

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ATİPİK ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ, DİĞER
PSİKOTİK BOZUKLUKLAR VE BİPOLAR BOZUKLUĞU
OLAN HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilge KARA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2009**

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan Sn. Doç Dr. Murad ATMACA hocama en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve kıymetli fikirlerinden istifade ettiğim Sn. Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, Sn. Doç Dr. Murat KULOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir zaman katkılarını unutmayacağım asistan doktor arkadaşlarıma ve bölümümüz personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelebilmem için maddi manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem, babam'a teşekkür ederim. Çalışmalarım boyunca manevi desteğini her zaman yanımda bulduğum sevgili eşim Murat KARA ve oğlum Şahan ve kızım Neva'ya şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Atipik antipsikotik ilaçlar ilk zamanlar dirençli şizofrenik olgularda tercih edilirken; günümüzde şizofreni olgularının yanında bipolar bozukluk, psikotik depresyon ve pek çok değişik psikiyatrik bozuklukta, birinci ya da ekleme seçeneği olarak tedavi programlarına girmeye başlamıştır.

Atipik antipsikotiklerin kullanımı hem diyabet hem de metabolik sendrom riskini artırır. Yakın zamana kadar dikkatler daha çok psikiyatrik hastalardaki metabolik sendrom sıklığındaki artış üzerinde odaklandı. Birçok yayın atipik antipsikotiklerle tedavi esnasında yeni teşhis edilen diyabet vakalarını ortaya çıkardı, yine de atipik antipsikotik kullanımıyla mı metabolik sendrom arasında bağlantı var, yoksa bu popülasyonda ilaç kullanımından bağımsız olarak artmış bir risk mi söz konusu olduğu sorusu halen cevapsızdır. Her şeye rağmen klinik çalışmalarda atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendroma yol açıcı metabolik etkileri gösterilmiştir.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, antipsikotik kullanan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrısız bozukluk ve bipolar bozukluk tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 47 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, pozitif ve negatif sendrom ölçeği ve SCID-I uygulanmıştır. Çalışma ölçütlerine uyan hasta gruplarında metabolik sendrom sıklığına bakılmıştır.

Antipsikotik kullanan hasta gruplarında MS ve diğer metabolik bozuklukların sıklığında artış olduğu ve antipsikotik kullanımı ile de metabolik bozukluklar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bundan sonra yapılacak kontrollü izlem çalışmaları bu konuya daha fazla ışık tutacaktır. Ama yine de elimizdeki bilgiler yeni kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında metabolik sendrom riskinin arttığını ve diyabetin daha erken yaşlarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle hastaların sağaltım sürecinde bu açıdan da izlenmesi ve zaten diyabet ve metabolik

sendrom riski yüksek olan hastalarda ilaç seçiminde daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atipik antipsikotik, şizofreni, bipolar bozukluk, metabolik sendrom

2.ABSTRACT

THE PREVALENCE OF THE METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIA, BIPOLAR AND THE OTHER PSYCHOTIC DISORDERS PATIENTS WHO TREATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Atypical antipsychotic drugs chosen first for treatment refractory schizophrenic patients, recently they are used for bipolar disorders, psychotic depression and the other psychiatric disorders. Atypical antipsychotics (AP) are the first or adjuvant choice for the treatment programs.

Treatment with antipsychotic medications can induce diabetes mellitus (DM) and metabolic syndrome (MS). The current literatures indicated the increase risk of MS prevalence in psychiatric disorders. Recently, authors detected new diabetic diagnose in patients with treated antipsychotics. However, it's unknown whether the MS is an independent risk factor or related with antipsychotic medication. Previous studies have reported that AP medication increase the metabolic side effects.

The study comprised 47 schizophrenia, bipolar and the other psychotic disordered patients treated with antipsychotics who had applied to Firat University Firat Medical Center Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with schizophrenia, bipolar and the other psychotic disorder according to the criteria of DSM - IV. The patients were administered the sociodemographical data form and SCID. In the patients who were met the study criteria, glucose, triglyceride, cholesterol, and subtypes levels were obtained.

This study demonstrate that antipsychotic medication is a powerful risk factor for occurrence MS and the metabolic disorders. Patients who have high MS risks and the drug choice must be carefully followed.

Key words: Atypical antipsychotic, schizophrenia, bipolar disorder, metabolic syndrome.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
2.ABSTRACT	vi
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. ŞİZOFRENİ	1
1.1.1.TANIM.....	1
1.1.2. KLİNİK GÖRÜNÜM	1
1.1.2.1. Belirti ve Bulgular	1
1.1.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri.....	7
1.1.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	9
1.2. ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK.....	12
1.2.1.TANIM.....	12
1.2.2. KLİNİK GÖRÜNÜM	13
1.2.2.1. Belirti ve Bulgular	13
1.2.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri.....	14
1.2.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	15
1.3. SANRISAL (PARANOİD) BOZUKLUK.....	15
1.3.1. TANIM.....	15
1.3.2. KLİNİK GÖRÜNÜM	16
1.3.2.1. Belirti ve Bulgular	16
1.3.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri.....	17
1.3.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	18
1.4. BİPOLAR BOZUKLUK	19
1.4.1. TANIM.....	19
1.4.2. KLİNİK GÖRÜNÜM	19
1.4.2.1. Belirti ve Bulgular	19
1.4.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri.....	20
1.4.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ.....	25

1.5. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER	25
1.5.1. TANIM	25
1.5.2. TARİHÇE	26
1.5.3. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN MEKANİZMASI	28
1.5.4. ANTİPSİKOTİKLERİN METABOLİK YAN ETKİLERİ	30
1.5.5. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER	34
1.6. METABOLİK SENDROM	36
1.6.1. TANIM	36
1.6.2. EPİDEMİYOLOJİ	37
1.6.3. ETİYOLOJİ	39
1.6.4. TANI KRİTERLERİ	40
1.6.5. METABOLİK SENDROMUN FİZYOPATOLOJİSİ	41
1.6.6. METABOLİK SENDROM TEDAVİSİ	45
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
2.1. Hasta Grupları	46
2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	46
2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	46
2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)	47
2.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	47
2.2.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)	47
2.3. Uygulama	48
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	49
3. BULGULAR	50
3.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	50
3.2. ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre MS sıklığı	51
3.3. ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	51
3.4. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı	52
3.5. Hastalık tanılarına göre MS sıklığı	53
3.6. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda metabolik parametrelerin karşılaştırılması	53

4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	74
6. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO LİSTESİ

No	Sayfa
Tablo 1 : Şizofrenide prognostik belirleyiciler.....	11
Tablo 2 : Atipik antipsikotiklerin reseptör bağlanma profilleri.....	29
Tablo 3 : Metabolik sendromun klinik yansımaları.....	37
Tablo 4 : Metabolik sendromla eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler.....	41
Tablo 5 : Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	41
Tablo 6 : Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım.....	46
Tablo 7 : Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	50
Tablo 8 : ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre metabolik sendrom sıklığı.....	51
Tablo 9 : ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı.....	52
Tablo10 : Farklı ilaç gruplarında metabolik sendrom sıklığı.....	52
Tablo 11 : Hastalık tanılarına göre metabolik sendrom sıklığı.....	53
Tablo12 : Farklı ilaç gruplarında metabolik parametrelerin karşılaştırılması.....	55

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
EP	: Ekstra Piramidal
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)
TG	:Trigliserid
TEKHARF	:Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

1. GİRİŞ

1.1. ŞİZOFRENİ

1.1.1. TANIM

Şizofreni, varsanı ve sanrılara eşlik eden davranış bozukluklarının görüldüğü, kişinin kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekildiği ruhsal bir bozukluktur. Erken yaşlarda başlayarak hayat boyu devam etmekte, kişinin yıkılması ile birlikte kötü bir seyir göstermektedir (1).

Şizofreninin kökeni Yunanca “yarma” anlamındaki skhizein ve düşünce anlamındaki “phrin” den gelir (2). Daha sonra zihin bölünmesi veya yarılmaya tanımlaması ile günümüzde kullandığımız biçimi ile şizofreni haline dönüşmüştür (3).

Genç yaşta başlaması, uzun sürmesi, hem hastalarda hem de ailelerde son derece olumsuz etkilere sebep olması ve toplumun kabullenmedeki güçlüğü hastalığın sosyal yönünü daha da ağırlaştırmaktadır. Beynin en önemli fonksiyonları olan duyu, düşünce ve davranış alanında da görülen bu bozukluklar, kişinin bütün insan ilişkilerini ve gerçek hayatını derinden etkilemektedir (4).

Şizofreni birçok belirtinin biraraya gelmesi ile tanımlanan bir sendromdur. Bu sendromun bileşenleri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterebilirler. Şizofrenin hem kliniği hem de seyri bu denli çeşitli olunca akla ilk gelen olasılık şizofreni kavramı içinde birden çok hastalığın biraraya gelmiş olduğudur (5). Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir (6).

1.1.2. KLİNİK GÖRÜNÜM

1.1.2.1. Belirti ve Bulgular

Dil ve iletişim bozuklukları: Ses tonu genellikle tekdüzedir ve duygulanımını belli etmez (7). Düşünceler amaçsızdır, konuşmaları bir yöne yönelmez. Hasta birbiri ile ilgili bağlantılı düşünce akımını sürdüremez. Düşünceler bir alandan diğerine çok çabuk değişir ve iletişim ileri derecede bozulur. Buna “çağrışımlarda çözülme” denir. Çevresel veya

teğetsel konuşma olabilir. Konuşma içeriği fakirleşir. Çağrışımları yavaşlamış olabilir ve süreklilik bozulmuştur. Bu süreksizlik kendini blok, perseverasyon ve teğetsellik şeklinde gösterir. Ekolali izlenebilir.

Sözcükler müphem, ileri derecede soyut veya ileri derecede somuttur. Yineleyici ve basmakalıptır. Konuşması fakirdir. Sözcük uydurma izlenir. Birçok bilinen sözcük çok değişik anlamlarda kullanılabilir. Kelime salatası olasıdır. Anlamsız sözcükler ardarda sıralanabilir. Mutizm ve verbijerasyon izlenebilir (8). Aloji (konuşma yoksulluğu kısa ve boş yanıtlar verilmesi) ile kendisini gösterir (9).

Düşünce bozuklukları: Şizofrenide izlenen düşünce bozukluklarını üç ana başlık altında toplayabiliriz. Bunlar içerik, oluşum ve çağrışımların hızı ile ilgili bozukluklardır. Düşüncenin denetimi de bozulmuştur. Formal düşünce bozukluğu gösterirler. Düşünce içeriği fakirleşmiştir. Çağrışımlarda çözülme, teğetsellik ve enkoherans formal düşünce belirtileridir (8).

Düşünce yayılması, düşüncelerinin başkalarının duyulabilmesi, kafasına düşünceler sokulması, düşünce çekilmesi, davranışların dış güçlerden etkilenmesi gibi sanrılar şizofrenide sıklıkla görülür. Bunlara etkilenme sanrıları da denilmektedir. Bazen olgular olağan dışı güçleri olduğunu, güneşin doğması, dünyanın dönmesi vb. gibi doğal olayları etkileyip değiştirdiklerini ileri sürebilirler. Tamamen bizar nedenlere bağlı olarak hayatının tehlikede olduğunu ileri sürebilir, bireysel önemlerini abartabilirler.

Referans fikirleri de şizofrenide sıklıkla görülür. Hasta kendisi ile ilgisi bulunmayan olaylara özel anlamlar yükleyebilir. Gazeteler, radyo, TV vb. sanki özel olarak hastayı ima ediyor gibidirler. Yayın araçlarından özel mesajlar aldıklarına inanabilirler. Eriyerek başka objelerle birleşme düşünceleri veya beden bütünlüğünün bozulması düşünceleri olasıdır. Cinsel yönelimlerinden kuşku duyabilirler. Sanrı konuları daha çok perseküsyon (gözetlenme, izlenme, komplo kurulması), büyüklük (özel güçleri olma) veya somatik (bedeninin çürümesi gibi) şeklindedir. Kendisine komplo kurulduğuna, haklarında yanlış dedikodular yayıldığına, zarar

verilmek istendiğine, düşünce ve eylemlerinin etkilendiğine inanabilirler. Her gittiği yerde gözetlendiğini ileri sürebilirler. Bunlar bazı özel kişiler tarafından (doktor, yakınları vb) yönlendiriliyor olabilirler. Sanrılarında bazı dini gruplar, tarikatlar konu olabilir. Kıskançlık, büyüklük, dinsel içerikli ve somatik sanrılar diğer sık izlenen sanrılardır.

Soyut düşünce yetisinde bozulma ve buna bağlı olarak genelleme yetisinde kayıp olmaktadır. Bu yeti kaybı olgularda atasözü ve deyimlerin açıklanması ile muayene edilebilir.

Düşünce akımındaki bozulmayla birlikte düşünceyi oluşturan sözcükler, semboller arasındaki mantıksal zincir kopar. Düşünce zaman zaman durmalar (blok), bir düşünceden ilgisi olmayan başka bir düşünceye kaymalar olur. Hasta, düşüncede anlamdan çok sözcüklerin uyağna kendisini kaptırır (klang çağrışım). Bazen birkaç sözcükten parçalar ya da birkaç kavram bir araya getirilerek (yoğunlaştırma) yeni sözcükler, kavramlar türetilir (neologisme=sözcük uydurma) (7).

Kurt Schneider'in şizofreninin birinci sıra belirtileri olarak tanımladığı belirtiler aşağıda verilmiştir. DSM sistemi bu görüşlerden yüksek oranda etkilenmiştir. Ancak belirtilerin diğer bozukluklarda izlenebildiğinin farkedilmesi ile önemi azalmıştır:

- Düşüncelerin ses olarak duyulması (düşüncelerin duyulabilirliği): Hasta düşüncelerinin yankılandığını duyar veya düşüncelerini yüksek sesle yineleyen sesler duyar.
- Hastanın davranışlarını yorumlayan, tartışan sesler şeklinde işitme varsanıları: Hasta kendi aralarında konuşan veya tartışan sesler duyar. Bu sesler hastanın eylemleri hakkında yorumlar yapabilir.
- Somatik varsanılar, somatik edilgenlik: Hasta bedeni üzerinde dış güçlerin etkin olduğuna inanır.
- Düşünce çekilmesi: Hasta düşüncelerinin çekildiğini, dış güçler tarafından kafasının içinden çekilip alındığını düşünür.
- Düşünce sokulması: Birtakım düşünceler hastanın kafasına dış güçler tarafından sokulmaktadır.
- Düşünce yayılması: Hasta tüm düşüncelerinin gazeteler, radyo, TV

vb. yayın araçları ile tüm dünyaya yayıldığına inanır.

- Duygulandırılma (made feeling): Hasta duygularının kendisine ait olmadığına, kendisine empoze edildiğine inanır.
- Hareketlerinin kontrol edildiğinin veya etkilenildiğinin düşünülmesi.
- Sanrısız algı: Hasta çevresinde olan bir olay veya objeye idiyosinkratik bir değer atfeder. Bu algı ardından bir sanrıya dönüşür (8).

Algı bozuklukları: Şizofrenide işitsel varsanılar siktir (7,9). Olgular bu algı bozukluklarını kendiliğinden anlatabilecekleri gibi saçma olduğunun farkında iseler anlatmayabilirler. Bazen varsanıların varlığı ancak hastanın davranışlarından dolaylı olarak çıkarılabilir. Görsel, dokunsal, kokusal, tatsal varsanılar da izlenebilmekle birlikte bu tür varsanılar daha çok organik ruhsal bozukluklarda olur (7-8, 10). İşitsel varsanılar olmadığı halde bu tür varsanıların olması organik nedenlerin araştırılmasını gerektirir. İşitsel varsanılar daha çok hastayı konuşan veya hastanın davranışı hakkında yorum yapan sesler şeklindedir. Düşüncelerini ses olarak duymak olasıdır. Sesin sahibi tanıdık biri olabileceği gibi yabancı da olabilir. Sesler bedenin içinden geliyor gibi olabileceği gibi dışardan, radyo veya TV'den geliyor gibi de algılanabilir. Bazen yalnızca kendi düşüncelerini yineleyen sesler şeklinde olur. Duyulan sesler tehdit edici, alay edici, açık saçık, suçlayıcı ve tahkir edici olabilirler. Sıklıkla da hastayı istemediği bir şeyler yapmaya zorlar (7). Belirli türde işitme varsanılarının (birbirleriyle konuşan ya da tartışan iki ya da daha fazla ses ya da kişinin düşünceleri ya da davranışları üzerine sürekli yorum yapan sesler) özellikle şizofreniye özgü olduğu düşünülmektedir (9). Koku varsanıları seyrek olup genellikle hastadan yayılan kötü kokular şeklinde olur. Dokunsal varsanılar da seyrekler. Cinsel organları ile oynanması, bedeninde böcek veya hayvanlar bulunması şeklinde olabilir.

Görsel varsanılar daha seyrek olup belli belirsiz şekiller, ölü görüntüleri, başka insanlarla birleşip ayrılma, cinsiyet değiştirme, dış görünümünde değişme, şiddet veya işkence sahneleri olabilir.

Yanılsamalar şizofrenide izlenmesi olası diğer algı bozukluğudur (8).

Duygulanım bozuklukları: Şizofrenide klasik olarak bir duygu azalmasından ve küntlüğünden söz edilir. Olaylara duygusal tepkisi az ya da yoktur, vurdumduymaz, aldırılmaz gibi görünebilirler. Ancak tüm bu belirtiler hastaların tümünden duygusuz olduklarını, acı çekmediklerini göstermez (7). Hastanın duyguları niteliksel veya niceliksel olarak değişebilir. Duygusal tepkilerin yerinde oluşu prognoz açısından olumlu bir göstergedir. Hastalar duygularını ifade etmeseler, uygunsuz ifade etseler bile yoğun ve anlamlı duyguları olabilir (8).

Şizofrenide duygulanım sıklıkla uygunsuz, ileri derecede labil veya düzleşmiştir. Bazen olgular duygularının normal yoğunluğunu kaybettiğini, duygularını kaybettiklerini söyleyebilirler. Hastalar emosyonel olarak yanıtız, sıcaklıktan yoksun olup empati yapılması ile ilgili güçlükleri vardır. Diğer bir anlatımla duygusal ifadeler ya yoktur veya ses tonu monoton, yüz hareketsizdir. Genel olarak bir anhedoni hali vardır. Zevk verici duygular yaşanamaz. Duygusal tepkiler genellikle uygun olmayan koşullarda ortaya çıkar. Düzleşmiş duygulanımın daha ağır biçimleri olan monoton ve künt duygulanım da sık olarak izlenir. Bu tepkilerin ilaca bağlı yan etkiler olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bunlar dışında kendilerini aşırı iyi hissetme, omnipotans, dünya ile birleşme şeklinde dini içerikli düşünceler, ruhun bütünlüğünün bozulması bedeninin veya kişiliğinin parçalanacağı korkusu, dehşet duyguları, aşırı ambivalans sık olarak izlenen diğer duygulanımlardır. İzolasyon da sık olarak izlenir. Bu şekilde olgular korkunç, dehşet verici konuları anlatırken olayları yaşamıyor izlenimini verebilirler (8).

Davranış bozuklukları: Ağır durgunluk, ilgisizlikten, aşırı kamçılanma, taşkınlık durumuna dek değişik derecelerde olabilir. Motor davranış bozukluğu çevreye karşı hareketlerin ileri derecede azalması biçiminde olabilir. Böyle bir durumda tüm motor eylemler hemen tamamen durabilir. Buna katatonik stupor denir. Katatoniklerde bedene veya ekstremitelere bir şekil verildiğinde olgu bunu uzun süre korur. Buna “balmumu katılığı” denmektedir. Bunlar bağımsız bir belirti olabileceği

gibi işitsel varsanılara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Dürtü kontrolünün bozulmasına bağlı olarak bazen de ileri derecede saldırganlık olabilir. Sosyal duyarlılık azalır. Sigara isteme, amaçsız olarak çevredeki eşyalarla oynama, adam öldürme vb. olabilir. Amaca yönelik eylemlerin yapılması ile ilgili sorunlar ve girişim kaybı vardır. Amaca yönelik eylemler azalır veya bizar niteliğe bürünebilir. İş performansı ve diğer rollerde ileri derecede bozulma olur. Bu ilgi ve dürtü eksikliği, bir işi tamamlayamama şeklinde kendini gösterir. Kendine bakımla ilgili ciddi bozukluklar olur. Ekopraksi olabilir. Basmakalıp davranış sıktır. Olgular sürekli volta atabilir, aynı ifadeleri uzun süre tekrarlayabilirler. Negativizm kendini ilişki kurma güçlüğü şeklinde gösterir (8).

Bilişsel bozukluklar: Akut dönemde yönelim genellikle bozulmamıştır. Bu tür bir bozukluğun varlığı organik beyin bozukluğunun araştırılmasını gerektirir. Bellek de genellikle normal bulunur. Bazen hastanın dikkatini toplama bozukluğu nedeni ile bozuk bulunabilir (8, 10). Şizofrenide izlenen bazı bilişsel bozuklukların psikotik belirtilerden bağımsız olduğu düşünülmektedir (8). Zekada belirgin bir gerileme olmaz (7). Hastalığa karşı içgörü ya az veya hiç yoktur. Yargılama ise hastalığın durumuna göre değişkenlik gösterir. Önemli olanla olmayanı ayıramayabilirler. Yürütücü işlevler bozulmuştur. Bilindiği gibi bu işlevler karar verme, yargılama, dikkat, planlama, problem çözme, yaratıcılık, olumsuz etkilere karşı koyabilme, tepkilerin denetimi ve zihinsel esneklik gibi alanları içerir.

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, mantıkdışılık, 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 yanıtızsızlık, 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.) (9).

1.1.2.2. 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.

Şizofreni Alt tipleri

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

DSM-IV'te ise şizofreni 5 alt gruba ayrılır:

1. Paranoid tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarının olması.

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

2. Dezorganize tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

- (1) Dezorganize konuşma
- (2) Dezorganize davranış
- (3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

3. Katatonik tip

4. Farklılaşmamış tip

A. Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

5. Rezidüel tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B. Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (Örn. acayip inanışlar, olağan dışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (9).

1.1.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Şizofreninin ilk psikotik epizodunun başlangıç yaşı genellikle erkekler için 20'li yaşların ilk yıllarıyla ortaları arası, kadınlar içinse 20'li yaşların sonlarıdır. Başlangıcı birden ya da yavaş yavaş olabilir, ancak bu bireylerin çoğu çeşitli belirti ve bulguların yavaş yavaş artmasıyla kendini gösteren bir tür prodromal evre gösterir (7). Aile üyeleri bu davranışları yorumlamakta güçlük çekebilirler ve kişinin "bir geçiş evresinde" olduğunu düşünürler. Ancak sonunda bazı aktif evre semptomlarının

ortaya çıkması şizofreni gibi bir bozukluğun olduğunu gösterir.

Başlangıç yaşının hem patofizyolojik, hem de prognostik bir önemi olabilir. Hastalığı daha erken başlayanlar daha çok erkeklerdir ve bunların hastalık öncesi uyumları daha bozuktur, okul başarıları daha düşüktür, bunlarda yapısal beyin anormalliklerine ilişkin kanıt daha fazladır, bunların daha belirgin negatif belirti ve bulguları vardır, yine bunlarda nöropsikolojik sınamalarda değerlendirildiği üzere bilişsel işlev bozukluğunun kanıtı daha fazladır ve hastalıklarının sonlanımı daha kötüdür. Bunun tersine hastalığı daha geç başlayanlar daha çok kadınlardır ve daha iyi bir sonlanım gösterirler.

Şizofrenide gidiş ve sonlanımla ilgili olarak yapılan çoğu çalışma hastalığın gidişinin değişken olabileceğini, bazı kişilerin alevlenmeler ve yatışmalar gösterirken diğer bazılarının kronik hasta olarak kaldığını göstermektedir (7,9). Hastalığın tanımındaki ve değerlendirilmesindeki değişkenlikler yüzünden şizofreninin uzun dönemdeki sonlanımı için kesinlik kazanmış özet bir bilgi vermek olası değildir. Bu bozuklukta tam remisyon pek görülmez. Süreç içinde hastaların bir kısmının oldukça sabit bir gidişi varken diğer bazılarının ağır yetersizliklerle giden ilerleyici bir kötüleşme gösterdiği görülür. Hastalığın erken döneminde, önceleri prodromal özellikler olarak görünen negatif semptomlar daha belirgin olabilir. Ardından pozitif semptomlar ortaya çıkar. Pozitif semptomlar tedaviye özellikle iyi yanıt verdiği için giderek azalır, ancak pozitif semptom epizodları arasında negatif semptomlar sürer.

Bazı kişilerde, hastalığın gidişi sırasında negatif semptomların giderek daha öne çıktığına ilişkin görüşler vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda prognozun daha iyi olacağını gösteren etkenler belirlenmiştir. Tablo 1'de şizofrenide iyi ve kötü prognostik belirleyiciler özetlenmiştir. (9).

Tablo 1. Şizofrenide prognostik belirleyiciler

İyi prognoz belirleyicileri	Kötü prognoz belirleyicileri
İleri yaşta başlaması	Erken yaşta başlaması
Belirgin hazırlayıcı etkenlerin olması	Belirgin hazırlayıcı etkenlerin olmaması
Akut başlama	Sinsi başlama
Hastalık öncesi uyumun iyi olması	Hastalık öncesi uyumun kötü olması
Kadın olma	Erkek olma
Eşlik eden bir duygudurum bozukluğunun olması	Eşlik eden bir duygudurum bozukluğunun olmaması
Epizodlar arasındaki işlevsellik düzeyinin iyi olması	Epizodlar arasındaki işlevselliğin düşük olması
Rezidüel semptomların az olması	Rezidüel semptomların çok olması
Nörolojik işlevselliğin normal olması	Nörolojik işlevselliğin normal olmaması
Yapısal beyin anormalliklerinin olmaması	Yapısal beyin anormalliklerinin olması
Aktif evre semptomlarının kısa sürmesi	Aktif evre semptomlarının uzun sürmesi
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olması	Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olmaması
Ailede şizofreni öyküsü bulunmaması	Ailede şizofreni öyküsünün olması

1.2. ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

1.2.1. TANIM

Şizoaffektif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısız karmaşa içinde kaldığı bir tanı grubudur. Şizoaffektif bozukluk tanısı için farklı görüşler ileri sürülmektedir. 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 (11-12).

Bir başka hastalık olmasına dayanarak kurulan bir tanıyı kullanmanın zorluğu, her iki hastalığın da birbirinde oluşan değişikliklerden etkilenmesidir. Şizoaffektif bozukluk, şizofreni, affektif bozukluk veya her ikisinde de oluşan tanı kriteri değişikliklerden etkilenmektedir. Psikotik affektif bozukluklar ile şizofreni birbirinden daha iyi ayrıştıkça, tanısız aldatmacalara düşenlerin sayısı da azalacaktır.

DSM-II' de şizoaffektif bozukluk şizofreninin bir alt tipi olarak gösterilmiş ve şizofreni kriterlerine uyan hastalarda herhangi bir duygudurum bozukluğunun görülmesi yeterli görülmüştür. Bunun aksine araştırma tanı kriterleri ise şizoaffektif bozukluk için affektif bir bozukluğun tanı kriterlerine tam uymasının yanı sıra en az bir şizofreni belirtisi olmasını gerekli kılmıştır. DSM-III ABD'de ve İngiltere'de yapılan çalışmalardan etkilenecek şizofreninin tanı seçeneklerini daraltırken, bipolar bozukluk tanı seçeneklerini ise genişletmiştir. Bir duygudurum bozukluğu ile birlikte şizofrenik belirtilerin bulunabileceğini ve duygudurum bozukluğunun iyileşmesi ile bu belirtilerin de ortadan kalkabileceğini kabul etmiştir. Bunun da ötesinde bipolar bozuklukta duygudurum ile uyuşmayan psikotik belirtilerin olabileceğini kabul etmiştir. Bunların sonucunda da şizoaffektif bozukluk şizofreni alt tipi olmaktan çıkarak, başka yerde sınıflandırılmayan psikotik bozukluklar içinde tek başına sınıflandırılmıştır. DSM-III-R bu yaklaşımı daha da genişleterek yeni bir kriter eklemiş ve şizoaffektif bozukluk hastanın

herhangi bir duygudurum bozukluğundan bağımsız olarak en az 2 hafta boyunca şizofreni kriterlerini karşılaması gerektiğini belirtmiştir.

DSM-IV, DSM-III-R kriterlerinin birçoğunu kabul etmekle birlikte şizofreni tanı ölçütlerini biraz daha kısıtlamıştır. Hastaların daha önce 1 hafta olan şizofreni kriterlerini taşıma sürelerini 1 aya çıkarmıştır. DSM-IV-TR tanı ölçütleri, DSM-IV' ten farklı değildir. Şizoaffektif bozukluk da şu anda şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar sınıfında ele alınmaktadır.

ICD-102 daki şizoaffektif bozukluklar tekrarlayan epizodlar kadar tek epizodları da tanımlamaktadır. Karışık tip, siklik bir şizofreni ve şizofrenik duygudurum psikozunu içermektedir (12).

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır, buna bağlı olarak sadece şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoaffektif bozukluğun da şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da kuvvetle muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınıninkine göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınıninkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (12-13).

1.2.2. KLİNİK GÖRÜNÜM

1.2.2.1. 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 karşılamasıdır. 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.

Tanı koyabilmek için bu kesitsel değerlendirme yanında uzunlamasına öykünün de bilinmesi gereklidir. Psikotik ve duygudurum belirtilerinin başlama ve sonlanma zamanları saptanmalıdır. Bu bilgiler geçmişe dönük alındığı için açıkca belirlenmesi oldukça güçtür, ancak psikotik ve duygudurum belirtilerinin süresi tam olarak bilinmeden B tanı ölçütü (hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum semptomlarının olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrı ve varsanılarının bulunması) ve C tanı ölçütünün (bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan semptomların hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunması) karşılanıp karşılanmadığına karar verilemez. D tanı ölçütünde ise, bu bozukluğun bir maddenin veya genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmaması aranmaktadır.

DSM-IV-TR' ye göre bu bozukluk bipolar ve depresif alt tiplere ayrılır. Bozukluk en az bir manik veya bir mikst epizod içeriyorsa bipolar tip, sadece major depresif epizodları içeriyorsa depresif tip olarak tanımlanır (12,14).

1.2.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

DSM-IV'e göre şizoafektif bozukluk tanı ölçütleri

A. Aralıksız süreden 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 (9).

1.2.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Şizoaffektif bozukluk uzun süreli gidişi için en açık ifade şizofreniye göre daha iyi, iki uçlu bozukluğa göre daha kötü olduğudur. Tanısal sorunlar nedeniyle şizoaffektif bozuklukla ilgili uzun süreli izlem çalışmalarına çok fazla rastlanmamaktadır. Angst'ın yaptığı bir izlem çalışmasında şizoaffektif bozuklukla iki uçlu bozukluğun gidiş açısından pek çok benzerlik gösterdiği, ancak atak sayısı ve ataklar arasındaki iyilik süresi açısından şizoaffektif bozukluğun daha iyi bir gidiş gösterdiği ifade edilmiştir. Bunun yanında rezidüel belirtiler şizoaffektif bozukluklu hastaların % 57'sinde saptanırken iki uçlu bozukluğu olan hastaların sadece % 24'ünde saptanmıştır.

Mesleki işlevsellik, sosyal işlevsellik ve otonomi açısından incelendiğinde de yine şizoaffektif bozukluklu hastaların şizofreni hastalarından daha iyi, ama iki uçlu bozukluğu olan hastalardan daha kötü bir gidiş gösterdiği saptanmıştır. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluklu hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (13).

1.3. SANRISAL (PARANOİD) BOZUKLUK

1.3.1. TANIM

Sanrılı bozukluk diğer duygudurum ya da psikotik semptomların olmadığı bizaar olmayan delüzyonlarla karakterize bir hastalıktır.

DSM-IV-TR'ye göre sanrılar başka hemen herkesin neye inandığına bakılmaksızın sürdürülen ve tersinin geçerli olduğuna ilişkin açık ve

tartışmasız kanıtlar olmasına rağmen değiştirilemeyen, dış gerçeklikten doğru olmayan anlamlar çıkarmaya dayalı, kişinin bağlı olduğu kültürün ya da alt kültürün diğer üyelerince kabul görmeyen yanlış inanç olarak tanımlanmaktadır.

Bizaar olmayan hezeyanlar izlenme, zehirlenme, uzaktan sevilme, eşi ya da sevgilisi tarafından aldatılma, hastalık bulaştırılma gibi gerçek yaşamda ortaya çıkabilecek durumları kapsar. Buna rağmen bizaar hezeyanlar açıkca inanılması güç, hiçbir biçimde anlaşılamayan ve sıradan yaşam olaylarından çıkmayan düşüncelerdir. Sanrılı bozukluğun varlığını değerlendirirken kişinin kültürel geçmişi ve dinsel yönelimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı kültürlerde yaygın kabul gören ve kültürel olarak onaylanan inanışların başka kültürlerde sanrılı olduğu düşünülebilir. Hezeyanların içeriği değişik kültürlere ve alt kültürlere göre değişebilir (15).

1.3.2. KLİNİK GÖRÜNÜM

1.3.2.1. Belirti ve Bulgular

Sanrılı bozuklukta sanrılarının içeriği çoğu zaman mantığa uygun niteliktedir. Başka biri tarafından seviliyor olmak, eşin aldatması takip edilmek gündelik hayatta karşılaşılabilen olaylardandır. Ancak hasta için mantıklı açıklaması olan bu inanışların kanıtları bulunmaz. Hastaların kendilerince kanıt olarak ileri sürdükleri deliller başkalarınca kabul edilmez. Hastalar için önemli kanıtlar sayılan bazı işaretler aslında önemsiz ayrıntılardır. Ekinse bağlamda da aynı kültürden başkalarının kabul edemeyecekleri türdendir. Sanrılarının niteliği tuhaf değildir. Doğrudan sanrıya bağlı eylemler dışında hastanın davranışları genellikle bozulmamıştır. Hastanın duygusal durumu sanrının tipine göre değişebilir. Hezeyanların içeriğine göre suicid, homisid ya da başka türlü agresif davranışları olabilir. Hastanın duygudurumu hezeyanın içeriği ile uyumludur. Grandiyöz hezeyanları olan hasta öforik, persekütuar hezeyanları olan hasta kuşkucu, kızgın ve güceniktir. Hastalarda hafif depresif özelliklerde bir arada bulunabilir. Tanım olarak sanrılı bozukluğu olan hastaların belirgin ya da uzun süreli hallüsinasyonları olmaz. Bununla

birlikte hezeyanları ile uyumlu ise taktil ya da olfaktör hallüsinasyonları bulunabilir (mesela vücut kokusunun olduğuna ilişkin somatik hezeyan). Çok az sayıda hastanın hallüsinatuar yaşantıları olabilir, bunlar görsel olmaktan çok işitseldir. Bazı hastalar hezeyanları ile ilgili konuşurken gereksiz sözlerle yüklü ve ayrıntılarla dolu bir konuşma biçimi sergilerse de genellikle belirgin bir çağrışım bozukluğu saptanamaz. Hastalar genellikle iyi giyimli olup kendilerine özen göstermişlerdir (16-17).

1.3.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

DSM-IV'e göre sanrısız bozukluk tanı ölçütleri

A. Tuhaf olmayan sanrıların (örneğin, gerçek yaşamda görülebilecek türden, takip ediliyor, zehirleniyor, hastalık bulaştırılıyor, aşık olunuyor, eşi ya da sevgilisi tarafından aldatılıyor olma ya da bir hastalığı olması gibi) en az 1 ay sürmesi.

B. Şizofreni tanısı için geçerli olan A tanı ölçütü hiçbir zaman karşılanmaz. Not: Sanrılı bozuklukta eğer sanrısız tema ile ilişkili ise dokunma ve koku varsanıları bulunabilir.

C. Sanrı(lar)ın etkisi ya da bunun uzantıları değerlendirme dışı tutulursa, işlevsellik belirgin olarak bozulmamıştır ve davranış açıkça acayip ya da tuhaf değildir.

D. Sanrılarla birlikte duygudurumda bozulmalar da ortaya çıkmışsa bunların toplam süresi sanrılı dönemlere göre daha kısadır.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin, kötüye kullanılan bir madde, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da tıbbi bir bozukluğun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Sanrısız bozukluk alt tipleri

Sanrılı bozukluğun alt tipi önde gelen sanrısız içeriğe göre belirlenebilir.

Erotomanik tip: Hezeyanın başlıca teması başka birinin o kişiye âşık olduğu şeklindedir. Hakkında böyle bir inanışın olduğu kişi genellikle daha yüksek bir konumdadır (Ünlü bir kişi ya da işyerindeki bir üstü gibi), ancak tümüyle yabancı biri de olabilir.

Grandiöz tip. Hezeyanın başlıca teması, büyük (ancak bilinmeyen)

bir yeteneği, kavrayış gücü ya da önemli bir buluşu olduğu inanıştır.

Kıskançlık tipi. Kişinin hezeyanının başlıca teması eşinin ya da sevgilisinin sadakatsizlik göstermesi olduğunda bu alt tip uygulanır.

Persektuar tip. Hezeyanın başlıca teması kişiye karşı elbirliği ile çalışıldığı, bu kişinin aldatıldığı, gözetlendiği, izlendiği, zehirlendiği ya da bu kişiye zararlı ilaç verildiği, bile bile iftira edildiği, taciz edildiği ya da uzun süreli amaçlarının peşinde koşarken engellendiği, olduğunda bu alt tip uygulanır.

Somatik tip. Hezeyanın başlıca teması vücut işlevleri ya da duyumları olduğunda bu alt tip uygulanır.

Mikst tip. Hiçbir sanrısal tema daha belirgin değilse bu alt tip uygulanır.

Belirlenmemiş tip. Önde gelen sanrısal inanış açıkca belirlenemiyorsa ya da özgül tiplerden herhangi biri olarak tanımlanamıyorsa bu alt tip uygulanır (9).

1.3.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Sanrısal bozukluğun gidişi oldukça değişkendir. Süregen olma eğilimindedir, ancak sanrısal inanışlarla uğraş derecesinde artma ve azalmalar olabilir. Tam iyilik dönemlerini yinelemeler izleyebilir. Bazen de yenileme olmaksızın iyileşebilir. Yaşam boyu psikiyatrik ek tanı alma oranı % 72'dir ve en sık eklenen bozuklukta depresif bozukluktur. Kıskançlık tipi görece daha stabil ve prognozu daha iyidir, diğer tiplerde değişkenlik ve ek tanı alma oranı kıskançlık tipine göre daha yüksektir. Kötülük görme tipinde ek tanı alma oranı daha yüksektir ve prognoz görece daha kötüdür (18- 19).

Sanrısal bozukluk tanısı az değişen bir tanıdır. Bu hastaların dörtte birinden azının tanısı şizofreniye değişirken, onda birinden azının tanısı da duygudurum bozukluğuna değişir. Hastaların yaklaşık yarısı zamanla düzelir, % 20'si belirtilerin şiddetinde azalmayla, geri kalan % 30'u da belirtilerin şiddetinde bir değişme olmadan devam ederler. İyileşmeyi etkileyen etkenlerden en önemlisi içgörü bozukluğu ve tedaviye uyumsuzluktur. Ruhsal ve toplumsal bir stres etkeninin arkasından

başlaması, başlangıcın ani olması, kadın olmak, 30 yaşından önce başlaması, hastalık öncesi toplumsal ve mesleki işlevselliğin iyi olması iyi prognoz belirleyicileri olarak görülmektedir (20 - 21).

1.4. BİPOLAR BOZUKLUK

1.4.1. TANIM

Bipolar bozukluk öforik uyarılma ve depresif gerileme ile kendini belli eden tanı konulması ve sağaltımı kolay farmakolojik sağaltımla sonlanımı iyi olan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (22). Kraepelin zamanından beri psikoz-manyak-depresif (PMD) olarak bilinen bu hastalığa daha çok Amerikan DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı) okulunun etkisi ile artık İki-uçlu (Bipolar) duygulanım bozukluğu denmektedir (23).

Bipolar bozukluklar DSM IV (Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı) sınıflamasına göre “Duygudurum Bozuklukları” içinde değerlendirilebilir (15). Bipolar bozukluk birçok yerde bipolar afektif (duygulanım) bozukluk olarak adlandırılmasına karşın, bu bozukluklarda önemli patoloji kişinin o anki emosyonel içeriğinin dışavurumu olan “affekt”de değil kişinin sürekli içsel durumu olan “mizaç (duygudurumu, mood)” tadır (24).

1.4.2. KLİNİK GÖRÜNÜM

1.4.2.1. Belirti ve Bulgular

Bipolar bozukluk farklı durumlar arasında dönüşümle belirli, iki ucu olan bir bozukluktur. Mani ve depresyon atakları ile giden ve çeşitli bilişsel ve davranışsal belirtiler içeren heterojen kronik bozukluklar grubunda yer alır (25).

(1) Bipolar I bozukluk: Bu bozukluğun ana özelliği, bir ya da daha çok manik ya da karışık (mikst) tip atak geçirmiş olmaktır. Majör depresif ataklar bulunmasa bile ileride geçirilecekleri varsayılmaktadır.

(2) Bipolar II bozukluk: En az bir majör depresif atakla, en az bir hipomanik atağın varlığı gereklidir; ancak manik ya da karışık tip bir atak bulunmamalıdır.

(3) Siklotimik bozukluk: Temel özelliği manik ve majör depresif atak ölçütlerine ulaşmayan hipomanik ve depresif belirtilerin kronik bir şekilde dalgalanarak gitmesidir. Bozukluğun en az 2 yıl sürmesi ve 2 aydan daha uzun süren bir iyilik döneminin bulunmaması gerekmektedir.

(4) Başka bir yerde sınıflandırılmayan bipolar bozukluk: Yukarıdaki özgül tiplere uymayan bipolar bozukluklar bu başlık altında toplanmaktadır (10).

1.4.2.2. Sınıflandırma ve Tanı Ölçütleri

DSM-IV'e göre manik atak tanı ölçütleri

A. En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi yaşantısı
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

C. Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

D. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için

hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede ağırdır; ya da psikotik özellikler gösterir.

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır (9).

DSM-IV'e göre mikst atak tanı ölçütleri

A. En az 1 haftalık dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik epizot, hem de bir majör depresif epizot için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not. Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mikst benzeri ataklar bipolar 1 bozukluk olarak sayılmamalıdır (9).

DSM-IV'e göre hipomanik atak tanı ölçütleri

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl ayrı duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca irritabl ise 4'ünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1. Abartılı yükselmiş benlik değeri duygusu ya da grandiyözite.
2. Uyku gereksiminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.

4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşi sıra gelmesi.

5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konudışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örn.aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları).

A. Bu dönem sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

B. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının da gözlenebilir düzeydedir.

C. Bu dönem, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açaca ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: Somatik antidepressan sağaltımın (örn. ilaç, elektrokonvulsif terapi, ışık sağaltımı) açıkça neden olduğu hipomanik benzeri dönemler iki uçlu II bozukluğu olarak sayılmamalıdır) (9).

DSM-IV'e göre depresif dönem tanı ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

1. Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.

2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

3. Perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.

4. Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması.

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması.

6. Hemen her gün, yorgunluk – bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması.

8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık.

9. Yenileyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen özkıyım düşünceleri, özkıyım girişimi ya da özkıyım için özgül bir tasarının olması.

A. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

B. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Bu semptomlar yasla daha iyi açıklanamaz (9).

DSM- IV'e göre bipolar I bozukluk tanı ölçütleri

A. En az bir manik ya da karma bir dönem vardır.

B. Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.

C. Duygudurum dönemleri şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır.

D. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

- E. Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (9).

DSM- IV-R ye göre bipolar II bozukluk tanı ölçütleri

- A. En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmiş major depresif dönem öyküsünün varlığı
- B. En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı
- C. Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması
- D. A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaffektif bozukluğa uymaz.
- E. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur (9).

DSM- IV-R ye göre siklotimik bozukluk tanı ölçütleri

- A. En az 2 yıl süreli olarak hipomanik belirtilerle giden birçok dönemin ve major depresif epizodun tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerle giden birçok dönemin bulunması.
Not: Çocuklarda ve ergenlerde bu süre en az 1 yıl olmalıdır.
- B. Yukarıda sözü edilen 2 yıllık dönem (çocuklarda ve ergenlerde 1 yıl) boyunca kişi A tanı ölçütünde sıralanan belirtilerin bulunmadığı, bir seferde 2 aydan daha uzun süren bir dönem geçirmemiştir.
- C. Bu bozukluğun ilk iki yılı boyunca major depresif epizod, manik epizod ya da karışık epizod geçirilmemiştir. Not: Siklotimik bozukluğun ilk 2 yılından (çocuklarda ve ergenlerde 1 yıl) sonra üzerine binmiş manik ya da karışık epizodlar olabilir (bu durumda hem bipolar I bozukluğu, hem de siklotimik bozukluk tanısı konabilir).
- D. A tanı ölçütündeki belirtiler şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da BTA psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

- E. Bu belirtiler bir maddenin (Örn. kötüye kullanılan bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- F. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin diğer alanlarında bozulmaya neden olur (9).

1.4.3. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Bipolar bozukluk döngüsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. Atak sayısı arttıkça atak uzunluğunun kısalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Geç başlangıçlı olgularda atak uzunluğunun kısaldığı gözlenmektedir. Olguların % 34-79'unda ilk atağın mani olduğu, ilk atağın erkekte mani, kadında depresyon şeklinde ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmektedir. Erkeklerde manik ve depresif atakların yıllar içinde eşit kalma özelliğine karşılık, kadınlarda yıllar geçtikçe depresif atak sayısının baskın olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (10).

Bipolar bozuklukta nöbetler arasındaki iyilik dönemleri kısa süreli olursa ya da yılda en az dört nöbet oluyorsa, buna hızlı döngülü bipolar bozukluk denilmektedir (23).

Bipolar bozukluğu olan hastaların % 40'ının tedavi görmediği ve % 15-25'inin intihar girişiminde bulunduğu ileri sürülmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalardaki intihar girişimlerinin ölümle sonuçlanma olasılığı genel popülasyona göre on beş kat fazladır (26).

1.5. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER

1.5.1. TANIM

Atipik antipsikotik ilaçların kullanımı, son 10-15 yılda giderek artmış ve ilk zamanlar dirençli şizofren olgularda tercih edilirken; günümüzde akut şizofreni olguları yanında bipolar bozukluk, psikotik depresyon, şizoaffektif bozukluk, sanrısız bozukluk ve pek çok değişik psikiyatrik bozuklukta, birinci ya da ekleme seçeneği olarak tedavi programlarına girmeye başlamıştır (27).

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 (28).

Tipik antipsikotik ilaçlar akut ve kronik şizofreni tedavisinde kullanıma girdikleri 1950'li yılların ortalarından günümüze kadar en etkin bileşikler olarak yerini korumuşlardır. Birçok istenmeyen nörolojik yan etkilerine rağmen bu etkinlikleri önemsenir düzeydedir. Bunlar arasında distoni, tremor, akinezi, bradikinezi, rijidite, akatizi ve tardiv diskinezik sendromları içeren ekstrapiramidal (EP) sistem bozuklukları en önde gelen yan etkilerdendir (29).

Tipik antipsikotikler etkin dozlarda D2 reseptörlerinin % 70-90 nını bloke etmekte, dolayısıyla EP yan etki olasılığı yüksek olmaktadır (30). Antipsikotiklerin EP yan etkilerinin nigrostriatal sistemdeki, antipsikotik etkinliklerinin ise mezolimbik sistemdeki dopamin reseptörlerinin blokajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (31).

Günümüzde atipik antipsikotikler birçok alanda yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tipik antipsikotiklere göre daha çok tercih edilmektedir. Bu ilaçların EP sistem bulgularına çok az ya da hiç yol açmıyor olmaları önemli bir tercih nedenidir. Söz konusu durum hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını belirgin bir biçimde artırmaktadır. Ancak son yıllarda kullanıma giren bu ilaçlar şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmayan diyabetes mellitus, kilo artışı, hiperlipidemi gibi metabolik yan etkileri de psikiyatri gündemine getirmişlerdir (32).

1.5.2. TARİHÇE

Modern psikofarmakolojinin başlangıç tarihi 1952 olarak kabul edilir. Fakat şüphesiz ki tüm buluşlar bir anda olmamıştır. Aslında bu devrimi meydana getiren ilk adımlar, 1946'da prometazinin kullanılır hale geldiği zamana rastlar. Fransa'daki Rhone Poulenc tesislerindeki kimyagerler, prometazinler ailesinde, antihistaminik maddeler ararken, bu maddelerin, antihistaminik özelliklerinin yanı sıra, hipnotik, analjezik,

antiparkinsonyen gibi geniş özelliklerinin de farkına vardılar. Böylece prometazin, nörolog ve psikiyatristler tarafından hemen kullanılmaya başlanmıştır. 1950’de Paris’li kimyagerler klorpromazini incelemeye başlamışlar ve bu maddenin diğer fenotiyazinlerden daha geniş etkisi olduğunu fark etmişlerdir.

İlaç, ticari ismini “large-action (geniş etki)” manasından almıştır. 1952 yılında Delay ve Deniker ilk olarak düzenli biçimde klorpromazin kullanarak, ilacın akıl hastaları üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Böylece, 1950 yılında klorpromazinin sentezi ve 1952’de tedavi alanına girmesi ile biyolojik psikiyatrinin altın çağı başlamıştır (33).

Steck adlı İsviçreli araştırmacının yüksek dozlarda uygulanan klorpromazinin parkinsonizme benzer tipte nörolojik belirtilere yol açtığını ileri sürmesi üzerine, 1955’te Delay, bu ilacın etkilerini ifade etmek üzere “nöroleptik” sözcüğünü ortaya atmıştır. “Leptik” eki, Yunanca “leptomini”den (yakalamak ya da tutmak) türetilerek, şizofrenik belirtileri “tutma” ya da denetim altına almak anlamında kullanılmıştır. Bu ilaçların bulunduğu grubu ifade etmek üzere Avrupa’da “nöroleptik” sözcüğü tercih edilirken; Anglosakson ülkelerde “antipsikotik” deyimini kullanılmaktadır. Bu ilaçların farmakolojik özellikleri öncelikli olarak düşünüldüğünde, “nöroleptik” sözcüğünün; klinik endikasyonlar öncelikli düşünüldüğünde ise, “antipsikotik” sözcüğünün kullanıldığı bildirilmektedir (34).

1958 yılında Butirofenon grubu antipsikotik olan haloperidol Paul Janssen tarafından bulunmuştur. Dopaminerjik sistem üzerine etkinlik 1963’te Carlsson ve Lindquist tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar nöroleptiklerle gördükleri dopamin turnover artışını, post sinaptik dopamin reseptörlerinin blokajına bağlamışlardır. Bu tarihten itibaren birçok dopamin reseptörü alt tipi belirlenmiş ve araştırılmıştır. 1970’li yıllarda “radyoligand bağlama” yöntemlerinin geliştirilmesi, bu ilaçlarla ilk değişik nörotransmitter-reseptör tiplerinin etkileşimlerine ışık tutmuş ve çok sayıda reseptör ve alt tiplerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Böylece bu reseptörler ile farmakolojik etkileri arasındaki ilişki saptanabilmiş ve birçok ilacın etki mekanizması gün ışığına çıkarılabilmektedir.

Beyinde serotoninin varlığı, 1953 yılında kanıtlanmıştır. Hoffman'ın kazara LSD içmesi ve bizar davranışlar göstermesi, bir süre sonra da LSD'nin periferik dokularda güçlü bir serotonin antagonisti olduğunun ortaya çıkması, serotoninin şizofrenide rolü olduğunu düşündürmüştür. 5-HT₂ ve D₂ antagonisti ilaçların klasik ilaçlar kadar etkin olması, buna karşın EP yan etkilerinin daha az oluşu bu konuya dikkatleri çekmiştir. Böylece "atipik nöroleptik" kavramı, dopaminerjik reseptör antagonisti olmasına rağmen, düşük insidanda ve az şiddette EP semptomlara ve tardiv diskineziye yol açan, beraberinde serum prolaktin düzeyini de yükseltmeyen nöroleptikler için kullanılır hale gelmiştir. Nöroleptiklerde atipiklik kavramı, sülpirid ile başlamış ve klozapin ile gelişmiştir. Klozapin 1958'de keşfedilmesine rağmen, yapılan bir seri çalışmalardan sonra agranülositozis riski nedeniyle 1990 yılında Amerikan FDA (Food and Drug Administration) tarafından sadece tedaviye dirençli şizofrenik hastaların tedavisinde yakın kontrol altında kullanılması önerilmiştir. Klozapin ve diğer antipsikotiklerin tedavi alanına girmesi ile bir yandan terapötik etkinlik artmış, diğer yandan şizofreni biyokimyasına ilişkin araştırmalarda da yeni boyutlar kazanılmıştır (35).

1.5.3. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN MEKANİZMASI

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D₂ blokajı yaparken, diğer D reseptörlerine, serotonin (5-HT) reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler (Tablo 2). Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin D sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (36-38).

Tablo 2. Atipik antipsikotiklerin klinik uygulama dozlarında reseptör bağlanma profilleri

Atipik Antipsikotik	Reseptör Bağlanması, Ki (Nm)						Klinik Doz (mg/gün)
	D1	D2	5HT 2A	M1	α 1	H1	
Risperidon	75	3	0.6	—	2	155	4-8
Olanzapin	31	11	4	1.9	19	7	10-20
Sertindol	210	7.4	0.8	—	1.8	570	12-24
Klozapin	85	125	12	1.9	7	6	200-400
Quetiapin	455	160	220	120	7	11	50-750
Ziprasidon	330	9.7	0.3	—	12	5.3	60 üstü

*Ki değeri azaldıkça ilgili reseptörlere afinite artmaktadır

Genetik çalışmalar en az 5 farklı D reseptörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu reseptörler farklı beyin yörelerinde daha yoğun olarak bulunmakta, bu da özgün etkileri olabileceğini düşündürmektedir (37,39, 40).

Atipik antipsikotiklerde D reseptörlerine afinite klasik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Hemen hepsinde göreceli olarak D1 ve D2 afinitesi düşük, D3 ve D4 afinitesi yüksektir. D3 ve D4 afinitesinin yüksekliği ve seçiciliği ile EP semptomlar geliştirme riskinin azaldığı kabul edilmektedir (41). Öte yandan, remoksipirid gibi seçici D2 antagonistlerinin daha az EP yan etki göstermelerine rağmen, klozapin benzeri atipik antipsikotikler EP yan etki göstermemeleri nedeniyle,

yanlızca D reseptörleri üzerine olan etkinin atipik özellikleri açıklayamayacağı düşünülmektedir (42).

Atipik antipsikotiklerin ortak özelliklerinden biri de güçlü 5HT₂ reseptör blokajı yapmalarıdır. Bununla bağlantılı olarak günümüzde atipik antipsikotikleri "serotonin dopamin antagonistleri" olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaktadır. 5-HT çeşitli beyin yörelerinde farklı etkiler ortaya çıkararak D nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Bu etki teorik olarak bir taraftan EP yan etkileri ve Tardiv diskinezi riskinin azalmasına yol açarken, diğer taraftan atipik antipsikotiklerin negatif semptomlara etkisini açıklama potansiyeli de taşımaktadır (43- 46). 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. Eşzamanlı olarak 5-HT reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D₂ blokajı yeterli olmaktadır.

Tek başına 5HT₂ blokajının yeterli antipsikotik etki sağlamadığı ritanserinin ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39). Atipik antipsikotikler ayrıca, muskarinik, histaminik, α adrenerjik reseptörlere de etki etmekle birlikte, bunun antipsikotik etkiden çok yan etkiler ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (45-47).

1.5.4. ANTİPSİKOTİKLERİN METABOLİK YAN ETKİLERİ

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 (48 - 50).

Antipsikotiklerin beden ağırlığı 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 (51,52). 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 (51,53-56).

Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur, bedenin yağ dokusu miktarı hakkında bilgi sağlar, hücre içi lipid konsantrasyonunu etkiler (51). Leptin vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptid Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur. Şizofrenide uzun dönem antipsikotik kullanımında, leptin direnci gelişimi ve kilo artışı arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ancak leptinin etiyolojik bir nedenden ziyade düzenleyici bir etki gösterdiği düşünülmektedir (55). En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (51-53, 55-56). Ghrelinin yeme davranışının kontrolünde önemli rol oynayan, iştahı uyaran bir peptid olduğu yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Ghrelin birincil olarak mideden salgılanır, leptin ve beden yağ hacmi ile arasında negatif bir ilişki söz konusudur. Antipsikotiklerin leptin ve ghrelin üzerine etkileri ile kilo alımı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar vardır (55).

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Ayrıca leptin salgılanmasının düzenlenmesinde de rol oynadığı yönünde veriler vardır. Özellikle 5-HT_{2c} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hayvan deneylerinde, 5-HT_{2c} uyarılmasıyla sıçanlarda beslenmenin azaldığı ve antagonist maddelerle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT_{2c} polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (48, 55, 57).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H₁ reseptörü üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır. Antipsikotiklerde H₁ reseptör afinitesi ve kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. En güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapinin, klasik antipsikotiklerden tiyoridazin ve klorpromazinin en

fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi bu bilgiyi desteklemektedir (48, 51-52, 55, 57)

Klinik araştırmalarda, adrenerjik α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanmamakla birlikte, α_1 ve α_2 adreno reseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldırđı da bilinmektedir (56). Dopamin D1 ve D2 agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de, bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleriyle olduğu dūřünölmektedir (55-56).

Antipsikotiklerin glukoz metabolizması üzerine etkileri: Antipsikotiklerle tedavi sırasında gelişen kan glukoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürölmektedir. Bunlar arasında dopamin reseptör antagonizması, beden ağırlığı artışı, pankreas ve insölin üzerine etkileri, leptin üzerine etkileri ve sedasyona bağlı dūřük fiziksel aktivite yer almaktadır. (48, 51-52, 55, 57)

Klasik antipsikotikler dopamin antagonizması yoluyla glukoz toleransında bozulmaya yol açabilir. Kan glukozunun merkezi dūzenlenmesinin hipotalamus tarafından kontrol edildiği ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin kan glukoz seviyesini azalttığı varsayılmıştır. Klasik antipsikotikler gūlü dopamin D2 reseptör antagonistleridir ve genellikle hipotalamustaki D2 antagonizmasıyla oluşan serum prolaktin artışıyla ilişkilidirler. Bۆylece hipotalamik dopamin antagonizması dūzensiz 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 (55).

Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insölin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine sebep olurlar. Kilo alımı yađ dokusunda genel bir artışa sebep olur ve bu da azalan insölin duyarlılığı, glukoz intoleransı ve eđer yeterince şiddetliyse diyabet ile sonuçlanır (51-52, 55-56). Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glukoz dūzenlenmesinde değişiklikler görölebilmektedir. Öne sürölen

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 (51, 55, 58, 59).

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 (51-52, 55, 60). Öne sürülen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile ilişkilidir. Bu ilaçlar $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve β adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etkinin pankreas β hücreleri üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (51,55).

Klozapin tarafından başlatılan diyabete dair varsayılan diğer bir mekanizma ise klozapinin metaboliti olan dezmetilklozapin üzerinden pankreas β hücrelerinin birincil hasarıdır (55). 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 (50-51, 61).

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 (51-52, 61).

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 (48, 51-52, 57-58).

1.5.5. ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER

KLOZAPİN:

Klozapinin göreceli olarak D1, H1 ve 5-HT2c afinitesi yüksektir. Bu sistemlerin iştah artışı ve kilo alma konusunda rolü olduğu bilinmektedir. Geniş çaplı natüralistik çalışmalarda, klozapinle yüksek oranda kilo alımı bildirilmektedir. Çalışmaların önemli bir bölümünde; başlangıç kiloya göre, 16-24 ayda % 10 ve daha fazla kilo alan olguların oranı % 20'ler civarındadır. Bazı çalışmalarda bu oran % 70'lere dek çıkmaktadır. Ortalama kilo alımı farklı araştırmalarda 2.3-16.2 kg arasında verilmektedir. Kilo alımı, karşılaştırmalı çalışmalarda haloperidolden ve klorpromazinden belirgin olarak yüksektir. Kilo alımı diğer atipiklerden de daha fazladır. Bazı çalışmalarda kilo alımının olanzapinde daha fazla olduğu bildirilse de, klozapinde daha fazla olduğunda birleşilmektedir. Klozapin başlanan hastaların sıklıkla tipiklere yanıt vermeyen olgular olduğu düşünüldüğünde, bu gözlemlerin doğru olmayabileceği veya genellenemeyeceği de ileri sürülmektedir. Kilo alımı tedavinin ilk 6-12 ayında daha fazla olmakta, 20 haftada plato yapmaktadır.

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. BMI'ni de 3 yıl içinde kadınlarda 23,2'den 29,1'e; erkeklerde ise 26,4'ten 29,7'ye çıkarmaktadır. BMI'ni bu olgularda etkileyen 3 önemli etken; başlangıçtaki BMI, klozapin dozu ve sigaranın bırakılması olarak verilmektedir. Kilo alımında hastalığın türü de önemli olabilir. Yeni bir çalışmada şizofreni hastalarında ve klozapinin göreceli olarak düşük dozlarda verildiği hastalarda, kilo alımının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (62).

OLANZAPİN:

Birçok reseptörü etkiler. D1, 5-HT_{2c} ve H1 afinitesi yüksektir. Kilo alımını arttırdığı kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. 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. Bu ilaçta başlangıçta BMI düşüklüğü daha sonraki kilo alımı için güçlü bir belirleyicidir. Leptin düzeyini de artırır. Bazı çalışmalarda kilo alımının belli bir süreden sonra durduğu konusunda gözlemler vardır. Bunlara göre risperidonda plato 15 haftada, olanzapinde 21 haftada ve klozapinde 25 haftada gerçekleşmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde de belirgin olarak yüksek düzeyde kilo alımına neden olmaktadır (62- 63).

KETİYAPİN:

D1, D2, 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a} 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.

Önceden klozapinle tedavi edilen olgulara sonradan ketiyapin eklenmesi ile kilo kaybı olduğu konusunda gözlemler olmakla birlikte, bu konudaki bilgilerin yeterli olduğu söylenemez (64).

RİSPERİDON:

Risperidonun 5HT_{2a} afinitesi yüksektir. Bunun yanında D₂, D₄, 5HT_{1d}, 5HT_{2c} afiniteleri de yüksek, muskarinik reseptör afinitesi düşüktür. H1 ve reseptörlerine de bağlanır. Risperidonda kilo alımı dozla doğrudan bağlantılı olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda; bu ilaçla kilo alımında haloperidole göre fark bulunmadığı ileri sürülse de, tipik antipsikotiklere göre belirgin olarak yüksek derecede kilo alımı yaptığı düşünülmektedir. Kilo alımı oranı 8 haftalık bir çalışmalarda % 39 olarak verilmektedir. Bu oran bazı çalışmalarda % 11'e dek inebilmektedir. Meta-analitik çalışmalarda kilo alımının tipik antipsikotiklerden belirgin olarak fazla olduğu bildirilmektedir. Klozapin ve olanzapine göre ise olasılık daha

azdır. Çocuk ve ergenlerde de yüksek oranda kilo alımına neden olmaktadır. Bu grubun kilo alımına daha duyarlı olduğu konusunda gözlemler vardır (62).

SERTİNDOL:

Sertindol 5-HT₂, D₂, D₄, α 1 reseptörlerine bağlanır, çok düşük EPS ve antikolinerjik etkileri vardır. Hayvanlarda D aktivitesi ile düzenlenen motor işlevlerde zayıf etkilidir.

Klinik olarak plasebo kontrollü çalışmalarda antipsikotik etkisi teyid edilmiştir. Haloperidol (16 mg), plasebo, sertindolün (20 ve 24 mg) karşılaştırıldığı ve her grupta 110-120 şizofreni hastası bulunan bir çalışmada pozitif semptomlarda haloperidole eşdeğer etki saptanmışken, negatif semptomlarda haloperidolün iki katı güçlü etki ortaya çıkmıştır. Tüm çalışmalarda sertindolün EPS ortaya çıkarıcı etkisi plasebo ile eşdeğer düzeyde kalmıştır.

Sertindol en dikkat çekici yan etkiler olarak nazal konjesyon, ejakülat miktarında azalma, EKG'de Q-T aralığında uzama ortaya çıkarmıştır (65). Kilo alımı haloperidol ve plasebodan belirgin olarak yüksektir (64).

1.6. METABOLİK SENDROM

1.6.1. TANIM

Metabolik Sendrom (MS), diğer adlarıyla sendrom X ya da dismetabolik sendrom bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. İnsülin rezistans sendromu olarak da bilinen bu tablonun başlıca elemanları insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyleri, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve abdominal obezitedir (66). Son yıllarda insülin rezistansı ile ilgili birkaç kardiyovasküler risk faktörü de insülin rezistans sendromuna dahil edilmiştir. Bunlar vasküler inflamasyon bozuklukları ve hipofibrinolizdir (67). Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri MS'ü

bir epidemiy haline getirerek, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır. Ateroskleroz, önlenmesi ve tedavisi konusunda sağlanan son derece umut verici gelişmelere rağmen, iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı klinik tablolarına yol açarak, halen tüm dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (66). Metabolik Sendrom'u oluşturan komponentlerin aterosklerozun fizyolojik risk faktörleri ile bu şekilde 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 (68) (Tablo 3).

Tablo 3. Metabolik Sendromun klinik yansımaları

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

1.6.2. EPİDEMİYOLOJİ

Metabolik Sendrom, 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Özellikle 50 yaşların üzerinde sıklık daha yüksek düzeydedir. Bu sıklık 40-50 yaşlarında kadınlarda % 18, erkeklerde % 23 civarında iken 60-70 yaş arasında her iki cinste % 40-45 civarındadır. Yaşa uyarlanmış ortalama sıklık ABD'de %

23.7'dir ve yaklaşık 47 milyon Amerikalı etkilenmektedir (69). Bu rakamın 2010 yılında 75 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde Onat ve ark. (70) tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması" (TEKHARF) çalışmasında MS komponentlerinin ayrı ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı da değerlendirilmektedir. TEKHFARF çalışmasının verilerine göre toplumumuzda erişkinlerde 1990 yılında hipertansiyon sıklığı % 33,7 bulunmuş ve takipte 1998 yılında bu sıklığın % 10.0 arttığı görülmüştür. Bu çalışmada obesite sıklığı 1990 yılında kadınlarda % 28 erkeklerde % 9 bulunmuş ve bu sıklığın erkeklerde daha fazla olmak üzere takipte arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre HDL kolesterol ortalama düzeyleri erkekte 37 ± 12 mg/dl, kadında ise 45 ± 13 mg/dl bulunmuştur.

Diabetes mellitus sıklığının 1990 yılında erkekte % 4.5, kadında % 7.3 bulunduğu takipte sıklığın yılda % 6'lık bir artış gösterdiği saptanmıştır.

TEKHARF 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde MS, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin % 28'inde, kadınlarımızın % 45'inde tesbit edilmiştir. MS'un öğeleri olarak her iki cinsiyette HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon, kadınlarda da abdominal obezite (bel çevresi > 88 cm) yaklaşık % 90 sıklıkla bulunmuştur.

Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl) olguların çoğunda, glukoz intoleransı her 5 olgunun birinde gözlemlenmiştir. MS'da serum insülin düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde bile ortalama % 40-50 civarında yüksek bulunmuştur. Hiperinsülinemi (10^3 mIU/L) MS'lu her 5 kişinin ikisinde saptanmıştır. MS'lu erkeklerin % 15,5'i, kadınların % 11.3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre, ülkemizdeki tüm koroner kalp hastaları arasında MS'dan kaynaklananların payı % 53 bulunmuştur (71). Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR)'ın 2001 yılında Ege Bölgesi'ni kapsayan ilk araştırmasında MS sıklığı % 26,4 olarak saptanmıştır (72).

1.6.3. ETİYOLOJİ

Metabolik Sendrom prevalansı yaşla artar. 20'li yaşlardaki kişilerin % 10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin % 40'ında görülmektedir. Metabolik sendrom siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir. Gestasyonel diyabet veya Tip II diyabet açısından aile hikayesinin bulunması; MS gelişme riskini artırır. Kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, hipertansiyon MS gelişme riskini artırır (73). Vücut kitle indeksi (BKI) % 25'ten fazla olduğunda MS riski artar. Abdominal obezitenin de MS gelişme riskini artırıcı etkisi vardır.

Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, değişmiş hipofizoadrenal işlev, stresle başa çıkma zorlukları, hiperfaji, seks hormonu ve kanın pıhtılaşma anormallikleri de MS'la ilişkili faktörlerdendir (51).

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 (74). 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 BKI 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 arkadaşları 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 (75).

1.6.4. TANI KRİTERLERİ

1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk tanımladı (76). Gerald Reaven MD ve arkadaşları 1988'de Metabolik Sendrom ya da Sendrom X olarak adlandırılan bozukluğun özelliklerini ayrıntılı olarak tanımladılar. Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmıştır; ve Metabolik Sendrom, plurimetabolik sendrom ve polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (tablo 4). Bu yazarlar, jeneralize insülin direnci bozukluğu düşüncesini ilk kez ileri sürenlerdir (77- 78).

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 hekimlerin klinik pratiklerinde kolaylıkla kullanabileceği ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür (79) (Tablo 5). 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 4. Metabolik sendrom ile eş anlamlı kullanılan başlıca terimler

-
- Yeni Dünya Sendromu
 - Plurimetabolik Sendrom
 - İnsülin Direnci Sendromu
 - Dismetabolik Sendrom
 - Reaven'in Sendrom X'i
 - Ölümcül Dörtlü
-

Tablo 5. Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III VE WHO)

Risk faktörü	ATPIII	WHO
Obesite	Bel çevresi Kadın > 88 cm Erkek > 102 cm	Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m ² ve/veya Bel/ Kalça oranı Kadın > 0.85 Erkek > 0.90
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mm/Hg	>140/90 mm/Hg
Açlık glukozu	≥ 110 mg/ dl
Mikroalbüminüri	≥ 20 µg/dk
Trigliserid	≥ 150 mg/ dl	≥ 150 mg/ dl
HDL kolesterol	Kadın <50 mg/dl Erkek <40 mg/dl	Kadın <39 mg/dl. Erkek <35 mg/dl

ATP III: En az üç kriter gerekli, WHO: Tüm kriterler gerekli

1.6.5. METABOLİK SENDROMUN FİZYOPATOLOJİSİ

Metabolik Sendromun patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Genetik ve çevresel etkenler MS'nin gelişiminde suçlanmaktadır. Obezite ve insülin rezistansının ana bileşenler olduğu düşünülmektedir ve MS'si olan bir hastada her ikisinin de neredeyse değişmez bir biçimde bulunduğu gözlemlenmiştir (80, 81). MS'yi oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin de temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte koroner arter

hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (82).

İnsülin direnci: MS'un temelindeki esas patolojik olaydır. İnsülin, hücrede besinlerin depolanması, utilizasyonu ve alımından sorumlu primer hormondur (83). İnsülin direnci, hücre ve dokularda, karaciğerde endojen ve eksojen insülinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması hali 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. Buna karşın pek çok hastada pankreas bezi beta hücreleri yanıt verme yeteneklerini kaybeder ve bu fenomeni gösterebilmek için eksojen insülin vererek test yapmak gerekir (öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi). Hiperinsülinemi doğrudan arterler, endotel ve koagülasyon sistemi üzerine etki ederek aterosklerotik sürece yol açar (82).

İnsülin direnci ve viseral obezite: MS'un gelişiminde viseral obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Viseral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir (84). Serbest yağ asitleri (SYA) düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (85). Serbest yağ asitleri vücuttaki tüm yağ dokularından lipoliz sonucu ortaya çıkarlar. Ancak yağ dokuları arasında lipoliz hızları ve metabolizmaları açısından farklılıklar vardır. SYA'ı ortaya çıkışı adiposit boyutu ile doğru orantılıdır, viseral yağ dokusu da büyük adipositlerden oluşmuştur. Büyük adipositlerde lipoliz hızı fazla, insülin duyarlılığı az ve sitokin ortaya çıkışı fazladır. Viseral 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 (86).

İnsülin direnci ve atherojenik dislipidemi: Popülasyon çalışmaları ile LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol yüksekliği ve

aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKH) arasında açık bir ilişki olduğu, LDL kolesterol düzeyini düşürmenin bu riski azalttığı bilinmektedir. Ancak LDL kolesterol düzeyi yüksekliği MS'un bir parçası değildir. Aterojenik dislipidemi terimi lipid üçlemesi olarak da bilinen MS'a karakteristik, lipid anomalilerini içerir. Bunlar orta veya yüksek trigliserid değerleri, düşük HDL kolesterol düzeyleri ve küçük yoğun LDL partiküllerini kapsar (87). İnsülin direnci kolesterol ester transfer protein (CETP) enzim aktivitesini, VLDL kolesterol düzeylerini, küçük yoğun 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 (88).

İnsülin direnci ve diyabetes mellitus: Günümüzde MS'da özellikle diyabet mevcutsa koroner arter hastalığına eşit risk değeri taşıdığı kabul edilmektedir (89). Haffner ve ark., 1985 yılında diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için "çalar saat hipotezi" ni ortaya atmışlardır. Buna göre saat mikrovasküler komplikasyonlar (göz, böbrek ve sinir sistemi tutulumu) için hiperglisemi ortaya çıktıktan sonra, makrovasküler komplikasyonlar için ise hiperglisemi tanısı konulmadan önce çalışmaya başlamaktadır (90). Framingham kalp çalışması herhangi bir kan basıncında glukoz intoleransı olan kişilerde olmayanlara göre daha fazla kardiyak olay riski olduğunu göstermiştir (91). İnsülin direnci ve SYA'lerinin artışı sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamakta ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalmaktadır (92). San Antonio Kalp Çalışmasında insülin direnci olan ve hiperinsülinemik diyabetik olmayan kişilerde 7 yıllık takip sonucunda insülin direnci olmayan ve insülin düzeyleri normal olan kişilere göre 5 kat daha fazla diyabet ortaya çıkma riski saptanmıştır (93).

İnsülin direnci ve hipertansiyon: 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. Uygun farmakolojik ilaçlarla kan basıncının düşürülmesi insülin direncini geriletir (94).

İnsülin direnci ve hiperkoagulabilite: İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir (95). Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerinde artma MS'daki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (96).

İnsülin direnci ve peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptör: Nükleer reseptör ailelerinden biri olan nükleer peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörler (PPAR) transkripsiyon faktörleri olarak çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlerler. PPAR'nin alfa, gama ve delta izoformları bulunmaktadır. Bunlardan PPAR gama (PPAR-g), aterojenik dislipidemi ve inflamasyonda rol oynamaktadır (97). PPAR-g ligandının aktivasyonu, yağ asidi bağlayıcı protein gibi hedef genlerin transkripsiyonunu uyararak karaciğerde yağ asidi metabolizmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca apolipoprotein içeren lipoproteinler ve HDL kolesterol arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (98). Sonuç olarak glisemik kontrol, lipid metabolizması, vasküler tonus ve inflamasyon üzerine etkileri vardır (99). PPAR-g izoformunun uyarılması insülin direncini önemli ölçüde azaltmakta ve ateroskleroz sürecini yavaşlatmaktadır. Bu yüzden son yıllarda yapılan çalışmalarla tedavide ana hedef durumuna gelmektedir (100). PPAR- g agonisti olan thiazolidinedion grubu ilaçlar insülin direncini düzeltmektedirler. Bu grup ilaçlar SYA'nin adipoz doku tarafından tutuluşunu arttırırlar. Glukoz taşıyıcılarının (GLUT) kas dokusunda ve adipositlerde translokasyonunu arttırırlar. Bu şekilde glukozun hücre içine alımını ve kas dokusunda glukoz kullanımını arttırırlar (101).

İnsülin direnci ve inflamasyon: MS'da, bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 14000

kadının sekiz yıl takip edildiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri (3mg/L üzerinde) olan MS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler olay sıklığı ortaya konmuştur (102).

1.6.6. METABOLİK SENDROM TEDAVİSİ

Metabolik Sendrom'un her bir bağımsız faktörü ASKH riskini arttıracığından çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir. Bunları yaşam tarzı değişiklikleri ve hastalıkların özgül tedavileri olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür (Tablo 6) (82).

Tablo 6. Metabolik sendromlu hastaya yaklaşım

Yaşam tarzı değişiklikleri	Hastalıkların özgül tedavisi
<ul style="list-style-type: none"> • Diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi • Kilo kaybının sağlanması <ul style="list-style-type: none"> - Diyet - Egzersiz - Farmakolojik - Cerrahi 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • Diyabet • Dislipidemi • Hiperkoagülabilité

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak tedavi gören, antipsikotik ilaç kullanan DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrısız bozukluk ve bipolar bozukluk tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı.

2.1. Hasta Grupları

Hastalar için çalışmaya alma ölçütleri:

- 1- DSM-IV tanı ölçütlerine göre
 - a- Şizofreni
 - b- Şizoaffektif bozukluk
 - c- Sanrısız bozukluk
 - d- Bipolar bozukluk tanısı almış olması
- 2- En az 1 aydır antipsikotik ilaç kullanıyor olması
- 3- 18 yaşından büyük olma
- 4- Görüşmeyi engelleyecek sosyokültürel ve eğitim seviyesinin bulunmaması

Hastalar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek bir bedensel patolojinin varlığı
- 2- Tanısal amaçlı görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve dil problemi olması
- 3- Ağır bir fiziksel hastalığın varlığı
- 4- Alkol ve madde kullanımı ve bağımlılığın varlığı
- 5- Komorbid psikiyatrik tanı almış olması
- 6- Endokrin bir hastalığın varlığı
- 7- Nörolojik bir hastalığın varlığı

2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. 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; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.2.2. 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 tanıtilen birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (103). SCID-I, Çorapçoğlu ve ark. (104) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (105).

2.2.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark. tarafından 1987 yılında geliştirilen bu ölçek 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı-yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatri Değerlendirme Ölçeği (BPRS) ve 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. Değerlendirilen itemlerin yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve ark. tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

2.2.4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Denekte şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasında değişikliği ölçmek olduğu için değişime duyarlıdır. Orijinal versiyonunda 16 madde vardır ancak daha sonra ölçek 18 maddeye çıkarılmıştır. Ölçek, görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Ölçeğin orijinal versiyonundaki her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Toplam puan maddelerden elde edilen puanların toplanması ile hesaplanır. Ancak kesme puanı olmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda ve özellikle ilgi alanı olan ilaç çalışmalarında tedavi değişimini göstermek üzere kullanılması önerilmektedir.

Puanlamada 15-30 minör sendromu, 30 ya da üzeri ise major sendromu ifade eder. Overall ve Gorham (106) tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soykan (107) tarafından yapılmıştır.

2.3. Uygulama

Çalışmaya başlamak için lokal etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı.

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. Uzman bir psikiyatr tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanıları pekiştirildi.

Çalışmaya alınanlarda; şişmanlık (obezite) ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen VKİ kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ> 30 kg/m² olanlar obez olarak, VKİ=18,5-24,9kg/m² olanlar ise normal 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, trigliserid, HDL kolesterol, LDL için serum örnekleri alındı. Mevcut parametrelere F.Ü Hastanesi Biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle bakıldı. Hastaların bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesinin çıplak olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçümü yapıldı. Ölçüm normal 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. 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.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplarda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gosterildi. Gruplar arasındaki parametrelerin değerlendirilmesinde ve gruplardaki cinsiyetler arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise student t testi kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerinin yaşı ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirmesinde korelasyon testleri Pearson's testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Çalışmaya 26'sı erkek ve 21'i kadın olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-65 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 32.36 ± 11.27 yıl idi.

Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, bekar, şehir yerleşimli, ortaöğrenim-lise mezunu, orta ekonomik düzeyde olma ve hastalık süresi olarak da 5-10 yıllık aralıkta yer alma önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Hasta (n=47)	
Yaş	32.36±11.27 yıl
Cins (E/K)	26/21
Hastalık süresi	
0- 1 Yıl	8
1-3 yıl	8
4-7 Yıl	11
8 yıl ve üzeri	20
Eğitim Durumu	
Okur yazar değil	1
İlkokul	12
Ortaöğrenim-Lise	26
Üniversite	8
Medeni Durum	
Evlü	15
Bekar	30
Dul	2
Sosyoekonomik düzey	
İyi	15
Orta	30
Kötü	2
İkamet	
İl	37
İlçe	6
Köy veyaKasaba	4

3.2. ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre MS sıklığı

Tablo 8’ de ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre MS sıklığı gösterilmiştir. Buna göre tüm hasta grubunda kadın hastalarda MS sıklığı % 42.9, erkek hastalarda % 34.6’ dır. Şizofreni hasta grubunda MS sıklığı kadınlarda % 40, erkeklerde % 38.5, bipolar bozukluğu olan grupta MS sıklığı kadınlarda % 44.4, erkeklerde % 30, şizoaffektif bozukluğu olan grupta kadınlarda % 100, erkeklerde % 0, sanrısız bozukluğu olanlarda kadınlarda % 0, erkeklerde % 100 olarak tespit edilmiştir.

Tüm hastalarda MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark izlenmemiştir. (Tüm hastalar için kadın- erkek farkı $p= 0.6$, şizofreni hastaları için $p = 0.940$, bipolar bozukluk hastaları için $p = 0.515$, şizoaffektif bozukluk için $p = 0.83$, sanrısız bozukluk için $p = 0.157$)

Tablo 8. ATP III ölçütleriyle tanı ve cinsiyete göre MS sıklığı

MS (n)	Şizofreni (n)		Bipolar bozukluk (n)		Şizoaffektif bozukluk (n)		Sanrısız bozukluk (n)		Toplam (n)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
var (n)	4	5	4	3	1	0	0	1	9	9
yok (n)	6	8	5	7	0	2	1	0	12	17
MS sıklığı (%)	40	38.5	44.4	30	100	0	0	100	42.9	34.6

3

3.3. ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

Bu çalışmada NCEP ATP III kriterleri esas alınmak üzere toplam 18 hastada (% 38,3) metabolik sendrom saptandı. 29 (% 61,7) hastada ise metabolik sendrom gelişmediği tespit edildi.

Hasta gruplarının metabolik sendrom gelişme sıklığına ait veriler Tablo 9’ da verilmiştir.

Tablo 9. ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

Metabolik sendrom	Hasta (n)	Sıklık(%)
Var	18	38,3
Yok	29	61,7
Toplam	47	100,0

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

Tablo 10’ da ATP III ölçütlerine göre farklı ilaç gruplarındaki MS sıklığı gösterilmiştir. ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı en yüksek olan grup ketiapin ve sertindol olmuştur (% 50). Bunu olanzapin ve risperidon kullanan hastalar takip etmiştir (40). En düşük MS sıklığı ise klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur (% 11,1).

Grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (ki kare, $df = 4$, $p = 0,4$).

Tablo 10. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığı

İlaç grubu	İlacı kullanan hasta sayısı (n)	MS tanısı alan hasta sayısı (n)	MS tanısı almayan hasta sayısı (n)	MS sıklığı (%)
Olanzapin	10	4	6	40
Ketiapin	10	5	5	50
Risperidon	10	4	6	40
Klozapin	9	1	8	11.1
Sertindol	8	4	4	50
Toplam	47	18	29	100

3.5. Hastalık tanılarına göre MS sıklığı

Tablo 11' de tanılara ve ATP III ölçütlerine göre MS sıklığı gösterilmiştir. Buna göre MS sıklığı tüm hastalarda % 38.3, şizofreni hastalarında % 39.1, şizoaffektif bozukluğu hastalarda % 33.3, bipolar bozukluğu olan hastalarda % 36.8 ve sanrısız bozukluğu olan hastalarda % 50 olarak bulunmuştur.

Hasta gruplarında MS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.982$).

Tablo 11. Hastalık tanılarına göre MS sıklığı

Hastalık grubu	Hasta sayısı (n)	MS tanısı alan hasta sayısı (n)	MS tanısı almayan hasta sayısı (n)	MS sıklığı (%)
şizofreni	23	9	14	39.1
şizoaffektif	3	1	2	33.3
bipolar	19	7	12	36.8
sanrısız	2	1	1	50
toplam	47	18	29	38.3

3.6. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda metabolik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo'12 de farklı ilaç grupları arasında metabolik sendrom parametrelerinin ayrı ayrı ortalama, Standard sapma ve p değerleri gösterilmiştir.

Kan LDL düzeyleri açısından bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0.801$). Kan LDL düzeyleri en yüksek ketiapin kullanan hastalarda ($135,6 \pm 36,3$), en düşük klozapin ($113,8 \pm 45,1$) ve sertindol ($113,8 \pm 35,8$) kullanan hastalarda bulunmuştur.

AKŞ değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p =$

0.711). AKŞ değerleri en yüksek ketiapin kullanan ($107,2\pm 41,3$), en düşük ise sertindol kullanan hastalarda ($86,6\pm 11,3$) bulunmuştur.

Kan HDL düzeyleri açısından bakıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,337$). HDL düzeyleri en yüksek klozapin kullanan ($49,0\pm 8,7$), en düşük ise sertindol kullanan hastalarda ($39,5\pm 11,2$) bulunmuştur.

Kolesterol düzeylerine baktığımızda anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,811$). En yüksek kolesterol düzeyleri ketiapin kullanan hastalarda ($199,4\pm 52,8$) en düşük düzeyler ise sertindol kullanan hastalarda ($166,4\pm 45,3$) bulunmuştur. En yüksek VLDL düzeyleri ketiapin kullanan hastalarda ($43,3\pm 28,5$), en düşük ise klozapin kullanan hastalarda ($25,7\pm 9,2$) bulunmuştur. Ancak bu istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,257$).

BMI değerlerine bakıldığında en yüksek BMI düzeyleri ketiapin kullananlarda ($28,0\pm 7,5$), en düşük değerler ise klozapin kullananlarda ($25,2\pm 4,8$) bulunmuştur. Grupların oklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,703$).

Sistolik TA açısından $p = 0,808$ ve diastolik TA açısından $p = 0,780$ olup istatikselsel olarak anlamlı değildir. En yüksek sistolik ($115\pm 12,9$) ve diastolik ($72,5\pm 10,1$) TA değeri ketiapin kullanan hastalarda, en düşük sistolik ($109,4\pm 14,7$), ve diastolik ($66,9\pm 8,8$) TA değeri sertindol kullananlarda bulunmuştur.

Kilo açısından bakıldığında en yüksek kilo değerleri risperidon kullanan hastalarda ($79,5\pm 17,4$), en düşük kilo değeri ise klozapin kullanan hastalarda ($69,9\pm 14,6$) bulunmuştur. Kilo açısından $p = 0,807$ olup istatikselsel olarak anlamlı değildir.

Hasta gruplarında en düşük bel çevresi değeri klozapin kullanan hastalarda ($93,6\pm 11,3$), en yüksek bel çevresi değeri ise olanzapin kullanan hastalarda ($101,1\pm 13,5$) bulunmuştur.

Grupların çoklu karşılaştırılmalarında gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p = 0.725$). Hastalarda belirlenen en yüksek trigliserid düzeyi sertindol kullanan hastalarda ($172,8 \pm 52,9$), en düşük trigliserid düzeyi ise klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmedi ($p = 0.536$).

Tablo 12. Farklı ilaç gruplarındaki hastalarda metabolik sendrom parametrelerinin karşılaştırılması

	Olanzapin		Ketiapin		Risperidon		Klozapin		Sertindol		p
	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	Ort	S.S	
LDL	115,5	41,6	135,6	36,3	127,9	56,3	113,8	45,1	113,8	35,8	0,801
GLUKOZ	96,7	17,3	107,2	41,3	90,7	16,2	90,7	20,9	86,6	11,3	0,711
HDL	43,1	8,5	44,3	8,7	47,2	12,5	49,0	8,7	39,5	11,2	0,337
KOLESTEROL	185,7	55,5	199,4	52,8	188,8	66,5	192,0	54,3	166,4	45,3	0,811
VLDL	26,9	9,3	43,3	28,5	28,7	13,1	25,7	9,2	34,5	10,8	0,257
BMI	27,0	2,2	28,0	7,5	27,3	4,3	25,2	4,8	27,9	3,6	0,703
SISTOLİK	114,5	11,2	115,0	12,9	113,5	12,5	111,1	11,7	109,4	14,7	0,808
DIASTOLİK	70,0	9,4	72,5	10,1	70,5	8,6	70,6	11,8	66,9	8,8	0,780
KILO	76,6	11,1	79,1	19,9	79,5	17,4	69,9	14,6	76,6	14,3	0,807
bel çevresi	101,1	13,5	99,3	15,8	97,6	8,5	93,6	11,3	99,8	12,1	0,725
trigliserid	134,6	45,9	169,1	85,4	143,7	64,5	129,1	46,1	172,8	52,9	0,536
Ort.Ortalama, S.S.Standart sapma, $p > 0.05$											

4. TARTIŞMA

Atipik antipsikotiklerle birlikte şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluk gibi birçok psikiyatrik bozuklukların tedavisinde umutları artıran yeni bir döneme girilmiştir. Bu ilaçlar şizofrenide ve diğer ruhsal rahatsızlıklarda sitopatolojinin büyük bir kısmını etkilemekte, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında depresif belirtileri azaltmakta, bozulmuş olan bilişsel işlevleri olumlu yönde değiştirmekte ve daha iyi tolere edilmektedir. Bu da hastaların yaşam kalitelerini ve tedaviye uyumlarını belirgin biçimde arttırmaktadır. Atipik antipsikotikler EP yan etkilerinin düşüklüğü nedeniyle tercih edilmelerine rağmen daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmeyen bazı yan etkileri de psikiyatrinin gündemine taşımışlardır. Bunların başlıcaları kilo alımı, diyabetes mellitus ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ortaya çıkan kardiyovasküler sorunlardır. Söz konusu yan etkiler “Metabolik Sendrom” olarak adlandırılan klinik tabloda yer alan önemli belirtiler arasındadır. MS bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. Ciddi psikiyatrik hastalıkları olanlarda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü iddia edilen MS bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenmediği hastalıklar grubudur. MS tüm dünyada giderek yaygınlaşan ve daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Psikiyatrik hastalıklarda MS geliştirme açısından yatkınlık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber son yıllarda özellikle şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında yeni kuşak antipsikotik ilaçların yaygın olarak kullanılmasıyla araştırmacılar MS yaygınlığını açıklamaya yönelmiştir. Şizofrenili hastalarda ikinci jenerasyon antipsikotiklerin metabolik anormallik riskini artırabileceği vaka çalışmalarından, retrospektif analizlerden ve klinik denemelerden elde edilen kanıtlar vardır ve bu risk seviyeleri antipsikotikler arasında değişiklik göstermektedir.

Tipik antipsikotiklerle tedavi MS riskini artıran yan etkilerle ilişkili olduğundan ve bu da prediyabet, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklara

neden olup kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğinden dolayı; tez çalışmamız antipsikotik ilaçların yan etkilerini değerlendirme adına şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom sıklığı açısından önemli bulgular ortaya koymuştur.

Tartışmaya geçmeden önce bu bulgulardan en barizlerinin sunulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz:

- Çalışmaya 26'sı erkek ve 21'i kadın olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-65 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 32.36 ± 11.27 yıl idi. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, bekar, şehir yerleşimli, ortaöğrenim-lise mezunu, orta ekonomik düzeyde olma ve hastalık süresi olarak da 5-10 yıllık aralıkta yer alma önde gelen özelliklerdi.
- Bu çalışmada NCEP ATP III kriterleri esas alınmak üzere toplam 18 hastada (% 38,3) metabolik sendrom saptandı. 29 (% 61,7) hastada ise metabolik sendrom gelişmediği tespit edildi.
- ATP III ölçütlerine göre farklı ilaç gruplarındaki MS sıklığı en yüksek olan grup ketiapin ve sertindol olmuştur (% 50). Bunu olanzapin ve risperidon kullanan hastalar takip etmiştir (% 40). En düşük MS sıklığı ise klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur (% 11.1). Grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (ki kare, $df = 4$, $p = 0,4$)
- ATP III ölçütlerine göre tüm hastalardaki MS sıklığı % 38.3, şizofreni hastalarında % 39.1, şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda % 33.3, bipolar bozukluğu olan hastalarda % 36.8 ve sanrısız bozukluğu olan hastalarda % 50 olarak bulunmuştur. Hasta gruplarında MS sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.982$).
- Kan LDL düzeyleri açısından bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,801$). Kan LDL düzeyleri en yüksek ketiapin kullanan hastalarda

(135,6±36,3), en düşük klozapin (113,8±45,1) ve sertindol (113,8±35,8) kullanan hastalarda bulunmuştur.

- AKŞ değerlerine bakıldığında grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p = 0,711). AKŞ değerleri en yüksek ketiapin kullanan (107,2±41,3), en düşük ise sertindol kullanan hastalarda (86,6± 11.3) bulunmuştur.
- Kan HDL düzeyleri açısından bakıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p = 0,337). HDL düzeyleri en yüksek klozapin kullanan (49,0±8,7), en düşük ise sertindol kullanan hastalarda (39,5±11,2) bulunmuştur.
- Kolesterol düzeylerine baktığımızda anlamlı bir fark izlenmemiştir (p = 0, 811). En yüksek kolesterol düzeyleri ketiapin kullanan hastalarda (199,4±52,8) en düşük düzeyler ise sertindol kullanan hastalarda (166,4±45,3) bulunmuştur.
- En yüksek VLDL düzeyleri ketiapin kullanan hastalarda (43,3±28,5), en düşük ise klozapin kullanan hastalarda (25,7±9,2) bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0, 257).
- BMI değerlerine bakıldığında en yüksek BMI düzeyleri ketiapin kullananlarda (28,0±7,5), en düşük değerler ise klozapin kullananlarda (25,2±4,8) bulunmuştur. Grupların çoklu ve ikili karşılaştırılmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p = 0,703).
- Sistolik TA (p = 0,808) ve diastolik TA açısından (p = 0,780) olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. En yüksek sistolik (115±12,9) ve diastolik (72, 5±10,1) TA değeri ketiapin kullanan hastalarda, en düşük sistolik (109, 4±14,7), ve diastolik (66,9±8,8) TA değeri sertindol kullananlarda bulunmuştur.

- Kilo açısından bakıldığında en yüksek kilo değerleri risperidon kullanan hastalarda ($79,5 \pm 17,4$), en düşük kilo değeri ise klozapin kullanan hastalarda ($69,9 \pm 14,6$) bulunmuştur. Kilo açısından $p = 0.807$ olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Hasta gruplarında en düşük bel çevresi değeri klozapin kullanan hastalarda ($93,6 \pm 11,3$), en yüksek bel çevresi değeri ise olanzapin kullanan hastalarda ($101,1 \pm 13,5$) bulunmuştur. Grupların çoklu karşılaştırılmalarında gruplar arasında fark izlenmemiştir ($p = 0,725$).
- Hastalarda belirlenen en yüksek trigliserid düzeyi sertindol kullanan hastalarda ($172,8 \pm 52,9$), en düşük trigliserid düzeyi ise klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmedi ($p = 0,536$).

Metabolik Sendrom birçok sistemi aynı anda etkileyen bir bozukluktur ve kardiyovasküler sistem hastalıkları ile DM açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Metabolik anormallikler ruhsal rahatsızlığın bir parçası olarak tanımlanmıştır. MS veya bileşenlerinin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar tüm ölüm nedenleri arasında giderek ön sıralara doğru ilerlemektedir (108).

Brown ve arkadaşlarının şizofrenide en sık ölüm nedenlerini saptamak için yürüttükleri kohort çalışmasının sonuçları, DM'un epilepsiyi takiben ikinci sırada yer aldığını göstermektedir. Bunları serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar izlemektedir (109).

Psikiyatrik bozukluklar ile MS ilişkisi çok sayıda çalışmada irdelenmiştir. Daha çok psikiyatrik bozukluk varlığının MS riskini arttırdığı üzerinde durulmuştur. MS yaygınlığı şizofreni hastalarında % 19-48, bipolar bozukluk hastalarında % 30 olarak bildirilmiştir (110). MS yaygınlığı ile ilgili ilk çalışmada oran % 37 olarak bulunmuştur, bu oran genel popülasyondan 2-3 kat yüksektir (111). Bir grup şizoaffektif bozukluk hastasında MS yaygınlığı % 42.4 olarak saptanmıştır (112). Şizoaffektif bozukluk ve şizofreni hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada

ise, MS yaygınlığı erkek hastalarda % 42,6 kadın hastalarda % 48,5 oranında bulunmuştur (113). Şizofrenide MS sıklığının araştırıldığı çalışmalar sonucunda bazı önemli bulgular saptanmıştır. Bunlardan biri şizofrenide MS sıklığının sağlıklı nüfustan daha yüksek bulunduğu (111, 114, 115). Heiskanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında MS sıklığı aynı bölgedeki nüfustan 2-4 kat daha yüksek bulunmuştur (111). Bunlardan ikincisi ise MS sıklığının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğudur (114, 116). McEvoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS sıklığı erkeklerde % 36 bulunurken kadınlarda % 51,6 bulunmuştur. Üçüncü olarak ise MS sıklığının değişik ırklarda farklılıklar gösterdiği (116).

Metabolik Sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşan ve daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Psikiyatrik hastalıklarda MS geliştirme açısından yatkınlık olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (117).

Abdominal obezite, dislipidemi, insülin rezistansı ve HT'u içeren, KVH açısından risk faktörlerinin topluluğu MS olarak tanımlanmıştır (77). 2001 yılında, NCEP ATP III tarafından, belirtilen beş kriterin (hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, abdominal obezite ve AKŞ yüksekliği) üçünün varlığı ile MS tanımlandı (79).

ABD'nde erişkinlerde MS sıklığı ATP III'e göre % 21,8 olarak bulunmuştur (69). ABD'nde yapılan başka bir çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı % 27 bulunmuş, MS sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (33). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı % 33,9 saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarımızda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 39,6, erkeklerde % 28) (118). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk faktörleri sıklığı) çalışmasında ise MS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda % 45 olarak tespit edilmiştir (71). Kanada'da yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında MS sıklığı ATP III'e göre % 44,7 bulunmuştur (119). Türkiye'de şizofreni ve şizoaffektif

bozukluk tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada MS sıklığı ATP III'e göre % 21 olarak tespit edilmiştir (120). Finlandiya'da şizofreni hastalarında MS sıklığı ATP III'e göre % 37.1 bulunmuştur (111). Fagiolini A. ve arkadaşları tarafından Pensylvanyalılar bipolar bozukluk merkezinde yatan 171 bipolar hastada yapılan bir çalışmada MS sıklığı ATP III'e göre % 30 olarak bulunmuştur (121). Türkiye'de bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ATP III'e göre MS sıklığı erkeklerde % 29.5, kadınlarda % 36.2 olarak bulunmuştur (122).

Bu çalışmada MS sıklığı ATP III ölçütlerine göre tüm hastalarda % 38,3 olarak bulunmuştur. Bu oranın ATP III'e göre Türkiye'de ve diğer ülkelerdeki sağlıklı erişkin nüfus ile yapılan; Ford ve ark'nın 2002 yılında yaptığı çalışma sonucunda % 21.8 olarak, Kozan ve ark'nın 2005 yılında yapmış oldukları çalışma sonucunda % 33.9 olarak, Onat ve ark. 2001 yılında yapmış oldukları çalışma sonucunda % 37 olarak, S Yavuz Sanisoğlu ve ark. yapmış oldukları çalışma sonucunda % 17.91 olarak buldukları MS sıklık değerlerine göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (69, 123, 124, 125). Bu da bize antipsikotik ilaç kullanan hastalarda MS ve bununla ilişkili metabolik anormalliklerin normal popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğünü düşündürmekte ve antipsikotik kullanımı ile MS ilişkisine dikkat çekmemizi sağlamaktadır.

Şizofreni tanısı almış hastalarda MS prevalansı (% 40) civarındadır (111-119). Çalışmamızda şizofreni tanısı almış hastalarda % 39.1 olan MS sıklığı; şizofrenide metabolik sendrom sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Şizofreni hastalarında MS için risk etmeni olabilecek durumlar: fiziksel hareket azlığı, dengesiz beslenme, antipsikotik ilaç kullanımı, yüksek sigara kullanım oranı, obezite sıklığı, fiziksel sağlığı koruma, sürdürme ve bu konudaki yardım arayışında yetersizlikler olabilir.

Metabolik Sendrom sıklığı bipolar bozukluğu olan hastalarda % 30 olarak bildirilmiştir (121). Türkiye'de bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise MS sıklığı % 32 olarak bulunmuştur (122). Çalışmamızda ise bipolar bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı % 36.8

olup, daha önce yapılan çalışmalara göre biraz yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum literatürle uyumlu olarak bu hastaların metabolik sendrom ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar sonucuna göre bipolar bozukluğu olan hastalarda diyabet ve obezite gibi kardiyovasküler hastalığın risk faktörlerinin yüksek prevalansta görüldüğü ve genel populusyona göre 1.5-2 kat fazla olduğu saptanmıştır (126). Bipolar bozukluğu olan hastalarda dengesiz beslenme, antipsikotik ilaç kullanımı, yüksek sigara kullanım oranı, obezite sıklığı, fiziksel hareket azlığı MS için risk etmeni olabilir. Ayrıca MS sıklığının genel populusyonda yüksek olması, genel populusyonla kıyaslandığında bipolar bozukluğu olan hastalarda koruyucu ve tedavi programlarının güçlükle uygulanabilir olması ve bipolar bozukluğu olan hastalarda sıklıkla ek farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulması bipolar bozukluğu olan hastalardaki yüksek MS prevalansını açıklayabilir.

Çalışmamızda şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda tespit edilen MS prevalansı % 33.3 ve sanrısız bozukluğu olan hastalarda tespit edilen MS prevalansı ise % 50 idi. Şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı iken, sanrısız bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı ile ilgili literatür taramalarında çalışmaya rastlanılmamıştır. Basu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı % 42.4 olarak saptanmıştır (112). Şizoaffektif ve şizofreni ile yapılan bir başka çalışmada ise, MS yaygınlığı erkek hastalarda % 42.6, kadın hastalarda % 48.5 oranında bulunmuştur (119). Son dönemde yapılan çalışmalarda MS yaygınlığı % 20-60 arasında bulunmuştur (127). Çalışmamızda şizoaffektif bozukluk hastalarında MS yaygınlığı öngörünenin aksine genel populusyondan yüksek bulunmamıştır. Bunun nedeni, çalışmaya alınan hastaların çoğunun genç olması, dolayısıyla MS açısından düşük risk grubu taşıyan bireylerden oluşması olabilir. Ülkemizde aynı ölçütler kullanılarak yapılan bir başka çalışmada MS yaygınlığı % 21 olarak bulunmuştur, bu oran genel populusyondan daha düşüktür. Aynı çalışmada farklı ölçütler

kullanıldığında MS yaygınlığının % 34-41 gibi daha yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmektedir (110). CATIE çalışmasında aynı ölçütler kullanılarak MS yaygınlığı % 40.9 oranında bulunurken, aynı çalışmada farklı ölçütler kullanıldığında bu oran % 42.7 olarak bulunmuştur (116). MS yaygınlığını belirlemede kullanılan ölçütlerin farklılığı oranı etkilemektedir. Bu çalışmada da MS yaygınlığı tek bir ölçüt kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler yapılırken bu durumun dikkate alınması önemlidir. Çalışmamızda MS yaygınlığının daha düşük oranda bulunması örneklemin küçük olması ve genç popülasyondan oluşması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada sanrısız bozukluk hariç (kadın MS sıklığı % 0, erkek MS sıklığı % 100) tüm hastalarda (kadın hastalarda MS sıklığı % 42.9, erkek hastalarda MS sıklığı % 34.6), şizofreni hastalarında (kadın hastalarda MS sıklığı % 40, erkek hastalarda MS sıklığı % 38.5), bipolar bozukluğu olan hastalarda (kadın hastalarda MS sıklığı % 44.4, erkek hastalarda MS sıklığı % 30), şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda (kadın hastalarda MS sıklığı % 100, erkek hastalarda MS sıklığı % 0) MS sıklığı kadın hastalarda erkeklerden yüksek çıkmasına rağmen MS sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışma sonuçlarıyla; cinsiyetler açısından anlamlı farkın izlenmemesi ve MS sıklığının erkeklere göre kadınlarda daha yüksek görülmesi açısından uyumludur (111-128). Cinsiyetin MS için bir risk etkeni olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda sanrısız bozukluğu olan hastalarda MS sıklığı erkeklerde kadınlara göre yüksek çıkmıştır. Bunun nedeninin örneklemdaki hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Diyabet, insülin aktivitesinde ve/ veya insülin üretiminde bozukluk olması nedeniyle kan glikoz seviyelerinin yüksek seyrettiği kronik bir hastalıktır. Bu metabolik bozukluk, çeşitli komplikasyonların sonucu olarak birçok organ sistemini hasara uğratar, yaşam kalitesini kötüleştirir ve yaşam süresini kısaltır. Şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının genel nüfusa göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide olduğu

gibi şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve major depresyon gibi diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da artmış diyabet yaygınlığından bahsedilmiştir. Bununla beraber son yıllarda özellikle şizofreni hastalarında yeni kuşak antipsikotik ilaçların yaygın olarak kullanılmasıyla, araştırmacılar, şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının arttığını veya hastaların glikoz ve veya lipid metabolizmalarının kötüleştiğini bildirmişlerdir. Bu bildirimler araştırmacıları, şizofreni ve diyabet birlikteliğinin nedenlerini açıklamaya yöneltmiştir. Araştırmacılar şizofreni hastalarında diyabet gelişimi yanında metabolik sendrom geliştiğininide bildirmişlerdir. Metabolik sendrom ölçütlerini karşılayan diyabetik olmayan hastalar, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimi için yüksek risk grubundadırlar (129).

Metabolik sendrom belirtilerinin sadece ilaç kullanan şizofreni hastalarında değil, herhangi bir ilaç tedavisi almamış şizofreni hastalarında da toplum ortalamasının üzerinde görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır. Şizofren hastalarda Tip 2 DM geliştirmeye yatkınlık olduğu saptanmıştır (130, 131).

Mukherjee ve arkadaşları 1996 yılında İtalya’da yaptıkları bir çalışmada, 45-74 yaşları arasındaki 95 şizofreni hastasında diyabet yaygınlığını % 15.8 bulmuştur. Bu oran İtalya genel nüfusundaki diyabet yaygınlığından beş kat daha fazladır. Bu çalışmada antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında diyabet yaygınlığı açısından bir fark bulunmamıştır (131). 1990 yılında ABD’de bir grup şizofren hastalardan edinilen verilere göre, diyabetin % 10.8 nokta yaygınlığı gösterdiği bulunmuştur (132). Casadebaig ve arkadaşları tarafından Fransa’da yürütülen ve 3474 şizofreni hastasının dahil edildiği geniş çalışma sonucu olarak diyabet sıklığının hem erkekler hem de kadınlar için genel nüfusa göre 2–4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (133). Ryan ve arkadaşları tarafından yapılan ve şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan genç insanları içeren önemli bir çalışmada; ‘Tip II diyabet gelişiminde rol oynadığı bilinen şizofreni, tek başına bozuk glikoz toleransından sorumlu bağımsız risk etkenidir’ sonucuna varılmıştır. Bu

çalışmada genç hasta nüfusunun yaş ortalaması 33,6 idi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastaları nın % 15'inde glikoz toleransının bozulduğu tespit edilmiştir (134).

Bipolar bozukluk ve Tip II DM birlikteliği de yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Ruzicko ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastalarda DM sıklığı % 11.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada antipsikotik ilaç kullanım hikayesi anlamlı şekilde diyabet risk artışı ile alakalı olmamasına rağmen, yine de veriler diyabetli hastalar arasında antipsikotik tedavinin daha sık kullanıldığını gösterdi (135).

Çalışmamızda elde edilen AKŞ değerleri en yüksek ketiapin kullanan hastalarda, en düşük ise sertindol kullanan hastalarda bulunmasına rağmen bu veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada AKŞ ortalaması yüksek bulunmuştur. Buda şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluklarda DM ye yatkınlığın olduğunu ve antipsikotik ilaç kullanımıyla da diyabet oluşum riskinde artışı kanıtlayan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Atipik AP'lerin DM ve MS'a neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile bu risklerin en fazla; ketiapin ve risperidon ile DM ve MS riskinin daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir (136). Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda AKŞ yi en fazla yükselten antipsikotik ilacın klozapin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen klozapine bağlı AKŞ değerleri bu çalışma sonuçları ile uyumlu çıkmamıştır. Bunun nedenin klozapin kullanan hasta sayısının diğer antipsikotik kullananlardan az olması, DM, MS riski açısından hastaların yaş ortalamasının düşük olması, eğitim seviyesinin ve sosyoekonomik düzeyin düşük olması, uzun hastalık ve tedavi süresi, ailede obesite gibi risk faktörlerinin varlığı, beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu düşünülebilir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; klozapin, olanzapin ve risperidon ile glukoz toleransında bozulma belirgin olarak yüksektir. Ayrıca glukoz toleransı ile bağlantılı olarak hiperglisemi, diabetes mellitus,

var olan diabette alevlenme, ketozis, diabetik koma ve glukozüri de belirgin olarak yüksektir (137). Keti yapinle de diabetes mellitus gelişen olgular yayınlanmıştır. Klozapin tedavisine keti yapin eklendiğinde glukoz toleransı bozukluğunun olguların yaklaşık % 20'sinde düzeldiği görülmektedir. Aynı anda kilo kaybı da olmaktadır. Keti yapin başlandıktan sonra diabet gelişen bir bipolar bozukluk olgusu yayınlanmıştır. Keti yapinin glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir (138).

Yapılan araştırmalar ve olgu bildirimleri atipik antipsikotik kullanan hastalarda diyabet gelişiminin çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Kamran ve arkadaşları tarafından 1994 yılında klozapinin diyabet ile ilişkisinin olduğuna dair ilk olgu bildiri yayımlandı (139). 1998 yılında olanzapinin de diyabetle olan ilişkisi açığa çıktı (140). Antipsikotik tedavi ile oluşan diyabet gelişimi ilaç tedavisine başlandıktan sonra farklı sürelerde olduğu gibi, diyabet gelişimine yol açmaları, hiperglisemi oluşturma oranları da ilaçlar arasında farklılıklar göstermektedir.

Kurt ve arkadaşları tarafından 2002 yılında klasik antipsikotik ve yeni kuşak antipsikotik alan hastalarda açlık kan şekeri, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGGT)'nin 2. saat tokluk kan şekeri bakılmış ve insülin direncini değerlendiren Homeostasis Model Assesment (HOMA) yapılmıştır. Klozapin açlık kan şekerinde, keti yapin ise OGGT 2. saat kan şekeri değerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış oluşturmuştur. Hem açlık hem de tokluk kan şekerinde olanzapin ve risperidonun anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu çalışmada periferik insülin direnci gözlenmemiştir. Kan şekeri yükselmesine rağmen insülin düzeyinin değişmemiş olması klozapin ve keti yapinin insülinin salgılanmasını ya da periferik dokularda glukoz metabolizması üzerindeki etkisini engellediğini düşündürmektedir. Bu çalışma sonucunda olanzapin, risperidon ve klasik antipsikotikler diyabet açısından daha güvenli ve kan şekeri üzerine etkisiz bulunmuştur. Bu bulgu diğer araştırma bulguları ile çelişki göstermektedir, özellikle olanzapinin etkisi bu konuda şaşırtıcı bulunmuştur (141).

Lindenmayer ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yeni kuşak ve tipik antipsikotik tedavisi uygulanan toplam 157 hasta glukoz ve kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırılmışlar. Bu çalışmanın sonucunda klozapin, olanzapin ve haloperidol verilen grupta plazma glukoz seviyelerindeki artış anlamlı iken, klozapin ve olanzapin kolesterol seviyesindeki artışla ilişkili bulunmuştur. Yeni kuşak antipsikotik tedavi ile ilişkili olarak trigliserid ve kolesterol seviyelerinin arttığı bulunmuştur (142). Citrome ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada birinci ve ikinci kuşak antipsikotik alanları karşılaştırmışlar ve bu çalışmada ikinci kuşaktan özellikle klozapin ve ketiapin alan grupta tedaviye bağlı olarak gelişen diyabet riskinde artış saptamışlardır (143). Yeni kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesinin ardından glukoz kontrolünde bozulma ile ilişkili olarak klozapin ile ilgili 17, olanzapinle ilgili 10, ketiapin ile 4, risperidon ile 2 olgu saptanmıştır (144). Melkerson ve Dahl tarafından 2004 yılında yapılan literatür taramasında yeni kuşak antipsikotikleri alan hastalarda daha çok klozapin, olanzapin ve risperidon yan etkilerini bildiren yayınlara rastlanmıştır. Daha az oranda ketiapin, ziprasidon ve zotepin ile ilgili yayın bulunmuş; amisülpirid ve aripiprazol ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Literatür taramasında olanzapin ve klozapin alan hastalarda glukoz intoleransı, diyabet, hiperlipidemi ve hiperleptinemi oranları oldukça fazla bulunmuş; ketiapin alan hastalarda ılımlı bir yükseklik bulunmuş; risperidon ve ziprasidon alan grupta çok daha az oranda rastlanmıştır (48).

Kilo artışı, özellikle bel çevresi ölçümü ile değerlendirilen visseral yağlanma MS nin ana komponentlerinden biri olarak değerlendirilir. Kraepelin ve Bleuler özellikle antipsikotik ilaç kullanımına bağlı psikotik hastalıkların seyri sırasında hastalarda özellikle kilo alımı şeklinde kilo değişikliği gözlemlendiğini belirtmişlerdir (145). Allison ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 haftalık antipsikotik tedavisi sonrası kilo alımını değerlendirdiklerinde; sertindol kullanımı ile 2.92 kg, olanzapinle 4.15 kg, risperidonla 2.10 kg ve klozapinle 4.45 kg lık bir artış olduğunu bulmuşlardır (146). Bapista ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve

zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülprid, haloperdol, flufenazin, pimozid, molindon ile kilo artışının minimal olduğu belirtilmiştir (147). Nasrallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir (136). Eder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olanzapin tedavisiyle kilo artışının yağsız vücut kitlesinde artıştan çok, vücut yağındaki artış şeklinde olduğu belirtilmiştir (148). Çalışmamızda antipsikotik kullanan hastalarda ortalama kilo değerlerine bakıldığında klozapin alan hastalarda değerin en düşük olduğu diğer ilaçlarda ortalama değerin ise birbirine yakın olduğu bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha önceden yapılmış benzer çalışmalarla uyumlu olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni hasta sayısının az olmasının yanı sıra kilo artışının asıl klinik önemi uzun süreli tedavi bağlamında önem kazanması ile ilişkili olabilir. Özellikle klozapin ve olanzapin gibi bazı antipsikotiklerle yapılan uzun süreli çalışmalar uzun süreli tedavinin kiloda belirgin artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ketiapin ile yapılan çalışmada uzun dönemli monoterapi yapılan hastalarda kilo değişiklikleri kilo dengesini sağlayıcı yöndedir ve hasta için olumlu yöndedir (149). Şu anda ketiapin 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 (150).

Klozapin ile yapılan 5 yıllık doğal izleme çalışması söz konusu çalışmaların en geniş kapsamlı olanlarından birisidir. Şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanılı 82 poliklinik hastasının kayıtları 6 aylık aralarla incelendiğinde, klozapin tedavisinin başlangıcından 46. aya kadar devam eden ciddi bir ağırlık artışı gösterdikleri saptanmıştır. Hastalar kilolarının büyük bir kısmını ilk 12 aylık süreçte almakta; bu kilo artışı, diyet ve egzersizi içeren aktif kilo verme programlarına rağmen ortaya çıkmaktadır (151). Kinon ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapinle tedavi edilen hastalar, haloperidol ile tedavi edilenlerden anlamlı olarak daha

fazla kilo almıştır. Olanzapinle kilo alımının özelliği, ortalama ağırlık artışının ilk 39 haftadan sonra plato çizmeye başlamıştır (152).

Beden Kitle İndeksi (BKI) düşük kişilerin yüksek olanlara göre daha fazla kilo almaya eğilimli ve tedavinin başında BKI düşük olanlarda daha fazla kilo artışı olduğu gözlemlenmiştir. İlaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı görülmektedir (153, 154). C Cerit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olanzapin ve klozapin kullanan hastaların BKI ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla birlikte, flufenazin ve risperidon kullanan hastaların BKI ortalamalarından daha yüksek bulunmuştur (154). Çalışmadaki BMI değerlerine bakıldığında en yüksek BMI değerleri ketiapin kullanan hastalarda, en düşük BMI değerleri ise Klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız olup, diğer çalışmalarla da uyumlu değildir. Vaka sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarda farkın anlamlı bulunabileceğini düşünüyorum.

Kilo alımının bir diğer önemli sonucu trigliseridlerdeki artıştır. Bu durum yol açtığı sonuçlar nedeniyle önemlidir. Yüksek trigliserid düzeyi koroner arter hastalığı serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar (155).

Çalışmamız sonucunda elde edilen diğer metabolik parametreleri değerlendirdiğimizde; ortalama kolesterol değerlerinin en yüksek ketiapin ve klozapin kullanan hastalarda, en düşük ise sertindol kullanan hastalarda olduğunu görmekteyiz. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen benzer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Kilo artışının periferik insülin direnci ve DM'a neden olmasının yanı sıra lipit metabolizması üzerine de (trigliserit ve kolesterol seviyelerinde yükselmeye neden olması gibi) önemli etkileri vardır.

Yeni kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiapin = risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (156). Esmer yağ dokusundan salgılanan leptin düzeylerinde yükselmeye kilo artışı ve kan lipit düzeylerinde yükselmeye paralellik gösterir (157). Leptin H-1 reseptörleri üzerinden, santral histaminerjik sistemin aktivasyonu yoluyla beslenme

davranışını etkilemektedir (158). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada da Atmaca ve arkadaşları, klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidonu leptin ve trigliserid düzeylerinde yaptıkları değişiklikler yönünden karşılaştırmışlardır. Klozapin ve olanzapin kullanan grupta ketiapin ve özellikle risperidon kullanan gruba göre leptin ve trigliserid düzeylerinde daha büyük artış saptamışlardır (159). Aynı araştırmacılar olanzapin, ketiapin ve haloperidolü karşılaştırmışlar ve olanzapin kullanan grupta ketiapin ve haloperidol kullanan gruba göre trigliserid düzeylerinde daha fazla artış olduğunu bulmuşlardır (160).

Çalışmamızda en yüksek TG değeri sertindol kullanan hastalarda, en düşük TG değeri ise klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, yapılan çalışmalarında benzerlik göstermemiştir. Örneklemimizin son iki aydaki ilaç kullanımını esas alması, dolayısıyla kilo alımı, dislipidemi vb nedenlerle yakın zamanda ilaç değişimleri yapıp olumsuz verilerin istatistiksel sonuçları etkilemesi, hastalık sayılarının eşit oranda alınmaması, bazı hastalık gruplarında ek tedavilere ihtiyaç duyulması, farklı ilaç doz kullanımları çalışmadaki sonuçların uyumsuzluğu ile ilişkili olabilir.

Bir çalışmada, risperidon dışında hem tipik hemde atipik AP'lerin HDL'yi anlamlı ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (108). Olanzapin ve risperidonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, olanzapin kullananlarda 6 aylık tedavi sonunda daha düşük HDL düzeyleri bulunmuştur (161). Yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada AP kullanan tüm hastalarda HDL düzeyleri düşük bulunmuştur. Tüm AP kullanan hastalarda HDL düzeyinin düşük bulunması bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Bel çevresi ölçümü merkezi tip yağlanma düzeyini göstermektedir. Kato ve ark. (2004) metabolik sendromun merkezi tip yağlanma ile ilişkisinin obezite (beden kitle göstergesi) ile olandan daha güçlü olduğunu vurgulamaktadır. Yani yağlanmanın miktarından çok dağılımı risk arz etmektedir. Bu nedenle Kato ve ark. (2004) tek başına bel çevresi ölçümünün MS'un önemli bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (115).

Hasta grubumuzda bel çevresi en yüksek olan zapaın kullanan hastalarda en düşük klozapin kullanan hastalarda bulunmuştur. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Klozapin alan grupta değerin düşük çıkması daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu değildir. Bunun nedenleri arasında öncelikle klozapin kullanan hasta sayısının az olması, hasta yaş ortalamasının düşük olması ve antipsikotik ilaçla birlikte hastaların ek ilaç kullanıyor olması sayılabilir.

Literatürde antipsikotik ilaçların kan basıncı üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada en yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı ketiapin kullanan hastalarda, en düşük sistolik ve diastolik kan basıncı ise sertindol kullanan hastalarda bulunmuştur. Bu sonuç bu ilaçların tansiyon arteryel değerlerinde yükselme yapabileceği ve böylelikle kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

İkinci kuşak antipsikotiklerin diyabet ve metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, klozapin ve olanzapinle bu riskin en fazla; ketiapin ve risperidon ile daha az; ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu belirtilmiştir (136). Meyer ve ark tarafından yapılan bir çalışmada olanzapinden risperidona geçiş ile 20 haftalık bir sürede MS tanısı alan hasta sıklığında anlamlı ölçüde düşüş bildirilmiştir (110). J. Steven Lamberti ve arkadaşlarının yaptığı klozapin tedavisi alan bir grup şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom sıklığının değerlendirildiği çalışmada klozapin alan hastalarda metabolik sendrom sıklığı sadece yaş ve vücut kitle indeksi ile ilişkili bulunmuş ve klozapin kullanımı ile MS gelişiminde anlamlı derecede artmış risk tespit edilmiştir (162). 2006 yılında yayınlanan bir makalede antipsikotik monoterapi ve antipsikotik politerapi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. MS ve MS'un tüm kriterleri antipsikotik politerapi uygulanan hastalarda yüksek bulunmuştur. Klozapin ve olanzapinin MS açısından yüksek riske, aripiprazol ve ziprasidonun ise düşük riske sahip antipsikotikler olduğu tespit edilmiştir (136). Çalışmamızda farklı ilaç gruplarında MS sıklığına baktığımızda; en düşük

MS sıklığının klozapin kullanan hastalarda, en yüksek MS sıklığının ise ketiapin ve sertindol kullanılan hastalarda bulunmuştur. Risperidon ve olanzapin kullanan hastalardaki MS sıklık değeri ketiapin ve sertindol kullanan hastaların değerine yakındır.

Çalışmamızdan elde edilen çoğu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermemiştir. Bunlardan en önemlisi en düşük MS sıklığının ve metabolik parametrelerde en düşük değerlerin klozapin kullanan hastalarda bulunması, en yüksek değerlerinde sertindol kullanan hastalarda bulunmasıdır. Bunun nedenleri arasında; çalışmaya alınan hasta gruplarının yaş ortalamasının düşüklüğü olabilir. Yaş grubu yükseldikçe hastalar daha yüksek oranda MS tanısı almaktadırlar. Diğer bir neden ise; Birçok hastada MS ölçütlerinden ikisi pozitif olarak bulunmuştur ve bu önemli orandaki hasta tanı açısından eşik altında kalarak MS tanısı almamıştır. Bu durum da yine genç yaştaki hasta oranının yüksekliği ile ilgili olabilir. Tüm bunların yanında çalışmamızda sadece ATP III kriterlerine göre MS sıklığı ve parametreleri değerlendirilmiştir ATP III tanımlamaları ile birlikte IDF tanımlamalarıda kullanıldığında MS sıklığı dikkat çekici ölçüde artabilecek ve bu tanımlamaları kullanan diğer çalışmalardaki oranlara benzer sonuçlar bulunabilecektir. Bu durum da eşik altı metabolik sorunların sıklığının önemini gösterebilecektir. Çalışmamıza son iki aydır ilaç kullanan hastalar alınmıştır. Bunun özellikle uzun vadeli MS sıklığını değerlendirmek adına bir kısıtlılık olabileceğini düşünmekteyiz. Birçok hasta antipsikotik tedavi yanında duygudurum düzenleyici gibi ek tedavi almaktadır. Çoğu çalışmalar Lityum, valproik asit gibi duygudurum düzenleyicilerinin kilo artımı ile ilişkisini göstermiştir. Bu durumda çalışma sonuçlarımızı etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Kanaatimizce hasta sayısının daha yüksek tutulduğu, daha fazla ilaç grubunun dahil edildiği ve aynı ilacı daha uzun süre kullanmış hasta gruplarını karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün bu bilgilere dayanarak şunu söyleyebiliriz ki; yakın gelecekte atipik antipsikotiklerin yararlı özelliklerinin yanında sayılan morbid yanlarında daha fazla anılmaya başlanacaktır. Bizde bu tez çalışması ile bu

konuya vermemiz gereken önem konusunda ilk verileri elde etmeyi amaçladık.

5. KAYNAKLAR

1. Merikangas KR, Swendsen JD. Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemiol Rev*, 1997; 19: 144 - 155.
2. Kalyoncu A.Ö, Güllüm S. Esrar Kullanımı “Şizofreni”ye Yol Açabiliyor. *Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri Bülteni*, 2007: 1-2.
3. Arıhan G.A. Şizofreni Epidemiyolojisi. *Şizofreni Dizisi*, 1998; 2: 64 - 74.
4. Yavuz R. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar. *Sempozyum dizisi no = 62*, 2008; 49-58.
5. Rezaki M. Şizofreni Nörobiyolojisine Kısa Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri*, 1998; 1: 31 - 34.
6. Yüksel N. Dirençli Şizofreni Tedavisi. *Şizofreni Dizisi*, 2000; 1:64 - 71
7. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 5. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994; 175 - 210.
8. Yüksel N. *Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001; 256 - 303.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)*. Washington, APA, DC,1994. Türkçe çevirisi; Amerikan Psikiyatri Birliği: *Mental, Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994’ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996.
10. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997; 321 - 353.
11. Özpoyraz N. Psikozun sürekliliği kavramı: şizoaffektif bozukluğun yeri. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). *Psikiyatri temel kitabı'nda*. 2. baskı. Ankara: HYB BasımYayın, 2007; s. 211- 6.
12. 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; s.1299 - 312.

13. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri temel kitabı'ında 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007; s. 205 - 10.
14. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E.Köroğlu). DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001; 137-51.
15. American Psychiatric Association. Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Fourth Edition, Washington, DC: American Psychiatric, 2000.
16. Fennig S, Fochtmann LJ, Bromet EJ. Delusional and shared psychotic disorders. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry. 8th ed. 2005: 1525 – 33.
17. Manschreck TC. Delusional and Shared Psychotic Disorder. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. 2000.
18. Andreasen NC. Delusional disorder and other psychotic disorders. Introductory textbook of psychiatry. Third edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, inc, 2001; 251- 267.
19. Kendler KS: Demography of paranoid psychosis (delusional disorder) : a review and comparison with schizophrenia and affective illness. Arch Gen Psychiatry, 1982; 39: 890.
20. İpekçi S. Diğer Psikotik Bozukluklar. Birsöz S, Karaman T (Editörler). Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi, 2003; 278- 289.
21. Yıldız M. Sanrılı (Paranoid) Bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007; 227-232.
22. Akiskal Hagop S. Juan Jose Lopez-Ibor, Norma Sartorius: Bipolar Disorder. John Wiley&Sons Ltd, 2002; s: 1 - 3.
23. Öztürk O(ed). Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, 2004; 217 – 228.
24. Kaplan H, Sadock B. Concise Textbook of Clinical Psychiatry, Seventh Edition, (Kaynak Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe 2004, sayfa 158).

25. Bowden CL. Update on bipolar disorder: epidemiology, etiology, diagnosis and prognosis. *Medscape Mental Health*, 1997; 2 (6).
26. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003, s.469 - 470.
27. Ebrinç S, Çetin M, Öner Ö. Özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler. *Klinik psikoloji bülteni*, 2004; 14: 236 - 250.
28. Yağcıoğlu E.A. Şizofreni tedavisi ve antipsikotik ilaçlar. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci*, 2005; 1(12): 49 - 57.
29. Ebrinç S, Baoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N). Şizofrenili Hastalarda Haloperidol ve Risperidon'un Klinik Etki ve Yan Etkileri *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2002; 12: 6 – 13.
30. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA ve ark. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 538 - 544.
31. Meltzer HY Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry*, 1996; 168 (Suppl 29): 23 - 31.).
32. Gülpek D, Tokathoğlu B, Erol A. Ketiyapin kullanımının yol açtığı epileptik nöbet: Olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7(4). 240 - 243.
33. Trimble MR. *Biological Psychiatry*. John Willey and Sons, London, 1996.
34. Ceylan ME, Erdiş F. Nöroleptikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1996; 6: 9 - 26, Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. *Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp*, Ankara, 2003.
35. Baymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 14: 87 - 96.

36. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 1996; 124: 2 - 34.
37. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W ve ark. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 1996; 124: 57 - 73.
38. Breier A, Buchanan RW Klozapin: güncel durumu ve klinik uygulamalar. Şizofrenide Yeni ilaç Tedavileri, A Breier (Ed), (Çev. Ö. Aydemir), Ankara, Medico Graphics Ajans ve Matbaası, 1998; s.1 - 15.
39. Seeman P, Von Tol HM. Dopamine receptor pharmacology. *Curr Opin Neurol Psychiat*, 1993; 6:602 - 608.
40. Roth BL, Tandra S, Burgess LH ve ark.D4 dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 1995; 120: 365 - 368.
41. Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AI ve ark Ritanserin, a selective 5HT₂/1c antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo-controlled double blind trial. *Br J Psychiatry*,1993; 163:451-455.
42. Kerwin R, Taylor D. New antipsychotics: a review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs*, 6:71 – 82.
43. Davis JM, Janicak PG Risperidone; a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals*, 1996; 26: 78 - 87.
44. Stahl MS *Essential Psychopharmacology*. United Kingdom, Cambridge University Press, 1996; s. 222 - 289.
45. Soykan A, Şarman C. Şizofrenide heterojenite problemi üzerine. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1993; 1: 47 - 54.
46. Casey DE. 1996; Side effect profile of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 11): 40 - 45.
47. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*, 2004;64(7): 701 - 23.

48. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 1999;35 Suppl: s. 67 - 73.
49. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: asystematic review. *Schizophr Res* 2004; 71(2 - 3): 195 - 212.
50. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2004;(14): 168 - 77.
51. Joseph A, Lieberman, III, M.D., M.P.H. Metabolic Changes Associated with antipsychotic use. *J Clin Physicians* 2004;6-8.
52. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2005;(6): 259 - 66.
53. Russel MJ, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics *CNS Drugs*, 2001;15(7): 537 - 51.
54. Baptista T, Zarate J, Joober 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(3): 279 - 99.
55. Yurtsever F, Danacı AE, Deveci A. Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabeti mekanizması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2007; 17, 34 - 42.
56. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2006; 7: 167 - 72.
57. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006; 16 Suppl 3: S149-S155.
58. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother*, 2001;2(10): 1571 - 82.
59. Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second generation antipsychotic agents. *Drugs Today (Barc)*, 2004;40(5): 445 - 64.

- 60.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. s.1019 - 66.
61. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*, 2007;33(3): 169 - 75.
62. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ ve ark. Antipsychotic use in children and adolescents prevalence, clinical relevance, and management. *Pediatr Drugs*, 2004; 6(1): 33 - 44.
63. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: Weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry*, 2001; 46: 273 - 281.
64. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri*, 2006; 9 (Ek 1) :5 – 16.
65. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. *Klinik psikiyatri*, 2000;Ek 1: 13 - 21
66. 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 - 16.
67. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et. al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000; 102: 42 - 47.
68. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1998; 81: 18B - 25B.
69. 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 - 59.

70. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş, 1998; 26: 425 - 31.
71. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığının başsuçlusu metabolik hastalık tablosu: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arş, 2002; 30: 8 - 15.
72. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç. METSAR çalışması erken dönem sonuçları. 19.Ulusal Kardiyoloji Kongresi Ekim, 2003; Antalya.
73. Mayo foundation for medical education and research. By Mayo clinic staff, Metabolic syndrome and risk factors, 2004; 37: 454 - 74.
74. Yenigün M. Diabetik Sendromlar ve Hipertansiyon, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editor Yenigün M, Nobel Tıp Kitabevi, 2. baskı, İstanbul, 2001;713 – 809.
75. Steinle NI, Pollin TI, O'connell JR, et. al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish; J Clin Endocrinol Metab, 2005.
76. Akşun Z.D. Bipolar bozukluğu olan ve bipolar bozukluğu olmayan olgularda metabolik sendrom sıklık ve parametrelerinin karşılaştırılması. Haseki eğitim ve araştırma hastanesi aile hekimliği koordinatörlüğü, uzmanlık tezi, İstanbul, 2005.
77. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988;37: 159 1600. Abstract
78. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Diabetes, 1992;41:715 - 722. Abstract.
79. 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 - 97.
80. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population

- from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 - 1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427 - 36.
81. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med*, 2001;49: 119 - 26
 82. Özbakkaloğlu M, Demirci C. Yüzyılın salgını: metabolik hastalık tablosu. *SSK Tepecik Hast Derg*, 2003 13: 121 – 127.
 83. 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.
 84. 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 - 63.
 85. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45: 633 - 8.
 86. Reaven GM. Insulin resistance: A chicken that has come to roost. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892: 45 - 57.
 87. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*, 1997;95: 1 - 4.
 88. Kannel WB. High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1983;52:9B-12B.
 89. 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.
 90. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does

- the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263: 2893 - 8.
91. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*, 1991; 121: 1268 – 73.
 92. 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 - 31.
 93. 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 - 80.
 94. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*, 2000; 55: 28 - 35.
 95. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 1999; 100: 1134 - 46.
 96. Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres ClinHaematol*, 1994; 7: 713 - 32.
 97. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med*, 2000; 38: 3 - 11.
 98. Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10: 151 - 9.
 99. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev Med* 2002;53: 409 - 35.
 100. Vosper H, Khoudoli G, Graham T, Palmer C. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2002;95: 47 - 62.

- 101.** Gustafson B, Jack MM, Cushman SW, Smith U. Adiponectin gene activation during adipogenesis and following thiazolidinediones - role of PPAR gamma and C/EBP alpha. Program and abstracts of the 62nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association. June 14 - 18 2002, San Francisco, California. Poster 347. Diabetes Volume 51, Supplement2.
- 102.** Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy Americanwomen. Circulation 2003; 107: 391 - 7.
- 103** First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.
- 104.** Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
- 105.** 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.
- 106.** Overall JE, Gorhan DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep, 1962; 10:799 - 812.
- 107.** Soykan C. Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment. Master tezi, Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 1989.
- 108.** Kurt E, Altınbaş K, Alataş G, Özver İ. Kronik psikiyatrik hasta servislerinde tedavi görmekte olan şizofreni hastalarında metabolik hastalık tablosu sıklığı. Türkiye ' de psikiyatri. Cilt:9 Sayı 3. 2007.
- 109.** Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizhrenia. Br J Psychiatry, 2000; 177: 212 - 217.

110. Cerit Cem, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik hastalık tablosu sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19(2): 124 – 132.
111. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolik syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575 - 579.
112. 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.
113. 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.
114. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV, et al. Prevalance of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*, 2006; 83: 87 - 93.
115. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, et all. Prevalance of metabolic syndrome in hispanic and non- hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2004; 6: 74 -77.
116. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalance 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 frm NHANES III. *Schizophr Res*, 2005; 80: 19 - 32.
117. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care*, 2004; 27(10): 2444 – 2449.
118. Kozan O, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Çelik S. Prevelance of the matabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53.

119. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D ve ark. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*, 2004; 49: 753 – 760.
120. Cerit C. Şizofrenide kilo yönetimi. 13. Sosyal Psikiyatri Kongresi 22-25 Haziran 2006.
121. Fagiolini A, Frank E, scott JA, Turkin S; Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disorder*, 2005; 7: 424 – 430.
122. Yumru M, Savaş HA ve ark. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 2007; 98: 247 – 252.
123. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevelans Çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul, 2005.
124. 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 Kardiyol Dern Arş*, 2001; 29: 274 – 85.
125. 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.
126. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005 Apr, 118 Supple 2: 15 -22.
127. Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia a randomized double-blind controlled, shortterm prospective study. *Schizophr Res* 2008.
128. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006; 21: 93 - 98

- 129.** 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.
- 130.** Dynes JB. Diabetes in schizophrenia diabetes in non-psychotic medical patients *Dis Nerv Syst*, 1969; 30: 341- 344.
- 131.** Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 1996; 37: 68 - 73
- 132.** Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A.. Prevalence on correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*, 2000; 26: 903 – 912.
- 133.** Casadebaig A, Philippe J.M, Guillaud-Bataille, M.F. Gausset, N Quemada and J.L. Terra. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *Eur Psychiatry*, 1997; 12: 289 - 293.
- 134.** Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first- episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003; 160(2): 284 – 289.
- 135.** Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*. 2003 Aug;48(7): 458 - 61.
- 136.** Nasarallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: Evaluating the risk/benefit equation and improving the standart of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(supple 1): 7 - 14.
- 137.** Hedenmalm K, Hägg S, Stahl M ve ark. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety*, 2002; 25(15): 1107 - 1116.
- 138.** Griffiths J ve Springuel P. Reports on Individual Drugs Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. *WHO Drug Information*, 2001;Vol. 15, No. 3 & 4.
- 139.** Kamran A, Doraiswamy PM, Jane JL, Hammett EB, Dunn L. Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1395.

140. Muench J, Carey M. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: new case report and review of the literature. *J Am Board Fam Pract*, 2001;14: 278 - 282.
141. Kurt E, Oral ET, Verimli A. şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 57 - 63.
142. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290 - 296.
143. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*, 2004; 55: 1006 - 1013.
144. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associate with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23): 30 – 38.
145. Alison & Casey, Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia* Edinburgh, Scotland: E & S Livingstone; 2001; 1919.
146. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 1686 - 1696.
147. Bapista T, Kin NM, Beaulieu S, Bapista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 2002; 35: 205 - 219.
148. Eder U, Mangweth B, Ebenbichler C, Weiss E, Hofer A, Hummer M ve ark. Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1719 - 1722.

- 149.** 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.
- 150.** Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 23) : 5 - 12.
- 151.** Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 975 - 981.
- 152.** 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.
- 153.** Hummer M, Kemler G, Kurz M, Kurzhaker I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur neuropsychopharmacol* 1995; 5: 437 - 440.
- 154.** C Cerit, M Yıldız, S Candan, Psikotik Bozukluğu olan ve Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalarda Obezite Sıklığı ve Bir Yılın Sonunda Kilo Değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2006; 16: 1- 6.
- 155.** Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (suppl. 21): 7 - 10.
- 156.** Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis and Therapeutics Reports*, 2003; 1: 15 - 21.
- 157.** Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology*, 1998; 115: 997 – 1001.
- 158.** Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Yamatodani A. Involvement of histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol Behav*, 1999; 67: 679 - 683.
- 159.** Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Üstündag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: 598 - 604.

- 160.** Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2003; 60: 99 - 100.
- 161.** Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 557 - 564.
- 162.** Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares Y, Williams GC, Tu X, Tang W, Wiener K, Dvorin S, Dietz MB. Prevalance of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry*, 2006; 163: 1273-1276.

6. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Malatya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1999 yılında Çukurova Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 Eylül TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD'da ihtisas eğitimime başladım.