=-2.179$, $p=0.042$), HOMA ($t=-2.211$, $p=0.039$) ve trigliserit düzeylerinde anlamlı artış ($p=0,00$) bulunurken, LDL düzeylerinde anlamlı azalma ($p=0,01$) saptandı. İlk ve son ölçümdeki HDL, ve kolesterol değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Son ölçümdeki bel çevresi değeri, ilk ölçümdeki bel çevresi değerine göre anlamlı artış gösterdi ($p=0,05$). Son ölçümdeki vücut ağırlığı, ve BKİ değerleri ilk ölçüme göre anlamlı artış gösterdi (her ikisi için $p=0,01$). Son ölçümdeki sistolik ve diastolik KB değerleri açısından başlangıca göre anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,00$). Bu grupta çalışma sonunda başlangıca göre MET değerleri anlamlı değişiklik göstermedi.

İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılayıp, son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamayan 21 hastanın, MS parametreleri Paired t testi ile karşılaştırıldı.

Buna göre başlangıca göre son ölçümde bu hastaların HDL düzeyleri ($p=0,04$) anlamlı derecede artış gösterirken; kolesterol düzeyleri ($p=0,02$), bel çevresi ($p=0,00$), vücut ağırlığı ($p=0,03$), BKİ ($p=0,02$) değerlerinde anlamlı derecede azalma saptandı. İlk ve son ölçümdeki glukoz, insülin, HOMA, MET, trigliserit, LDL, sistolik ve diastolik KB değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo- 15: İlk MS(-) Son MS(+) ve ilk MS(+) Son MS(-) hasta gruplarında ilk ve son ölçümdeki metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması

	İlk MS(-) Son Ms(+)		t	İlk MS(+) Son Ms(-)		t
	Ort (ss)	S.S		Ort	S.S	
AKŞ 1	89,9	11,14	0,03**	94,67	12,81	0,96
AKŞ 2	101,57	21,77		94,48	10,58	
HDL1	40	12,81	0,29	37	9,19	0,04**
HDL 2	37,43	8,41		40,43	8,82	
LDL 1	129,1	30,36	0,01**	133,29	35,18	0,10
LDL 2	105,05	44,84		124,52	36,55	
TRİGLİSERİT 1	165,24	108,95	0,00**	203,24	101,23	0,37
TRİGLİSERİT 2	219,33	123,39		183,76	113,11	
KOLESTEROL1	200,43	44,31	0,15	213,24	49,57	0,02**
KOLESTEROL 2	187,67	50,29		199,1	42,31	
BEL ÇEVRESİ 1	101,52	7,23	0,05**	100,29	8,12	0,00**
BEL ÇEVRESİ 2	104,52	7,6		95,67	10,2	
Vücut Ağırlığı1	81,95	10,52	0,01**	78,24	8,85	0,03**
Vücut Ağırlığı2	84,97	10,82		75,88	11,22	
SİSTOLİK KB1	116,19	8,5	0,05**	115,95	14,46	0,33
SİSTOLİK KB 2	122,38	16,09		113,1	8,14	
DIASTOLİK KB 1	77,62	7,68	0,00**	78,33	12,28	0,93
DIASTOLİK KB 2	88,81	10,48		78,57	5,73	
BKİ 1	28,91	4,47	0,01**	27,82	2,56	0,02**
BKİ 2	29,97	4,37		26,93	3,08	
İNSÜLİN 1	9,41	6,00	0,576	9,06	4,11	0,042***
İNSÜLİN 2	14,86	15,96		17,28	15,04	
HOMA1	2,33	1,65	0,602	2,08	0,87	0,039**
HOMA2	3,83	4,73		4,57	4,51	
MET 1	3080,00	678,02	0,463	3045,00	372,29	0,171
MET 2	3080,00	653,94		3045,00	372,29	

TARTIŞMA

Son yıllarda atipik antipsikotik ilaçların kullanımıyla birlikte, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde büyük gelişmeler sağlanmıştır. Atipik antipsikotik ilaçların tipik ilaçlara göre daha az ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerine ve prolaktin artışına neden olmalarının yanısıra depresif belirtileri azalttığı ve bozulmuş olan bilişsel işlevleri olumlu yönde değiştirdiği öne sürülmektedir (140,141).

Bu natüralistik izlem çalışmasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak ve ayaktan tedavi gören, son üç aydır düzenli antipsikotik tedavi almakta olan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastaların, başlangıç ve 6 aylık izlem sonundaki metabolik durumları ile klinik özellikleri ve farmakolojik tedavileri arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Metabolik sendrom tanısı en çok kullanılan ATP III ölçütlerine göre konmuştur. Çalışmaya katılan hastaların MS ile ilişkili parametreleri (bel çevresi, kalça çevresi, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik KB; AKŞ, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL kolesterol ve insülin düzeyleri, HOMA indeksi), yaş, cinsiyet, tanı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, SANS, SAPS, CDSS ve CGI puanları klinik özellikler ile ilişkili değişkenler olarak alındı.

Metabolik Sendrom Sıklığı :

Genel popülasyonda MS sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çok farklı oranlar bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı ATP III'e göre %23.7 (erkeklerde %24 ve kadınlarda %23.4) olarak saptanmıştır (9). 1999 ve 2000 yıllarında yürütülen ulusal sağlık ve beslenme programına göre ABD'de metabolik sendrom sıklığı %26,7 olarak tespit edilmiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki oranların benzer olup, yaşla birlikte metabolik sendrom yaygınlığının arttığı saptanmıştır (142).

Ülkemizde Onat ve ark. (11) tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan TEKHARF çalışmasının 2000 yılı takibine ilişkin veritabanında metabolik

sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37 (yaklaşık 9.1 milyon yetişkinde)'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Ülkemizdeki 4264 kişinin tarandığı METSAR çalışmasında(10) erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiş ve yaş artışıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme sıklığının yükseldiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda MS sıklığı ATP III ölçütlerine göre tüm hastalarda ilk ölçümde %44,5 ve son ölçümde %45 olarak bulunmuştur. Bu oranın ATP III' e göre Türkiye'de ve diğer ülkelerdeki sağlıklı erişkin nüfus ile yapılan; Ford ve ark.'nın (%26,7) (142), Onat ve ark.'nın (%37)(11), Kozan ve ark.'nın (% 33.9)(10), Sanisoğlu ve ark.'nın % 17.91 (143) buldukları MS sıklık değerlerine göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar antipsikotik ilaç kullanan hastalarda MS ve bununla ilişkili metabolik anormalliklerin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumludur (13,144,145).

Şizofreni ve Metabolik Sendrom Sıklığı :

Şizofrenili hastalarda MS'un görülme sıklığını araştıran çalışmalarda da % 28.4'ten % 63'e kadar değişik oranlar bildirilmiştir (14,144). Kato ve ark., ABD'de 48 şizofreni hastasında yaptıkları çalışmada MS sıklığını %63 olarak bulmuşlar ve şizofreni hastalarının genel popülasyona göre MS gelişimi açısından 3 kat artmış riske sahip olduklarını bildirmişlerdir (145). McEvoy ve ark., ABD'de 1460 şizofreni hastası ile yaptıkları CATIE çalışmasında MS sıklığını %40.9 olarak bildirmişlerdir(14).Cohn ve ark., Kanada'da 240 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını %44.7 olarak bildirmişlerdir (15). Heiskanen ve ark., Finlandiya'da yaptıkları çalışmada şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığını %37 olarak bulmuşlar ve aynı bölgedeki nüfustan 2-4 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (13) De Hert ve ark., Belçika'da 430 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS sıklığını %28.4 olarak bulmuşlar ve Belçika'daki genel popülasyondan 2 kat kadar fazla olduğunu bildirmişlerdir (144). Hagg ve ark. Kuzey

İsveç'te 269 şizofrenili hastada yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığı %34,6 olarak bildirilmektedir (146).

Yazıcı ve ark.'nın ülkemizde 161 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS sıklığı %33.5 olarak bildirilmiştir (147). Cerit ve ark. ise ülkemizde 100 şizofrenili ve şizoaffektif bozukluklu hasta ile yaptıkları çalışmada MS sıklığını %21 olarak bildirmişlerdir (5). Kurt ve ark.'nın 296 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada IDF tanı kriterlerine göre MS oranı %18,9 olarak bulunmuştur(148). Yine ülkemizde 2007 yılında Vural, 92 şizofreni hastasında metabolik sendrom sıklığını, ATP III ölçütlerine göre %44.6, olarak bulunmuştur. Son iki yılda yapılmış iki çalışmada; Kara 47 şizofreni hastasında da MS sıklığını (%39,1) bulurken, Kaya ve ark. 87 hastada (%29.9) olarak bulmuştur (8,92).

Şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Basu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı % 42.4 olarak saptanmıştır (12). Bu hastalıkta da şizofreniye benzer şekilde MS sıklığının yüksek olduğu düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda ilk ölçüme göre şizofreni tanısı alan hastaların % 46,2'sinde, şizoaffektif tanısı alan hastaların % 39,3'ünde, son ölçüme göre şizofreni tanısı alan hastaların % 43,0'ünde, şizoaffektif tanısı alan hastaların % 51,0 'inde MS saptanmıştır. Bu oranlar şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı konmuş hastalarda, metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarla (6,13,14,15,92) benzerlik göstermektedir. Kato ve ark.'nın (145) çalışmasına göre daha düşük, Cerit ve ark.(5), Kaya ve ark (8), Kurt ve ark. (148), De Hert ve ark. (144), Hagg ve ark.'nın (146) çalışmalarına göre ise daha yüksek MS oranları saptanmıştır.

Şizofrenili hastalarda MS görülme oranlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi, çalışılan hasta gruplarının farklı özelliklere sahip olmaları ile ilişkili olabilir. Örneğin hastaların yaş ortalaması arttıkça MS görülme sıklığı da artmaktadır (49). Genç yaşta tanı konulması ve ilaca erken başlanması, antipsikotiklerin daha uzun süre kullanımı, MS'un daha yüksek oranda görülmesini açıklayabilir (147). Toplumlar arasındaki yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları farklılıkları ve genetik ya da ekonomik faktörler gibi kültürel değişkenler de etkili olabilir. Örneğin

Amerika’da yapılan CATIE çalışmasına (%40.9) göre daha düşük (%28.4) MS oranı bulan De Hert ve ark. arasındaki farkın Avrupa ve Amerikan popülasyonu arasındaki yaşam tarzı farklılıklarından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (144). Değişik ırklarda MS görülme sıklığı farklılık göstermekte olup, bazı çalışmalarda siyah erkeklerde MS görülme sıklığının beyaz erkeklerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (14). Kato ve ark. yaptıkları çalışmada Hispanic orjinli şizofreni hastalarında MS sıklığını %74, Hispanic olmayan hastalarda %41 bulmuşlardır (145). Hastaların aldıkları tedavi kombinasyonlarının değişik olmaları da sonuçlardaki farklılığın bir diğer nedeni olabilir (180).

Sosyodemografik Değişkenler ve Metabolik Sendrom:

Normal popülasyonda yaş arttıkça progresif bir şekilde MS sıklığının arttığı bildirilmektedir (9,143). Şizofreni hastalarında da ileri yaşın metabolik sendrom ortaya çıkışında önemli bir risk faktörü olduğu (149,150), MS tanısı alan hastaların yaş ortalamasının MS olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (144,5). Hagg ve ark. şizofreni hastalarında MS görülme sıklığının en düşük 30-39 yaşları arasında (%27) ve en yüksek 40-49 yaşları arasında (%43) bulmuşlardır (146). Bizim hastalarımızda metabolik sendrom sıklığı ile hastaların yaşları arasında ilişki bulunmuştur. İlk ölçümde metabolik sendrom tanısı alanların yaş ortalamalarının metabolik sendrom tanısı almayanlara göre anlamlı yüksek bulunması önceki çalışmalarla uyumludur.

Yaş gibi uzun hastalık süresinin de MS’un ortaya çıkışında önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan başka çalışmalar mevcuttur (5,149,150). Bu çalışmada, MS tanısı alan hasta grubunun hastalık süresi (14,60±9,82 yıl) MS tanısı almayan hasta grubuna (10,65±8,55 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalık ve ilaç tedavisinin beraberinde getirmiş olabileceği metabolik değişikliklerle ya da hastalık ve tedavi süresinin uzunluğunun doğrudan yaş ile olan ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Ülkemizdeki genel popülasyon çalışmaları metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Metabolik sendrom sıklığını Onat ve ark.(11), erkeklerde %27 ve kadınlarda %38.6 olarak, Kozan ve ark.(10),

erkeklerde %28.8, kadınlarda %41.1, Sanisoğlu ve ark.(143), erkeklerde %10, kadınlarda %27,33 olarak saptamıştır. Kadın şizofreni hastalarının daha yüksek metabolik sendrom riski taşıdığı bulguların yanı sıra metabolik sendrom görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark bulunmayan çalışmalar da vardır. CATIE çalışmasında (14) erkek şizofreni hastalarında MS sıklığını % 36, kadınlarda % 51.6 olarak bulunmuştur. Benzer biçimde Kurt ve ark.(148), 296 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmalarında IDF tanı kriterlerine göre MS görülme sıklığını, erkek hastalarda %39.3, kadın hastalarda %60.7 olarak bulmuşlar ve cinsiyetler arası farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Kadın ve erkeklerde MS açısından benzer oranlar bildiren Cohn ve ark'nın çalışmasında erkek hastalarda MS oranı % 42.6, kadın hastalarda % 48.5 olarak (15), De Hert ve ark. ise kadın hastalarda %35.8 ve erkek hastalarda %30.5 olarak bulmuşlar(144). Çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı erkek hastalarda ilk ölçümde (% 47,2) son ölçümde (% 46,3), kadınlarda ise ilk ölçümde (%40,6), son ölçümde (% 43) bulunmuştur. Çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç daha önce şizofreni hastalarıyla yapılmış çalışmaların çoğunun sonuçlarıyla cinsiyetler açısından anlamlı farkın izlenmemesi açısından uyumludur. Öte yandan erkek şizofreni hastalarında daha yüksek oran bildiren çalışmalar da vardır. Örneğin, MS görülme sıklığını Heiskanen ve ark.(13) erkek hastalarda %47, kadın hastalarda %25, Vural(6), erkeklerde %50, kadınlarda %39.1, Kaya ve ark.(8), erkeklerde %33.3, kadınlarda %25 olarak bildirmektedir. Çalışmaların sonuçları hep birlikte değerlendirildiğinde, normal popülasyonda MS açısından daha avantajlı olduğu bilinen erkeklerin, şizofreni hastalarında bu avantajlarının azaldığını, kadınlarda ise yüksek olan riskin ise devam ettiğini düşündürmektedir.

Antipsikotik İlaçlar ve Metabolik Parametreler :

Çalışmamızda antipsikotik kullanımı ile MS sıklığı ve metabolik parametrelerin ilişkisi 2 farklı şekilde incelendi. İlkinde monoterapi ve kombine terapi alan hastaların verileri karşılaştırıldı. İkincisinde hastaların mevcut ilaç tedavileri, yalnız tipik, yalnız atipik, tipik +atipik kombinasyonu ve atipik+atipik kombinasyonu olarak 4 grupta değerlendirildi. İkinci kuşak antipsikotiklerin metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada,

klozapin ve olanzapin ile bu riskin en fazla; ketiyapin ve risperidon ile metabolik sendrom riskinin daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir (120). Farklı çalışmalarda da benzer veriler bulunmuştur (71).

İlaçlar ve Metabolik Sendrom Sıklığı :

Bizim çalışmamızda ilk ölçümde en yüksek metabolik sendrom oranlarının amisülprid (%71,4), aripiprazol (55,6), paliperidon (%54,5) ve olanzapinde (%52,4) bulunmuş olması kısmen var olan literatür bilgisi ile çelişiyor gibi görünmektedir. Bunda düzenli olarak takip edilen, kilo artışı gösteren kronik hastalarda aripiprazol, paliperidon, amisülprid, ziprasidon gibi daha az riskli ilaçlara, takip eden kliniklerce geçilmiş olması rol oynayabilir. MS oranlarında en belirgin artışın olanzapin kullanan hastalarda, en belirgin düşüşün ise aripiprazol ve ziprasidon kullanan hastalarda gerçekleşmiş olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Risperidon, paliperidon ve amisülprid kullanan hastalarda MS oranı daha az olmakla birlikte yine azalma eğilimi göstermiştir. MS oranında belirgin artış (%12.5'den, %33.3'e) gözlediğimiz ketiyapin ve en yüksek MS oranı gözlediğimiz amisülprid ile ilgili olarak, bu gruplardaki hasta sayısının azlığı nedeniyle bu gözlemin sınırlı olduğu düşünülebilir. Yine MS sıklığının en fazla azalma gösterdiği aripiprazol ve ziprasidon ile ilgili bulgularımız bu ilaçların MS açısından daha güvenli olduğunu desteklemekle beraber, bu gruplarda yer alan hasta sayısının azlığı nedeniyle genelleştirilemeyebilir. Sonuçlarımız olanzapin kullanan hastalarda artmış MS riski ile uyumlu olarak kabul edilebilir (151).

Antipsikotik polifarmasisinin metabolik sendrom sıklığını artırıp arttırmadığını araştıran Correl ve ark.(152), metabolik sendrom sıklığını, antipsikotik politerapisi alan hastalarda %50, antipsikotik monoterapisi alan hastalarda %34.3 olarak bulmuştur. Kaya ve ark.(8), kombine antipsikotik kullanan hastalarda obezitenin (BKİ'nin 30'un üstünde olması), diğer ilaçları kullanan hastalara göre daha fazla olduğunu saptamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamıştır.

Bizim çalışmamızda kombine antipsikotik alan hastalar ile almayan hastaların MS oranı farklı bulunmadı. Ancak, kombine (atipik+atipik) antipsikotik tedavisi alan hastalarda, diğer gruplara göre ilk ve son ölçümdeki BKİ, istatistiksel olarak anlamlı

olmamakla birlikte daha yüksek bulundu. Vücut ağırlığı açısından ilk ölçümde atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, yalnız atipik antipsikotik tedavisi alan hastalara göre vücut ağırlığının anlamlı derecede yüksek olduğu, son ölçümde gruplar arası farklılığın kaybolduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla kısmen uyumludur (153-155).

Antipsikotikler ve Kilo Artışı, Beden Kitle İndeksi :

Kilo artışı, özellikle bel çevresi ölçümü ile değerlendirilen visseral yağlanma MS'un ana komponentlerinden biri olarak değerlendirilir. Geniş toplum tabanlı bir çalışmada, şizofrenler arasında toplumun geneline kıyasla kilolu olma ve obezitenin daha fazla olduğu görülmüştür (17). Batı ülkelerinde şizofreni hastalarında obezite oranı %40-60 arasında bildirilmiştir. Şizofrenlerin %42'sinde, genel nüfusun ise %25'inde BKİ'nin 27'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir (156). Öyekçin'in yaptığı bir çalışmada hastaların % 40,6'sında BKİ'nin 30'un üzerinde olduğu saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda, hastaların ilk ölçümde %32.7' sinin, bir başka deyişle yaklaşık üçte birinin BKİ'nin 30'un üzerinde olduğu bulundu. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda vücut ağırlığında artışın hastalığın negatif belirtileri, ekonomik yetersizliğe bağlı karbonhidrattan zengin kötü diyet, hareketsizlik gibi yaşam ve tedavi koşulları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (157-159). Kilo artışının sadece atipik antipsikotik ilaçlarla değil, tipik antipsikotik ilaç kullanımı sırasında da görüldüğü, atipiklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (157,160). Atipik antipsikotik kullanımının yaygınlaşması ile birlikte kilo artışı, metabolik sendrom ve diyabet oranlarında saptanan artışlar, bu ilaçların hastaların beden sağlığı üzerindeki etkilerini göz önüne almayı gerekli hale getirmiştir (17,158-160)

Çalışmamızda, olanzapin ve risperidon kullanan hastalarda 6 aylık izlem boyunca belirgin vücut ağırlığı değişikliği gözlemedik. En belirgin vücut ağırlığı değişikliği ziprasidon (yaklaşık 8 kg azalma), amisülprid (yaklaşık 3 kg azalma) ve ketiyapin (yaklaşık 6 kg artış) kullananlarda izlendi. Baptista ve ark., klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülprid, haloperidol, flufenazin, pimozid, molindon ile kilo artışının minimal olduğu belirtilmiştir (103,113). Özellikle klozapin ve olanzapin gibi bazı antipsikotiklerle yapılan uzun süreli

çalışmalar uzun süreli tedavinin kiloda belirgin artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (161). Kinon ve ark.'nın çalışmasında olanzapinle tedavi edilen hastalar, haloperidol ile tedavi edilenlerden anlamlı olarak daha fazla kilo almıştır, kilo artışının belirli bir süre sonra plato çizdiği belirtilmiştir (170)(162).

Risperidon için, başlangıçta BKİ düşüklüğünün daha sonraki kilo alımı için güçlü bir belirleyici olduğu, kilo alımının belli bir süreden sonra durduğu konusunda gözlemler vardır. Risperidon ile kilo artışında plato düzeyi, 15 haftada, olanzapinde 21 haftada ve klozapinde 25 haftada gerçekleşmektedir. Olanzapin ve risperidon kullanan hastalarda belirgin değişiklik izlenmemesi, kronik hastalardan ve uzun süredir antipsikotik tedavi görmekte olan hasta grubumuzun plato dönemiyle örtüşmüş olmasından kaynaklanabilir. Yine risperidon için, başlangıçta BKİ indeksi yüksek olan hasta grubumuzun özelliği nedeniyle bu ilacı kullanan hastalarda belirgin kilo artışı saptamamış olabiliriz.

Ziprasidon alan hastaların vücut ağırlıklarında belirgin azalma olması da bu ilacın kilo artışı üzerindeki olumlu etkisi ile uyumludur, ancak hasta sayısının azlığı kesin bir neden sonuç ilişkisi kurmayı güçleştirmektedir.

Ketiypin ile kilo artışı hakkındaki gözlemler çelişkilidir, bazı yayınlarda kilo artışı belirgin bildirilirken (161), uzun dönemli monoterapide kilo dengesini sağlayıcı yönde etkisi bildirilmektedir (103). Şu anda ketiypin geniş klinik veri ve klinikte yatan ve ayaktan izlenen hastalara ait yayınlanmış akut ve uzun vadeli verilere dayanarak anlamlı bir vücut ağırlığı artışına ve glukoz kontrol bozukluğuna yol açmadığı gösterilen tek yeni kuşak antipsikotiktir (163).

Bizim çalışmamızda monoterapi alan hastalarda en fazla artışın gözlendiği grup ketiypin grubu olmuştur. Kara'da, en yüksek BKİ değerlerini ketiypin kullanan hastalarda bulmuştur; ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (92). Ketiypin monoterapisi alan hasta sayımızın azlığı nedeniyle, bu konuda daha fazla hasta ile çalışılmasının daha güvenilir sonuçlara ulaşmayı sağlayabileceği düşünülebilir (164).

Klozapin tedavisinin ciddi bir ağırlık artışına yol açtığı, sertindolün daha az riskli olduğu bildirilir (103,113,165). Ancak bizim çalışmamızda klozapin kullanan (sayı:3) ve sertindol kullanan (sayı: 2) çok az hastamız olduğu için bu ilaçlarla ilgili gözlemlerimiz oldukça sınırlıydı.

Antipsikotik İlaçlar ve Glukoz Metabolizması :

Monoterapi ve kombine terapi alan hastalar karşılaştırıldığında, kombine terapi alan hastalarda son ölçümde ilk ölçüme göre AKŞ ve insülin düzeylerinde, HOMA indeksinde anlamlı artış saptandı. Farklı monoterapileri kullanan (olanzapin, risperidon, paliperidon, tipik) hastaların AKŞ, insülin ve HOMA indeksinde hem birbirlerine göre, hem de kendi içlerinde 6 aylık izlem sonunda anlamlı değişiklik izlenmedi. Çalışmalar genel olarak olanzapin, klozapinin ve risperidonun glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkisi üzerinde birleşmektedir.

Saddicha ve ark.(166), olanzapin, risperidon veya haloperidol kullanan, ilk epizod psikotik bzk olan 99 hastanın 6 hafta izlendiği bir çalışmada, AKŞ açısından değişiklik olmadığını ve OGTT ortalama 95,6 mg/dl saptamış; OGTT'i en fazla olanzapin, sonrasında risperidon ve daha az olarak haloperidol'ün arttırdığını tespit etmişlerdir..

Lindenmayer ve ark.(167), klozapin, risperidon, olanzapin veya haloperidol kullanan 157 hastanın 14 hafta takip edildiği bir çalışmada, başlangıçta,8 hafta sonra ve 14. haftanın sonunda AKŞ'ni ölçmüşler; 8. haftada AKŞ'ni klozapin ve haloperidol arttırırken, çalışma sonunda anlamlı artış olanzapin grubunda ortaya çıkmış. Caballero, klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda periferik insülin direncini gösterir şekilde açlık insülin düzeylerini yüksek bulmuştur (168). Melkersson ve ark'nın çalışmasında da benzer şekilde, klasik antipsikotiklere göre olanzapin kullananlarda kan insülin düzeyinin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (169).

Wu ve ark.'nın (170,) 8 hafta süren klozapin, risperidon, olanzapin ve sülpirid kullanan 112 hastayı izledikleri bir çalışmada, AKŞ, insülin, C-peptid ve insülin direnci incelenmiş. AKŞ açısından gruplar arası fark olmadığı; ancak başlangıçtaki

insülin direncini anlamlı şekilde en fazla klozapin arttırdığı, onu olanzapin, klozapin ve sülpirid'in takip ettiği saptanmış.

Newcommer ve ark.(171), aşırı, kilolu hastalardan oluşan bir hasta grubunda olanzapin ve aripirazolün (4 aylık izlem) AKŞ, insülin, C-peptid ve OGTT açısından anlamlı değişikliğe yol açmadığını bulmuştur. Bizim bulgularımız bu sonuçlarla kıyaslandığında, glukoz metabolizması üzerinde anlamlı bozulma bildiren çalışmalara göre monoterapi alan hastalarımızın sayıca az olması, monoterapi gruplarında anlamlı değişiklik gözlenmeyişinin bir nedeni olabilir. Ayrıca, Newcommer ve ark. (171), gibi kronik tedavi gören ve ortalama BKİ yaklaşık 27 olan kilolu hastalardan oluşan hasta grubumuz nedeniyle glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri yakalayamamış olabiliriz. Çalışmamızda, tipik+atipik grubunda çalışma sonunda başlangıca göre insülin düzeyleri ve HOMA indeksinde anlamlı artış izlenmesi bu yorumları desteklemektedir. Bu hastalar çalışma başlangıcında insülin düzeyi açısından daha avantajlı bir durumdaydı, çalışma sonunda ise insülin direncinin geliştiğini gösterir biçimde insülin ve HOMA düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmuştu (İnsülin sırasıyla $7,89 \pm 3,82$; $17,53 \pm 26,33$, HOMA sırasıyla $1,89 \pm 1,25$; $4,96 \pm 8,04$)

Kombine ilaç kullanan hastalarda monoterapi hastalarına göre AKŞ; insülin ve HOMA indeksindeki çalışma sonunda başlangıca göre anlamlı farklılık bulunması olasılıkla tipik+atipik kombinasyonu kullanan hastaların da bu grupta yer alıyor olmasından kaynaklanmış olabilir. Yani iki bulgu da aynı sonuca işaret ediyor olabilir. Çalışmamızda aynı anda iki atipik antipsikotiği birlikte kullanan hastalarda AKŞ düzeyleri başlangıca göre anlamlı artış gösterdi; bu sonuç atipik antipsikotiklerin kombinasyonunun glukoz metabolizması üzerinde tek ilaca göre daha riskli yan etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Antipsikotik kombinasyonlarının metabolik parametreler üzerindeki etkilerini araştıran sadece bir çalışmaya ulaşabildik(173). Bu çalışma da bizim bulgularımız gibi kombinasyon tedavilerinin MS sıklığını ve TG/HDL oranı gibi insülin direncinin geliştiğini işaret eden sonuçlara ulaşmıştır. Sonuçlarımız, şizofreni tedavisinde sıklığı %25-50 (172) arasında değişen kombinasyon tedavilerinin hastalar için taşıdığı risklerin daha iyi yapılandırılmış çalışma desenleri ile araştırılmasına gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Antipsikotik İlaçlar ve Lipid Profili :

Klasik ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştıran Meyer ve ark., ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi ikinci kuşak antipsikotikler ve yüksek potensli klasik antipsikotiklerle daha düşük hiperlipidemi riski; ikinci kuşak antipsikotiklerden ketiyapin, olanzapin, klozapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler olan klorpromazin, tiyoridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur (114).

Lindenmayer ve ark.'nın(167) yaptığı klozapin, risperidon, olanzapin veya haloperidol kullanan 157 hastanın 14 hafta takip edildiği bir çalışmada; olanzapin grubunda, total kolesterol düzeyinde, başlangıca göre 8. ve 14.haftadaki anlamlı artış süreklilik göstermiş, ancak haloperidol ve risperidon grubunda anlamlı değişiklik bulunmamıştır

Wu ve ark.'nın (170) 8 hafta süren, klozapin, risperidon, olanzapin ve sülpirid kullanan 112 hastayı kapsayan çalışmalarında da, olanzapin ve klozapin grubunda kolesterol ve trigliserit artışı anlamlı bulunurken, risperidon ve sülpirid kullanan hastalarda değişiklik gözlenmediği belirtilmektedir.

Chrzanowski ve ark.(174), 26. haftada olanzapin ile kolesterol ve LDL düzeyinde, anlamlı artış saptarken, aripirazol kullanan hastalarda azalma bildirmiştir. Bu çalışmada HDL düzeyinde olanzapin ile anlamlı düşme, aripirazol de anlamlı artış saptanmıştır.

Kinon ve ark.(175) 24 haftalık bir izlem çalışmasında olanzapin kullananlarda, ziprasidon kullananlara göre kolesterolü daha yüksek saptamıştır. Atmaca ve ark, (20) olanzapini, ketiyapin ve haloperidolle karşılaştırmış, olanzapin grubunda, diğer gruplara göre trigliserit düzeylerini daha yüksek bulmuştur.

Bizim çalışmamızda monoterapi alan hastalar, gruplar arası karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak ilk ölçümde kombine, olanzapin ve risperidon grubu için LDL ve total kolesterolün, paliperidon ve tipik grubuna göre belirgin derecede yüksek olduğu saptandı. Ayrıca bu gruptaki

hastaların ilk ölçümdeki HDL, TG, LDL ve total kolesterol düzeyleri normal kabul edilen sınırların üzerinde ya da üst sınıra çok yakındılar. İlk ölçümde en düşük trigliserit düzeyi tipik antipsikotik kullanan hastalardaydı.

Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde olanzapin, risperidon ve antipsikotik kombinasyonlarının lipid parametreleri açısından daha riskli olduğu, tipik antipsikotiklerin kısmen güvenilir olabileceği yorumu yapılabilir. Bizim hastalarımıza benzer şekilde kronik tedavi gören şizofreni hastalarından oluşan bir grupta, olanzapin ve risperidonun lipid parametrelerine etkisini araştıran Smith ve ark.(176), 5 aylık izlemde farklılık bulmamıştır. Yazarlar, uzun süre tipik ya da atipik antipsikotik kullanan hastalarda antipsikotiklerin lipid parametreleri üzerindeki etkisine karşı bir tolerans gelişebileceğini, kilo artışında gözleendiği gibi lipid parametrelerinde de bir plato dönemi olduğunu ileri sürmektedir.

Lipid profili üzerinde olanzapin ve klozapin ile daha yüksek; risperidon, ziprasidon, aripiprazol ve tipik antipsikotiklerde görece düşük risk bildiren çalışmaların ortak özellikleri, izlem sürelerinin, ilaçların akut dönem etkisini yansıtan 8-14 hafta gibi kısa olmalarıdır.

İlaçlar arasında belirgin fark bildiren uzun izlem çalışmalarında ise olanzapini aripirazol ya da ziprasidon gibi daha düşük riskli antipsikotiklerle karşılaştırmışlardır. İlginç olarak Newcommer ve ark.(171), olanzapin ve aripirazolün lipid parametrelerine etkisini aşırı kilolu 173 hastada, 16 haftalık izlemde farklı bulmamıştır.

Sonuç olarak, Smith ve ark.'nın(176), varsayımıyla uyumlu biçimde çalışma başlangıcında, lipid profili açısından olumsuz özelliklere sahip olan, BKİ'nin görece yüksek saptandığı, obeziteye eğilimli hastalardan oluşan grubumuzda, bu nedenlerle ilaç grupları arasında anlamlı farklılık bulmamış olabiliriz.

Ancak çalışmamızda trigliserit düzeylerinin (atipik+atipik) antipsikotik tedavisi alan hastalarda, tipik ve atipik antipsikotikleri tek başına kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksek, HDL düzeyinin ise yine kombine atipik antipsikotik kullanan grupta, yalnız bir atipik antipsikotik kullanan hastalara göre anlamlı

derecede düşük olduğu saptandı. İkili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark atipik ve atipik+atipik kombinasyonu kullanan hastalar arasında olmuştur($p=0,003$)

Beden yağ kitlesindeki dağılımın, visceral obesitenin MS için önemli bir risk faktörü olduğu bilinir. Bu yüzden bel çevresi ölçümü bu konuda yol gösterici olarak kabul edilir (177). Çalışmamızda, antipsikotik kombinasyonlarının lipidler üzerindeki olumsuz etkisini destekler biçimde atipik+atipik kombinasyonu kullanan hastalarda yalnız atipik kullanan hastalara göre ilk ölçümdeki bel çevresinin anlamlı ölçüde kalın olduğu bulundu.

Sonuçlarımız lipid profili üzerine, özellikle atipik antipsikotik kombinasyonlarının, tek başına atipik ve tipik antipsikotiklere göre olumsuz etkisinin daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız ayrıca, antipsikotik kombinasyonlarının metabolik parametreler üzerindeki etkilerini araştıran ve TG/HDL oranında artış bildiren Correll ve ark.'nın (173)sonuçlarıyla uyumludur.

Lipid profilinde uzunlamasına gerçekleşen değişiklikler açısından çalışmamızda, kombine terapi alan hastaların başlangıca göre son ölçümde, LDL ve kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Olanzapin kullanan hastalarda ilk ölçüme göre son ölçümde sadece LDL düzeylerinde, risperidon kullanan hastalarda LDL ve kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma izlendi.

Kombinasyon gruplarında ise, gruplar 6 aylık izlem sonunda lipid parametreleri açısından incelendiğinde, atipik antipsikotikleri hem tek başına, hem kombinasyon olarak kullanan hastalarda ve tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, başlangıca göre LDL ve kolesterol düzeylerinin, son ölçümde anlamlı derecede düştüğü bulundu. HDL düzeyleri ise yalnızca atipik grubunda son ölçümde ilk ölçüme göre anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgumuz oldukça şaşırtıcı olarak düşünülebilir. Çünkü bir önceki bölümde tartışıldığı gibi, en azından bazı ilaç gruplarında (olanzapin, risperdon, atipik kombinasyonları gibi), 6 ay gibi, görece uzun bir izlem dönemi sonrasında lipid parametrelerinde belirgin değişim olmaması ya da kötüleşme daha beklenen bir sonuç olabilirdi (170-176).

Yine aynı biçimde 6 ayın sonunda 21 hastada metabolik sendrom kriterlerinin düzeldiği, dolayısı ile artık MS tanısını karşılamadıkları bulundu. Bazı hastalar içinse

tersi bir süreç işlemiştir, metabolik parametrelerinde kötüleşme nedeniyle çalışma başında MS olmayan 21 hasta, çalışma sonunda MS geliştirmiştir. Literatürde, bizim çalışmamıza benzer biçimde doğal tedavi ortamında metabolik sendromun ve parametrelerinin gidişini takip eden az sayıda çalışma vardır. Antipsikotiklerin metabolik etkilerini araştıran pek çok çalışma metabolik açıdan bizim hastalarımıza göre daha temiz hasta gruplarında yapılmıştır; bazı çalışmalarda metabolik etkilerin daha iyi saptanabilmesi için metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastalar başlangıçta çalışma dışı bırakılmıştır. Dolayısı ile, şizofreni hastalarının doğal tedavi sürecinde metabolik sendromun gidişi konusundaki bilgilerimiz oldukça sınırlı kabul edilebilir. Bizim çalışmamıza benzer biçimde, 260 şizofreni hastasını 1 yıl boyunca metabolik sendrom açısından izleyen Schorr ve ark.(178) metabolik sendromun gidişinin dinamik bir süreç izlediğini, takip boyunca bizim gözlemlerimizle örtüşen biçimde bazı hastaların çalışma sonunda metabolik sendrom kriterlerini artık karşılamadığını, bazılarında ise bu süre boyunca metabolik sendromun geliştiğini bildirmektedir. Yine Çumurcu ve ark.(179), kronik tedavi gören çoğunluğu obezite eğilimi taşıyan, 32 şizofreni hastasında, üç aylık takip sonucunda, kan trigliserid düzeylerinde beklenenin aksine anlamlı bir azalma saptamışlardır.

Bu iki çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi hastalar taşıdıkları metabolik riskler konusunda bilgilendirilmiş; MS değişkenleri eşğin üstünde olan hastalara, bunun ciddi bir sağlık sorunu olduğu anlatılmış; diyet, egzersiz, endokrinoloji bölümüne başvuru gibi önerilerde bulunulmuştur. LDL ve kolesterol düzeylerinde belirgin azalma izlenen kombine terapi alan hastaların fiziksel aktivite düzeylerinin başlangıca göre son ölçümde anlamlı derecede artmış olması hastaların bu tür bir bilgilendirmeyi önemsedikleri ve yaşam biçimlerini değiştirmeyi denedikleri biçiminde yorumlanabilir. Sonuçta hastaların fiziksel aktivitesinin artması lipid profilini olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Kan Basıncı ve Metabolik Sendrom :

Vural ve arkadaşlarının çalışmasında hem sistolik hem diyastolik kan basıncı klozapin, risperidon ve olanzapin kullananlarda yüksek bulunmuştur (6). Literatürde antipsikotik ilaçların kan basıncı üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde Kaya ve ark (8), kan basıncı yüksekliğini bir ilaca özgül bulmamıştır. Hatta klozapin alan hastaların sistolik basınç (101.6 ± 14.2 mm/hg) ve diyastolik basınç (65 ± 10 mm/hg) ortalaması diğer ilaç gruplarına göre düşük değere sahiptir (8).

Diğer bir çalışmada da Kara, en yüksek sistolik ve diastolik kan basıncını ketiapin kullanan hastalarda, en düşük sistolik ve diastolik kan basıncını ise sertindol kullanan hastalarda bulmuştur. Bu sonuç, bu ilaçların kan basıncı değerlerinde yükselme yapabileceğini ve böylelikle kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (92).

Bizim çalışmamızda, monoterapi alan hastalar incelendiğinde, kombine terapi alan hastalarda diastolik KB'da, başlangıca göre son ölçümde, anlamlı artış saptandı.

Kombinasyon tedavisi alan hastalar incelendiğinde, diastolik KB, tipik antipsikotik tedavisi alan hastalar dışında tüm gruplarda, son ölçümde, ilk ölçüme göre anlamlı derecede yüksek bulundu, Risperidon kullanan hastaların diastolik kan basınçlarında anlamlı artış belirlendi. Paliperidon kullanan hastalar ise sadece sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir azalma gösterdiler.

Antipsikotik İlaçlar ve Şizofreni Şiddeti :

Çalışmamızda antipsikotik kombinasyonlarını kullanan hasta oranı yaklaşık %50ydi. Çoklu antipsikotik kullanımının şizofreni tedavisinde etkinliği konusunda kanıtlar sınırlı olsa da, sonuçlarımız rutin klinik uygulamada bunun en azından bizim hizmet verdiğimiz bölgede yaygın bir tedavi şekli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda atipikleri hem başka bir atipikle hem de tipik bir antipsikotikle kullanan hastaların şizofreni belirtilerinin ve hastalık şiddetlerinin daha yüksek

olduğunu bulduk. Şizofreninin doğasından kaynaklanan tedavi güçlükleri ve hastalığın daha şiddetli bir gidiş gösterdiği hastalarla baş etme sorunları nedeniyle hekimler, çoklu antipsikotik kullanımına yöneliyor olabilirler. Bulgularımız hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve çoklu antipsikotiklerin kullanıldığı hastaların, atipik antipsikotik kullanan hastalar gibi metabolik açıdan ciddi yan etkilere maruz kalabileceğini düşündürmektedir (173).

Çalışmamızın sınırlılıkları :

Çalışma naturalistik bir izlem çalışmasıdır, bu hastalar psikiyatri kliniklerinde düzenli takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Bu takipleri sırasında, çalışmanın başlangıcından önce hastalardaki vücut ağırlığı ve BKİ değişiklikleri takip eden hekimlerce fark edilip, kilo artışı gösteren hastalarda nispeten daha düşük riskli ilaçlarla tedaviye geçilmiş olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzun yaklaşık yarısı çoklu antipsikotik kullanmaktaydı. Bazı antipsikotikleri kullanan hastaların sayısı oldukça azdı. Tüm bunlar çalışmamızdaki ilaçların birbirinden bağımsız olarak neden olduğu MS la ilgili riskleri gözlemlememizi kısıtlamış olabilir.

Hastalardan ilk ölçüm sonrası MS açısından riskli bulunanlar Endokrinoloji bölümüne, diyetisyene yönlendirilmiş; günlük fiziksel aktivitelerini arttırmaları, diyet konusunda karbonhidrat ve yağ kısıtlamalarının uygun olduğu yolunda önerilerde bulunulmuştur. Çalışmanın sınırlılıklarından biri, çalışmaya alınan hastaların beslenme alışkanlıkları ve IPAQ dışında yaşam biçimleri ile ilgili verilerin kaydedilmemiş olmasıdır. Çalışmamızda yapılandırılmış bir diyet-egzersiz programı uygulanmamıştır. Bundan sonra, bu gibi programların, hastaların metabolik durumlarını ne düzeyde etkilediğinin araştırılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların lipid profilinde gözlenen düzelmenin, kötü ilaç uyumundan kaynaklanması olasılığı da akla gelmektedir. Çalışmamızda ilaç uyumu hasta ve hasta yakınlarından alınan bilgi doğrultusunda değerlendirildi. Ancak bu subjektif bir ölçüt olduğu için, ilaç uyumu konusunda daha objektif belirteçlerin dikkate alınması, gelecek çalışmalarda yararlı olabilir.

Hastaların metabolik durumu etkileyebilecek psikotrop ilaçların dışında eşzamanlı kullandıkları diğer ilaçlarla ilgili verilerin, ayrıntılı elde edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

MS açısından genetik riski yansıtabilecek, özgeçmiş ve soygeçmişteki diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi çalışmamızda değerlendirilmemiş olması bir diğer kısıtlılığımızdır.

Çalışmamızda kısıtlılıklar olsa da bu alanda yapılmış ve yapılması planlanan çalışmalara katkı sağlaması sebebiyle anlamlıdır.

Çalışmamız bölgedeki psikiyatri polikliniğine başvuran şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında MS yaygınlığının araştırıldığı ilk veriler olması açısından önemlidir. Ayrıca ülkemizde en fazla sayıda hasta ile yapılmış izlem çalışmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamız şizofrenide metabolik sendromun gidişini doğal tedavi ortamında araştıran ileriye dönük az sayıda çalışmadan biridir. Çalışmamızda şizofreni hastalarında çalışma başlangıcında bulduğumuz %44,5 MS oranı 6. ayın sonunda değişiklik bulunmadı, ancak hastaların % 8,6'sı metabolik sendromdan çıkarken % 10,5'i 6 ay içinde yeni MS geliştirdiği bulundu. Yaş ve hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, çalışmamızda MS geliştirenlerde daha yüksekti. 6 aylık izlemde MS sıklığında en belirgin artış olanzapin kullanan hastalarda, en belirgin azalma aripiprazol ve ziprasidon kullananlarda bulundu. Glukoz metabolizması üzerine, antipsikotik kombinasyonlarının olumsuz etkisi olduğu bulundu. Lipid profili üzerinde başlangıçta benzer biçimde antipsikotik kombinasyonlarının olumsuz etkisi gözlemlendi, ancak 6. ayın sonunda hastalarda bazı lipid parametrelerinde düzelme izlendi. Çalışmamızda MS ve riskleri konusunda hastaları bilgilendirip, uygun önerilerde bulunmanın metabolik açıdan olumlu bir gidişe yol açabileceği düşünüldü. Şizofrenide metabolik sorunların ülkemizdeki durumunun daha iyi saptanabilmesi için, çok merkezli, prospektif, kontrollü, daha uzun takip süreli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

1. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda ilk ölçümdeki MS sıklığı %44,5 son ölçümde ise %45 olarak bulundu.
2. Metabolik Sendrom sıklığı tanı ve cinsiyetler arasında farklı değildi.
3. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak farklı değildi.
4. Metabolik Sendrom sıklığı, hastalığı ileri yaşlarda başlamış hastalarda anlamlı derecede daha fazlaydı.
5. Metabolik Sendrom sıklığı, hastalık süresi uzun süren hastalarda anlamlı derecede artış gösteriyordu.
6. Metabolik Sendrom sıklığı, monoterapi hastalarında, ilk ölçümde en fazla sırasıyla amisülpirid, aripiprazol ve paliperidon kullanan hastalarda, son ölçümde yine sırasıyla amisülpirid, olanzapin ve paliperidon kullanan hastalarda bulundu. İlaç grupları arasında anlamlı fark yoktu.
7. Metabolik Sendrom sıklığı, monoterapi hastalarında, ilk ölçümde en az sırasıyla ketiyapin, tipik antipsikotik ve sertindol kullanan hastalarda, son ölçümde yine sırasıyla aripiprazol ve tipik antipsikotik kullanan hastalarda saptandı. İlaç grupları arasında anlamlı fark yoktu.
8. Metabolik Sendrom sıklığı başlangıca göre son ölçümde en fazla olanzapin kullanan hastalarda artış gösterirken, yine en fazla azalma aripiprazol ve ziprasidon kullanan hastalarda saptandı.
9. Kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında metabolik sendrom sıklığı, ilk ve son ölçümde en fazla, atipik+atipik antipsikotik alan grupta saptandı.

10. Kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında metabolik sendrom sıklığı, ilk ölçümde en az, tipik+atipik antipsikotik alan grupta, son ölçümde en az, yalnız tipik antipsikotik alan hastalarda saptandı.

11. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, başlangıca göre son ölçümde, tipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda ve atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, glukoz düzeylerinin, anlamlı düzeyde arttığı bulundu. Monoterapiler açısından başlangıca göre son ölçümde anlamlı artış, kombine tedavi alan hastalarda saptandı.

12. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, başlangıca göre son ölçümde, yalnız atipik, tipik+atipik ve atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, kolesterol düzeylerinin, anlamlı düzeyde düştüğü bulundu. Monoterapiler incelendiğinde ise başlangıca göre son ölçümde, kombine terapi alan hastalarda anlamlı derecede düştüğü saptandı.

13. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, yalnızca atipik grubunda son ölçümde ilk ölçüme göre, HDL düzeylerinin, anlamlı düzeyde arttığı bulundu. Monoterapi gruplarının tümünde HDL düzeylerinde artış vardı; ancak anlamlı değildi.

14. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, başlangıca göre son ölçümde, yalnız atipik, tipik+atipik ve atipik+atipik antipsikotik tedavisi alan hastalarda, LDL düzeylerinin, anlamlı düzeyde düştüğü bulundu. Monoterapiler açısından ise olanzapin ve risperidon kullanan hastalarda başlangıca göre son ölçümde, LDL düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü saptandı.

15. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, başlangıca göre son ölçümde, trigliserit düzeylerinin, tüm gruplarda artış gösterdiği bulundu. Monoterapiler açısından, son ölçümde ilk ölçüme göre kombine grup ve olanzapin grubundaki artış belirgindi. Ancak bu artışlar anlamlı değildi.

16. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, tipik antipsikotik tedavisi alan hastalar dışında tüm gruplarda son ölçümde, ilk ölçüme göre diastolik kan basıncının

anlamli derecede yükseldiği bulundu. Monoterapiler açısından, son ölçümde ilk ölçüme göre artma, kombine tedavi alan grupta ve risperidon grubunda anlamliydi.

17. Kombinasyon tedavileri açısından incelendiğinde, ilk ölçüme göre son ölçümde, sistolik kan basıncının, anlamli farklılık göstermediği bulundu. Monoterapiler açısından, başlangıca göre son ölçümde paliperidon kullanan hasta grubunda anlamli düzeyde azalma gösterdi.

18. Kombinasyon tedavileri incelendiğinde tipik+atipik grubunda, çalışma sonunda başlangıca göre, insülin, HOMA ve MET düzeylerinde anlamli artış izlendi. Monoterapiler grubunda ise kombine tedavi alan hastalarda, başlangıca göre son ölçümde insülin, HOMA ve MET düzeylerindeki artış anlamliydi.

19. Kombinasyon tedavileri açısından ve monoterapiler açısından incelendiğinde, vücut ağırlığı ve bel çevresi açısından başlangıca göre son ölçümdeki değişiklikler anlamli değildi.

20. İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamayan 21 hasta (% 8,6), son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılıyordu.

21. İlk ölçümde MS tanı kriterlerini karşılayan 21 hasta (%10,5), son ölçümde MS tanı kriterlerini karşılamıyordu.

22. Atipikleri hem başka bir atipik, hem de tipik bir antipsikotikle kombine kullanan hastaların şizofreni belirtileri ve hastalık şiddetleri daha yüksekti.

ÖZET

Tipik Ve Atipik Antipsikotik Kullanan, Şizofreni Ve Şizoaffektif Bozukluğu Olan Hastalarda, Metabolik Sendrom Sıklığı:6 Aylık İzlem Çalışması

Dr.Özgür Kalkancı

Bu naturalistik izlem çalışmasında, tipik ve atipik antipsikotik ilaç kullanan, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda, metabolik sendrom sıklığının, hastaların başlangıç ve 6 aylık izlem sonundaki metabolik durumları ile klinik özellikleri ve farmakolojik tedavileri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde ve Denizli Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak veya ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı almış, toplam 245 hasta alınmıştır. Hastaların 200'üne 6 ay sonraki kontrolde tekrar ulaşılabilmektedir.

Hastaların tümü için sosyodemografik ve klinik formu doldurulmuş; yine tüm hastalara DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Uluslar arası Fiziksel Aktiviteler Anketi (IPAQ-Kısa Form), Klinik Global İzlenim (CGI) (şiddet ve düzelme) uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların, başlangıçta ve 6 ay sonraki kontrolde, açlık kan şekeri, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, insülin değerleri, o sıradaki ,kan basınçları, ,boyları, bel çevreleri değerleri ve vücut ağırlıkları değerlendirildi.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı, ilk ölçümde %46,2, son ölçümde ise %53,8 olarak bulundu.

Çalışmamızda tüm hastalarda çalışma başlangıcında bulduğumuz %44,5 MS oranında, 6. ayın sonunda değişiklik bulunmadı; ancak hastaların % 8,6'sı metabolik sendromdan çıkarken % 10,5'nin 6 ay içinde yeni MS geliştirdiği bulundu. Yaş ve hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, çalışmamızda MS geliştiren hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Eğitim yılı, çalışmamızda MS geliştiren hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. 6 aylık izlemde MS sıklığında en belirgin artış olanzapin kullanan hastalarda, en belirgin azalma ise aripiprazol ve ziprasidon kullanan hastalarda bulundu. Glukoz parametreleri açısından antipsikotik kombinasyonlarının olumsuz etkisi olduğu bulundu. Lipid profili üzerinde, başlangıçta benzer biçimde antipsikotik kombinasyonlarının olumsuz etkisi gözlemlendi, ancak 6. ayın sonunda hastalarda bazı lipid parametrelerinde düzelme izlendi.

Çalışmamızda metabolik sendrom ve riskleri konusunda hastaları bilgilendirip, uygun önerilerde bulunmanın ve hastaların takibi sırasında kan değerlerinin ve vücut ölçümlerinin rutin olarak yapılmasının, metabolik açıdan olumlu bir gidişe yol açabileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

Metabolic Syndrome Frequency In Schizophrenia And Schizoaffective Disordered Patients Treated With Typical And Atypical Antipsychotics: 6 Month Follow-Up Study

Özgür Kalkancı MD.

The aim of this naturalistic follow-up study is to investigate the metabolic syndrome (MS) frequency and the relations between pharmacological treatment and metabolic conditions and clinical features in schizophrenia and schizoaffective disordered patients treated with typical and atypical antipsychotic in the baseline and after 6 months follow-up.

Totally 245 patients were enrolled in to our study diagnosed as schizophrenia and schizoaffective disorder according to the DSM-IV diagnosis criteria and have been hospitalized or attended to outpatient clinics in Pamukkale University Education and Research Hospital, Medical Faculty, Clinic of Psychiatry and Denizli Government Hospital. 200 patients were available for next visit after 6 month later.

Sociodemographic and clinical information form was filled for all patients. And DSM-IV structured Clinical Interview (SCID-I), Calgary Schizophrenia Depression Scale (CSDS), The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-Short form) and Clinical Global Impressions Scale (CGI) (severity and improvement) were also applied for all patients.

Fasting glucose, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL cholesterol, insulin degrees and blood pressure, heights, waist size and body weights of the enrolled patients were assessed at the baseline and 6 month later at the end of the study.

Metabolic syndrome frequency data was obtained as %46.2 in the baseline and %53.8 at the last measurement.

There were no differences detected for 44.5 % MS degree rate in patient at the end of 6th month compared to baseline. However MS Disease improvement was observed for 8.6% and a new MS experienced for 10.5% of patients within 6 month. In MS experienced patients; age, disease duration, age of onset were significantly higher. Duration of education was significantly low in patients experienced MS in our study. It was observed that the frequency of MS was distinctly high for the patients treated with olanzapine and it was distinctly low for the patients treated with aripiprazole and ziprasidone. It was found that antipsychotic combinations have negative effects on glucose parameters. It was also observed that antipsychotic combinations have similar negative effects on lipid profile compared to baseline. But improvement was observed on lipid parameters for some of the patients at the end of 6 month treatment.

In our study it was considered that positive improvement of metabolic conditions can be achieved by performing blood value and weight measurements routinely and informing patients regarding metabolic disease risks disease by providing them useful suggestions.

KAYNAKLAR

1. Yüksel N. Psikofarmakoloji (3.baskı) Ankara: MN Medikal&Nobel Tıp Kitapevi 2007; 47-128
2. Ferting MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycemia associated with olanzapine. J Clin Psychiatry 1998; 59: 687-689.
3. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry (1999b); 60: 215-220.
4. Cotton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. Prev Chronic Dis 2006; 3: A42.
5. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 19: 124-132.
6. Vural M. Şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastalarında antipsikotik ilaç kullanımı ile metabolik sendrom ve diğer metabolik süreçlerin ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği. 2007: 1-43 (yayınlanmamış).
7. Görpe U. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul 1997; s: 47-51
8. Kaya M C, Vırt O, Altındağ A, Selek S, Bülbül F, Bulut M ve ark. Şizofrenide Metabolik Sendrom Sıklığı, Metabolik Sendromun Özellikleri ve Kullanılan Antipsikotiklerle İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 13-18

9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356- 359.
10. Kozan O, Oğuz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 548-553.
11. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal O. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29: 274-285.
12. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, John V, Parepally H, Gershon S et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder bipolar subtype. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 314-318.
13. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579.
14. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005; 80: 19- 32
15. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 753- 760.
16. Dixon L, Weidan P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenic samples. *Schizophr Bull.* 2000; 26: 903-912.

17. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* (1999a); 156: 1686-1696
18. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 7-10
19. Keltner NL. Metabolic syndrome: Schizophrenia and atypical antipsychotics. *Perspectives in Psychiatric Care*, 2006; 42: 204-207.
20. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 67-69.
21. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 212-217.
22. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni kavramı. (Sadock BJ, Sadock VA. Editors); Türkçe çeviri editörleri Aydın H, Bozkurt A. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Güneş Kitabevi, 2007; II. Cilt.
23. Kalyoncu A.Ö, Güllüm S. Esrar Kullanımı “Şizofreni”ye Yol Açabiliyor. *Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri Bülteni* 2007; 1-2
24. Howells JG. *The Concept of Schizophrenia: Historical Perspectives*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1991.
25. Öztürk OM. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı* (10.Basım). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 217-279.
26. Andreasen NC. Negative and positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 789-794.

27. Arihan G.A. Şizofreni Epidemiyolojisi. Şizofreni Dizisi 1998; 2: 64 -74.
28. Çetin M, Ceylan ME. Genel bilgiler. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. (3. baskı) İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 83-124.
29. Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı) Ankara: HYM Basın Yayım, 2007; 184-204.
30. Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A (editörler) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı (2.baskı). İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005; 134-154.
31. Abay E, Tekin S. Geçmişten günümüze şizofreni genetiği. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 2004; 12 (Ek 2): 21-30.
32. Herken H. Genetik. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-I'de. (3. baskı). İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 319-54.
33. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. Am J Psychiatry. 2004; 161: 889-895.
34. Ertuğrul A. Şizofreni etiyolojisi. Psikiyatri, Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 1: 6-14.
35. Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the gherlin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6672-6677.
36. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: Asimetrik Paralel, 2006; 63-94.
37. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Çizgi TıpYayınevi, 2001; 256-303.

38. Goldberg TE, Mark SA, Monica LG. Cognitive Substrates of Thought Disorder, I. The Semantic System. Am J Psychiatry 1998; 155:12
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). APA, Washington DC: 1994. Türkçe çevirisi; Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental, Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994 (çeviren Köroğlu E). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996.
40. Semiz ÜB. Şizofrenide rölaps. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. (3. baskı). İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 1313-1332.
41. Özpoyraz N. Psikozun sürekliliği kavramı: şizoaffektif bozukluğun yeri. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. (2. baskı). Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 211- 216.
42. Danacı ES. Şizoaffektif Bozukluk. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Kitabı (1. Baskı). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007; 287-301.
43. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and putative subtypes in the Roscommon family study. Am J Psychiatry 1995; 152: 755-764.
44. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı), Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 205-210.
45. Sönmez MB. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ile ziprasidonun kardiyak ekstrapiramidal ve metabolik

yan etkilerinin karşılaştırması.Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. 2007; 8-10 (yayınlanmamış)

46. Herken H. Diğer psikotik bozukluklar. Aydın H, Bozkurt A (Editörler). Klinik Psikiyatri Kitabı (2.Baskı). Ankara: Öncü Basımevi 2005; 155-157.
47. Semiz ÜB. Şizoaffektif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de (3. baskı). İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 1299-1312.
48. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6: 152-158.
49. Özbakkaloglu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: Metabolik Sendrom. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi 2003; 13: 121-127.
50. AYTEKİN O. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz. Yenigün M (Eds). Her yönüyle Diabetes Mellitus (2. baskı). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001; 697-791.
51. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42 -47.
52. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709 - 2716.
53. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998; 81: 18B - 25B.
54. Kylin E. Studienüber das Hypertonie-Hyperglykämie Hyperurikämie syndrome. Zentralblatt für innere Medizin 1923; 44: 105-127.

55. Kurtoğlu E. Metabolik Sendromlu olgularda fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İzmir: 2008
56. Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare? Current Psychosis and Therapeutics Reports. 2003; 1: 15-21
57. Metabolic syndrome and risk factors. Mayo foundation for medical education and research, By Mayo clinic staff 2004; 37: 454-474
58. Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: Metabolic effects and the role of abdominal adiposity. European Neuropsychopharmacology 2006; 16:142-148.
59. Gemalmaz A, Aydın S, Başak O, Disçigil G, Karul A. Prevalence Of The Metabolic Syndrome In A Rural Turkish Population: Comparison And Concordance Of Two Diagnostic Criteria. Turk J Med Sci 2008; 38: 159-165.
60. Lieberman J. Metabolic Changes Associated with antipsychotic use. J Clin Psychiatry 2004; 6: 8-13
61. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486 - 2497.
62. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, Vignati L, Schatzberg AF, Melby JC. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 1086-1089.

63. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003; 43: 60-66.
64. Ward AM, Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ et al. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clinical endocrinology* 2003; 58: 500-505.
65. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000; 106: 453-458.
66. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? : Evidence supporting obesity as them central feature. *Diabetes Care* 2001; 24:1758-1763.
67. Davis S, Granner D. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman J, Limbard L, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* (9th ed) New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co, 1996; 1487-1517.
68. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweightwomen: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 633-638.
69. Reaven GM. Insulin resistance: A chicken that has come to roost. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 892: 45 – 57
70. Kannel WB. High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 9B-12B.
71. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703.

72. Groop L, Widén E, Ferrannini E. Insulin deficiency or insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Error of metabolism or methods? *Diabetologia* 1993; 36: 1326-1331.
73. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic State. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
74. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268–1273.
75. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000; 55: 28-35.
76. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134 - 1146.
77. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 284-289.
78. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2002; 71: 239-257.
79. Jacob R, Chowdhury AN. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 23-31
80. Usta E, Metin Ö, Birsöz S. Şizofreni ve diyabet: Yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 207-216

81. Thakore JH. Metabolic Syndrome and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2005; 186: 455- 456.
82. Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Ming L. How Antipsychotics Work From Receptors to Reality. *Neuro Rx*, 2006; 3: 10-21
83. Yağcıoğlu E.A. Şizofreni tedavisi ve antipsikotik ilaçlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 49 -57.
84. Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 2000; 96: 651–656.
85. Gülpek D, Tokatlıoğlu B, Erol A. Ketiyapın kullanımının yol açtığı epileptik nöbet: Olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7: 240-243.
86. Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). *Psikiyatri temel kitabı* (2. baskı) Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; 648-57.
87. Sadock BJ, Sadock VA (Çeviri editörleri: H. Aydın, A. Bozkurt). *Kaplan ve Sadock Klinik Psikiyatri* (2. baskı) Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 418-506.
88. Çetin M. Antipsikotik ilaçlar. Işık E, Taner E, U Işık (editörler). *Güncel Klinik Psikiyatri* (2. Baskı). Ankara: Asimetrik Paralel, 2008; 583-602
89. Çetin M. Şizofrenide temel nöropsikofarmakoloji. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, şizofreni-I'de* (3. baskı) İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 83-124.
90. Çetin M. Antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinin temelleri. Ceylan E, Çetin M (Editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, şizofreni-II'de* (3. baskı) İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 861-880.

91. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. Klinik Psikiyatri, 2000; (Ek 1): 13-21
92. Kara B. Atipik antipsikotik kullanan şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom sıklığı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. 2009: (yayınlanmamış)
93. Davis JM, Janicak PG. Efficacy and safety of the new antipsychotics. Lancet 1994; 343: 476-477.
94. Stahl MS. Essential Psychopharmacology. United Kingdom: Cambridge University Pres. 1996; 222 - 289.
95. Soykan A, Şarman C. Şizofrenide heterojenite problemi üzerine. Türk Psikiyatri Dergisi 1993; 1: 47 - 54.
96. Casey DE. Side effect profile of new antipsychotic agents. J Clin Psychiatry 1996; 57 : 40 – 45
97. Brodie MS, Bunney EB. Serotonin potentiates dopamine inhibition of ventral tegmental area neurons in vitro. J Neurophysiol 1996; 76: 2077–2082.
98. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res 1999; 67-73.
99. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: asystematic review. Schizophr Res 2004; 71: 195 -212.
100. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004; 168-177.

101. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı? Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6: 259-266.
102. Russel MJ, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and theuropetic implications . CNS Drugs 2001; 15: 537-551.
103. Baptista T, Zarate J, Joobar R, Colasante C, Beaulieu S, Paez X et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. Curr Drug Targets 2004; 5: 279-299.
104. Yurtsever F, Danacı AE, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabeti mekanizması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 34-42.
105. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7: 167-72.
106. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs 2004; 64 :701-723.
107. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. Eur Neuropsychopharmacol. 2006; (Suppl 16) 3: 149-155
108. Çetin M. Klinik uygulamada antipsikotik tedavinin amaçları, yeni antipsikotikler ve yan etkileri. Ceylan ME, Çetin M (Editörler). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de. (3. baskı) İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005; 1019-66.
109. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. Prim Care Companion, J Clin Psychiatry 2004; 6: 8-13.

110. Baptista T, Kin Y, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanism, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219.
111. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother*, 2001; 2: 1571-1582
112. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33: 169-175.
113. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: Evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacology* 2004; 24(suppl 1): 7-14.
114. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1-17.
115. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*, (2. baskı) Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003; 150-157, 313-315.
116. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, Mc Dougle CJ. Antipsychotic use in children and adolescents prevalence, clinical relevance, and management. *Pediatr Drugs* 2004; 6: 33-44.
117. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002; 16: 77-89.
118. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 157-66.

119. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: Weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273 - 281.
120. Yüksel N. Psikofarmakoloji (3.baskı) Ankara: MN Medikal&Nobel Tıp Kitapevi,2007; 105-250.
121. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri* 2006; 9 (Ek 1) :5 – 16.
122. Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. *CMAJ* 2001; 2; 165: 943-945, 947-949.
123. Daniel DG. Tolerability of ziprasidone: an expanding perspective. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 19): 40-49.
124. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
125. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Pres, 1997.
126. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
127. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
128. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1992; 6: 201-208.

129. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1994; 11: 239-244.
130. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A ve ark. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37: 82-86.
131. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A ve ark. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37: 210-213.
132. Andreasen NC: Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Department of Psychiatry College of Medicine, The University of Iowa, 1983.
133. Andreasen NC: Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Department of Psychiatry College of Medicine, The University of Iowa, 1984.
134. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 12-15.
135. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 16-20
136. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM) 1976; 218-222.
137. Nosikov A, Gudex C (Eds.), WHO Europe: EUROHIS Developing Common Instruments for Health Surveys. Netherland, IOS Press 2003; 79-92.
138. Bauman A, Phongsavan P, Schoeppe S, Owen N. Physical activity measurement– a primer for health promotion. *Promot Educ.* 2006; 13(2) 92-103.

139. Burton NW, Turrell G: Occupation, hours worked, and leisure time physical activity. *Prev Med.* 2000; 31: 673-681.
140. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 1996; 124: 2-34.
141. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 778-783.
142. Ford E. Giles W, Mokdad A. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
143. Sanisoğlu S Y, Öktenli C, Hasimi A. Prevalence of metabolic syndrome - related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92.
144. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV, Hanssens L, Wampers M, Scheen A et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 87-93.
145. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M et al. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 74-77.
146. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2006; 21: 93-98.
147. Yazıcı MK, Yağcıoğlu AEA, Ertuğrul A. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients: A preliminary report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 520-521

148. Kurt E, Altınbaş K, Alataş G, Özver İ. Kronik psikiyatrik hasta servislerinde tedavi görmekte olan şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı. Türkiye'de Psikiyatri Dergisi 2007; 9: 141-145.
149. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. Am J Psychiatry 2005; 162: 1217-1221
150. Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. Psychosomatics 2006; 47:491-497
151. Henry A. Nasrallah, and John W. Newcomer. Atypical Antipsychotics and Metabolic Dysregulation: Evaluating the Risk/Benefit Equation and Improving the Standard of Care. J Clin Psychopharmacol 2004;24(Suppl 1): 7-14.
152. Correll CU, Fredericson AM, Kane JM, Marder DR, Marder DR, Marder DR, et al. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophr Res.2007; 89: 91-100.
153. Öyekçin D G. Bir grup şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasında metabolik sendrom sıklığı. Anatolian Journal of Psychiatry 2009; 10: 26-33
154. Cerit C, Yıldız M, Candan S, Psikotik Bozukluğu olan ve Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalarda Obezite Sıklığı ve Bir Yılın Sonunda Kilo Değişimi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006; 16: 1- 6.
155. Ried LD, Renner BT, Bengtson MA, Wilcox BM, Acholonu WWJ. Weight change after an atypical antipsychoticswitch. Ann Pharmacother 2003; 37: 1381-1386.

156. Parson VL. Estimation procedures for the 1985-94 NHIS Vital Health State 2, 1989; 110: 28-33.
157. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* (1999a); 156: 1686-1696
158. Fligel KM, Carroll MD, Ogden CI, Johnson C. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
159. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: Extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 152-164.
160. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et al. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
161. Brecher M, Rak IW, Westhead EK. The long-term effect of quetiapine monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2000; 4: 287 - 292.
162. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: Weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
163. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 23): 5 - 12.
164. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, Mc Evoy J et al. Antipsychotic induced weight gain and therapeutic response. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 244-251.

165. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975 - 981.
166. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Diabetes and schizophrenia- effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 342-347.
167. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
168. Caballero E. Obesity, diabetes, and the metabolic syndrome: new challenges in antipsychotic drug therapy. *CNS Spectr* 2003; 8(Suppl 2): 19-22.
169. Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 205-212.
170. Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186: 572-578.
171. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1046-1056.

172. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009; 35: 443-457
173. Correll CU, Frederickson A M, Kane J M, Manu P. Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89: 91-100.
174. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189: 259-266.
175. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, Adams DH, Ascher-Svanum H, Sirus SG. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 157-162.
176. Smith RC, Lindenmayer JP, Hu Q, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J et al. Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized five month study. *Schizophr Res* 2010; 120: 204-9.
177. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels: 2005.
178. Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1106-11.
179. Cumurcu B E, Tümüklü M N, Çam Çelikel F, Demir S, Eğri M. Bir Üniversite Hastanesinde Psikotik Bozukluk Hastalarında Atipik Antipsikotik Kullanımının Metabolik Etkileri. *Yeni Symposium* 2009; 47:203-210

EKLER

Ek.1

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ AD																																															
ŞİZOFRENİDE METABOLİK SENDROM ANAMNEZ FORMU																																															
Hasta Adı Soyadı :	Doğum Yeri :																																														
Doğum tarihi / Yaşı :	Adres :																																														
Mesleği :																																															
Eğitim Düzeyi :	Telefon :																																														
Medeni Durumu :																																															
Cinsiyeti :	Sosyal Güvence:																																														
Ailede tıbbi hastalık :																																															
Ailede psikiyatrik hastalık:																																															
Alışkanlıklar :																																															
Tıbbi hastalıklar ve süreleri :																																															
Hospitalizasyon sayıları ve süreleri :																																															
İntihar öyküsü :																																															
Tanı :																																															
İlk Tanı Tarihi / Yeri :																																															
Kullandığı İlaçlar ve Süreleri :																																															
	<table border="1"><thead><tr><th>Tipik</th><th>Doz</th><th>Süre</th></tr></thead><tbody><tr><td>Haloperidol</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Flufenazin</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Zuklopentiksol</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pimozid</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Klorpromazin</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Flupentiksol</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tiyoridazin</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Atipik</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Olanzapin</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Risperidol</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ketiapin</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ziprasidon</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Aripiprazol</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Amisülprid</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	Tipik	Doz	Süre	Haloperidol			Flufenazin			Zuklopentiksol			Pimozid			Klorpromazin			Flupentiksol			Tiyoridazin			Atipik			Olanzapin			Risperidol			Ketiapin			Ziprasidon			Aripiprazol			Amisülprid			
Tipik	Doz	Süre																																													
Haloperidol																																															
Flufenazin																																															
Zuklopentiksol																																															
Pimozid																																															
Klorpromazin																																															
Flupentiksol																																															
Tiyoridazin																																															
Atipik																																															
Olanzapin																																															
Risperidol																																															
Ketiapin																																															
Ziprasidon																																															
Aripiprazol																																															
Amisülprid																																															

sy 1

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKIYATRİ AD
ŞİZOFRENİDE METABOLİK SENDROM ANAMNEZ FORMU

Şu andaki tedavi :

Tedaviye uyum :

Hastalığın gidişi : () ilk epizod

() geçirilmiş tek epizod tam remisyonda

() geçirilmiş tek epizod kısmi remisyonda

() epizodlar arasında reziduel semptomlar olmaksızın epizodik

() epizodlar arasında reziduel semptomlar gösteren epizodik

() sürekli

	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	Notlar:
Tarih:			
Bel çevresi (cm)			
Kan basıncı (mm/hg)			
HDL (mg/dl)			
Trigliserid (mg/dl)			
Kolesterol (mg/dl)			
Glukoz (mg/dl)			
İnsülin (mU/ml)			
HOMA İNDEKSİ			
SANS			
SAPS			
Calgary			
EBDO			
CGI			

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? Kendini 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 karşılaştırdığımızda, 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 zamanda 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 1 saat önce uyanıyor.

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

NEGATİF BELİRTİLER DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

DUYGULANIMDA DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

1. Değişmeyen yüz ifadesi	0	1	2	3	4	5
2. Kendiliğinden hareketlerde azalma	0	1	2	3	4	5
3. Jestlerde azalma	0	1	2	3	4	5
4. Zayıf göz ilişkisi	0	1	2	3	4	5
5. Duygusal Tepkisizlik	0	1	2	3	4	5
6. Sesle vurgulamada yetersizlik	0	1	2	3	4	5
7. Duygulanımda düzleşmenin global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ALOJİ

8.Konuşma yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
9.Konuşma içeriğinin yoksulluğu	0	1	2	3	4	5
10.Bloklar	0	1	2	3	4	5
11.Yanıttan önce bekleme süresinin uzaması	0	1	2	3	4	5
12.Alogiyanın global değerlendirmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ENERJİ ve İSTEĞİN AZALMASI

13.Kendine bakım ve temizlik	0	1	2	3	4	5
14.İş ya da okulda sebatsızlık	0	1	2	3	4	5
15.Fizik enerjinin azalması	0	1	2	3	4	5
16.Enerji ve isteğin azalmasının global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

ZEVK ALMAMA ve TOPLUMSAL ÇEKİLME

17.Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler	0	1	2	3	4	5
18.Cinsel etkinlik	0	1	2	3	4	5
19.Yakınlık duygusu ve yakınlıkta yetersizlik	0	1	2	3	4	5
20.Arkadaş ve akranlar ile ilişkiler	0	1	2	3	4	5
21.Zevk alma ve toplumsal çekilmenin global değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

DİKKAT

22.Sosyal Dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
23.Mental durum değerlendirmesi sırasında dikkatsizlik	0	1	2	3	4	5
24.Dikkatin global olarak değerlendirilmesi	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

Ölçeğin Toplam Skoru ()

POZİTİF BELİRTİLER DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=Yok 1=Şüpheli 2=Hafif 3=Orta 4=Belirgin 5=Şiddetli

VARSANILAR

1. İşitsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
2. Yorum yapan sesler	0	1	2	3	4	5
3. Aralarında konuşan sesler	0	1	2	3	4	5
4. Somatik ya da dokunsal varsanılar	0	1	2	3	4	5
5. Koku varsanıları	0	1	2	3	4	5
6. Görsel varsanılar	0	1	2	3	4	5
7. Global olarak varsanılar	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

SANRILAR

8. Kötülük görme sanrıları	0	1	2	3	4	5
9. Kıskançlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
10. Suçluluk ya da günahkarlık sanrıları	0	1	2	3	4	5
11. Büyüklük sanrıları	0	1	2	3	4	5
12. Dinsel sanrılar	0	1	2	3	4	5
13. Somatik sanrılar	0	1	2	3	4	5
14. Referans sanrıları	0	1	2	3	4	5
15. kontrol edilme sanrıları	0	1	2	3	4	5
16. Düşünce okunması sanrıları	0	1	2	3	4	5
17. Düşünce yayınlanması	0	1	2	3	4	5
18. düşünce sokulması	0	1	2	3	4	5
19. Düşünce çekilmesi	0	1	2	3	4	5
20. Global olarak sanrılar	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

GARİP DAVRANIŞ

21.Giyim ve görünüm	0	1	2	3	4	5
22.Toplumsal ve cinsel davranış	0	1	2	3	4	5
23.Salırgan ve taşkın davranış	0	1	2	3	4	5
24.Yineleyici ya da stereotipik davranış	0	1	2	3	4	5
25.Global olarak garip davranış	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

26.Raydan çıkma	0	1	2	3	4	5
27.Teğetsillik	0	1	2	3	4	5
28.Enkoherans	0	1	2	3	4	5
29.Mantıksızlık	0	1	2	3	4	5
30.Çevresel konuşma	0	1	2	3	4	5
31.Baskılı konuşma	0	1	2	3	4	5
32.Çelinebilir konuşma	0	1	2	3	4	5
33.Klang çağrışım	0	1	2	3	4	5
34.Global olarak yapısal düşünce bozukluğu	0	1	2	3	4	5

Altölçek Toplam ()

UYGUNSUZ DUYGULANIM

35.Uygunsuz Duygulanım	0	1	2	3	4	5
------------------------	---	---	---	---	---	---

Altölçek

Toplam ()

Ölçeğin Toplam Skoru ()

CLİNICAL GLOBAL İMPRESSION**CGI****A)Hastalığınızın ağırlığı hakkında genel izlenim**

Klinik deneyimlerinizi göz önüne aldığımızda hastanız şu anda mental olarak ne kadar hasta? (son iki günü dikkate alınız)

1. Normal
2. Sınırdaki ruhsal bozukluk
3. Hafif derecede hasta
4. Orta derecede hasta
5. Belirgin derecede hasta
6. Ciddi derecede hasta
7. En ağır hastalar arasında

B)Yaşam kalitesi

Hastanızın yaşam kalitesinin ne derece değiştiğini belirtiniz.Yanıt verirken aşağıdaki sınıflamaları göz önünde bulundurunuz:

Fiziksel durum, İşlevsel kapasite, İyilik hali, Toplumsal İlişkiler ve Ekonomik Durum

1. Son derece düzeldi
2. Çok düzeldi
3. Pek az düzeldi
4. Değişiklik olmadı
5. Biraz kötüleşti
6. Çok kötüleşti
7. Son derece kötüleşti

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

Araştırmanın Konusu:

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının araştırılması ve bunun 1. ve 2. kuşak antipsikotik kullanımı ile olası ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hasta Adı-Soyadı:

TC Kimlik No:

Tarih:

Baba Adı:

Doğum yeri ve yılı:

Hastane protokol no:

Yatış dosya no:

Yukarıda kimliği belirtilen ben

Psikiyatri polikliniğinden takip ve tedavimi sürdürmekteyim. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının araştırılması ve bunun 1. ve 2. kuşak antipsikotik kullanımı ile olası ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanan çalışmada kullanılmak üzere hastalığım ve tedavim ile ilgili bilgilerin toplanacağı, kan örneğimin alınacağı, bu hastalıkla ilgili daha ileri bilgilerin ulaşılması amacıyla psikiyatri klinik ölçeklerinin ve laboratuvar tetkiklerinin uygulanacağı, çalışma süresince tedavime ve beni takip eden hekimin önerilerine müdahale edilmeyeceği tarafıma açıkça anlatılmıştır. Bu araştırmanın amacının Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının araştırılması ve bunun 1. ve 2. kuşak antipsikotik kullanımı ile olası ilişkilerinin ortaya konulması olduğunu öğrendim, anlamadığım ya da merak ettiğim konuları sordum, yanıtları ayrıntılı olarak açıklandı. Araştırma süresince benim ya da takip eden hekimin onaylamadığı bir tedavi girişiminde bulunulmayacağı tarafıma bildirildi.

Kan alımı ile ilişkili riskler hafif bir rahatsızlık ve zedelenme olarak bildirildi. İlaçların tedavi doz aralığında kullanılacağı tarafıma bildirildi.

Kendi isteğimle çalışmadan ayrılmam durumunda tedavimin aksamayacağı tarafıma bildirildi.

Benimle ilgili olarak alınan bilginin yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacağı ve isimlerin gizli tutulacağı bana anlatıldı. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle, gönüllü olarak kabul ediyorum. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, daha sonraki görüşmeleri kabul etmeyebileceğimi ve istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun ya da olmasın, araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum. Bu çalışma ile ilgili bana ve bağlı olduğum kuruma mali yük getirilmeyeceği bana söylendi.

Bu koşullar altında hastamın/kendimin amacı ve ayrıntıları anlatılmış olan araştırmaya katılmasını kabul ediyorum.

Hasta yakını/velisi Adı soyadı:

Hastanın Adı-Soyadı:

Hekim

Adı-Soyadı:

İmzası:

Klinik Sorumlu Hekim

Adı-Soyadı:

İmzası:

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

SAYI :B.30.2.PAÜ. 0.01.00.00-200/4834
KONU :Çalışma Başvurusu

20/09/2008

Sayın;


Doç. Dr. Filiz KARADAĞ
Psikiyatri Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi: 22.09.2008 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurduğunuz "Tipik ve atipik antipsikotik ile tedavi edilen şizofreni hastalarında metabolik sendrom: 1 yıllık izlem çalışması" konulu çalışmanız Tıbbi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 23.09.2008 tarih ve 11 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra Biyokimyasal tetkikleri yapılacağı laboratuvar sorumlusunun uygun görüşünün kuruluza iletilmesinden sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr.Neşe ÇALLI DEMİRKAN
Dekan'a.
Dekan Yardımcısı



PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Sayı : B.30.2.PAÜ.0.05.02.00/1011

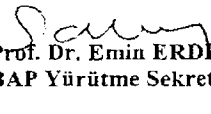
17/12/2008

Konu : Proje

Sayın: Doç.Dr. Filiz KARADAĞ

Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 04/12/2008 tarih ve 06 sayılı toplantısında 2008TPF029 numaralı "Tipik ve Atipik Antipsikotik ile Tedavi Edilen Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom: 12 Aylık İzlem Çalışması" isimli TUS Projenizin 5.810.00-YTL olarak desteklenmesine karar verilmiştir. Birimimiz web sitesinden temin edebileceğiniz; projenizin başlatılabilmesi için doldurmanız gereken **proje protokolü** (iki nüsha) ve ilk rapor dönemi için almak istediğiniz mal veya hizmet alımlarına ilişkin **malzeme talep formunu** (makine teçhizat talebi varsa şartnameleriyle birlikte bap@pau.edu.tr adresine) e-posta ile göndermeniz ve ayrıca bir suretini doldurup imzaladıktan sonra birimimize 26/12/2008 tarihine kadar teslim etmeniz hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Emin ERDEM
BAP Yürütme Sekreteri