

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR RUHSAL BOZUKLUĞU OLAN VE ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİ YA DA
POLİFARMASİ UYGULANAN AYAKTAN HASTALARDA METABOLİK
SENDROM SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar KIZILAY

Trabzon-2015

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR RUHSAL BOZUKLUĞU OLAN VE ANTİPSİKOTİK MONOTERAPİ YA DA
POLİFARMASİ UYGULANAN AYAKTAN HASTALARDA METABOLİK
SENDROM SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar KIZILAY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet TİRYAKİ

Trabzon-2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, poliklinikten takip edilen ve antipsikotik monoterapi ya da polifarmasi uygulanan ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom (MetS) sıklığı ve ilişkili etmenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırmadaki veriler KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı şizofreni-bipolar bozukluk özelleşmiş polikliniğinde Ocak 2007- Aralık 2014 tarihleri arasında takip edilmiş, ağır ruhsal bozukluğu olan 290 hastadan alınmıştır. Son kullandığı antipsikotik ilacı ya da ilaçları en az son 8 haftadır kullanan, rutin metabolik izlemi yapılan ve dosya bilgileri yeterli olan hastalar çalışmada yer almıştır. MetS tanısı NCEP ATP III ölçütlerine göre konulmuştur.

Bulgular: ATP III'e göre MetS sıklığı tüm hastalarda %32,1, şizofreni hastalarında %30,6, şizoaffektif bozukluk hastalarında %36,4, bipolar bozukluk hastalarında %34,1 bulunmuştur. MetS sıklığının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Hastalarda yüksek trigliserit düzeyi, artmış bel çevresi ve düşük HDL düzeyleri sık rastlanan metabolik özelliklerdir. Tüm hastalarda antipsikotik polifarmasi oranı %32,1 olup, bipolar bozukluk hastalarına kıyasla şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarına daha sık antipsikotik polifarmasi uygulandığı tespit edilmiştir. MetS sıklığı açısından monoterapi ve polifarmasi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda beden kitle indeksinin (BKİ) MetS için güçlü bir öngörücü olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Şizofreni ve diğer ağır ruhsal bozukluklar nedeniyle tedavi edilen hastalarda MetS sık görülmektedir. Kullanılan MetS kriteri, cinsiyet, etnik köken, ülke, yaş grubu ve kullanılan antipsikotik tedaviye göre MetS sıklığı önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda MetS sıklığı Türkiye ve diğer ülkelerde yapılan önceki çalışmalara benzer oranlarda bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda polifarmasi, MetS açısından artmış risk ile ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ağır ruhsal bozukluklar, antipsikotik monoterapi, antipsikotik polifarmasi, metabolik sendrom

SUMMARY

Objective : The aim of this study was to examine the prevalence of metabolic syndrome and related factors in outpatients with severe mental illness (SMI) who were on antipsychotic monotherapy or polypharmacy.

Method: The data of 290 patients with SMI, who were followed at KTU Psychiatry Department Schizophrenia-Bipolar Disorder outpatient clinic between January 2007 and December 2014 were screened. Data were obtained from clinical records in the charts and electronic medical records. The data for patients who were on antipsychotic monotherapy or polypharmacy with effective doses of antipsychotic drugs for at least 8 weeks, who were meeting all necessary criteria for the study and whose all metabolic data was fully recorded for the same time period were taken to the study. Patients were diagnosed for MetS according to NCEP ATP III criteria.

Results: The prevalence of MetS was 32,1% in all patients, 30,6% in schizophrenia patients, 36,4% in schizoaffective disorder patients and 34,1% in bipolar disorder patients according to ATP III. The prevalence of MetS increased with age significantly. High triglyceride level, increased waist circumference and low HDL were frequent among the patients. The prevalence of antipsychotic polypharmacy was 32,1% in all patients. Antipsychotic polypharmacy was significantly more common in schizophrenia and schizoaffective disorder patients comparing with bipolar disorder patients. There was no significant difference between monotherapy and polypharmacy groups in terms of MetS prevalence. Also it is found that higher body mass index (BMI) is a powerful predictor of MetS.

Conclusion: The MetS is highly prevalent among treated patients with schizophrenia and other severe mental illness. Depending on used MetS criteria, gender, ethnicity, country, age groups and antipsychotic treatment, percentages vary considerably. In the present study, the MetS prevalence was similar with the previous studies from Turkey and other countries. Also in our study antipsychotic polypharmacy was not found associated with increased MetS risk.

Keywords: Antipsychotic monotherapy, antipsychotic polypharmacy, metabolic syndrome, severe mental illness

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağır Ruhsal Bozukluklar	3
2.2. Antipsikotik Polifarmasi Uygulamaları.....	4
2.3. Metabolik Sendrom	10
2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	10
2.3.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	12
2.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri.....	17
2.3.4. Metabolik Sendrom Tedavisi	20
2.4. Ağır Ruhsal Bozukluklar ve Metabolik Sendrom	21
2.4.1. Şizofreni ve Şizoaffektif Bozuklukta Metabolik Sendrom	23
2.4.2. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendrom.....	28
2.5. Antipsikotikler ve Metabolik Sendrom	30
2.5.1. Antipsikotikler ve Kilo Artışı	30
2.5.2. Antipsikotikler ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları.....	31
2.5.3. Antipsikotikler ve Lipit Metabolizmasına Etkileri.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Araştırmanın Şekli, Evreni, Örneklemi ve Yöntemi	35
3.2. Gereçler	37
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	37
3.3. Tanımlamalar.....	38
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. Sosyodemografik Bulgular	40
4.2. Klinik Özellikler.....	42
4.3. Kullanılan Antipsikotik Tedaviye Ait Özellikler	44
4.4. Kullanılan Diğer Psikiyatrik İlaçlar ve Tıbbi Tedavilere Ait Özellikler.....	57
4.5. Antropometrik ve Metabolik Özellikler	59
4.6. Kullanılan Toplam Psikotrop Sayısına Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması ...	60
4.7. Metabolik Sendrom Tanısı Alan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	62
4.8. Metabolik Sendrom Sıklığının Sosyodemografik Özellikler, Klinik Bulgular ve Kullanılan Antipsikotik Tedavi ile İlişkisi	66
4.9. Metabolik Sendrom Öngörücüleri	79
5. TARTIŞMA.....	80
5.1. Klinik Özellikler.....	80
5.2. Metabolik Sendrom	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7. KAYNAKLAR	96
8. EK-1	117

KISALTMALAR DİZİNİ

- DSM:** Ruhsal Bozuklukların Tanısı ve İstatistiksel El Kitabı
- DSM-IV-TR:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El kitabı, IV. Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin
- ICD:** Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması
- APA:** Amerikan Psikiyatri Birliği
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- SVH:** Serebrovasküler Hastalık
- MetS:** Metabolik Sendrom
- NCEP:** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
- NIMH :** Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
- NASMDHPD:** Ulusal Ruh Sağlığı Programı
- AHA:** Amerikan Kalp Birliği
- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- KTÜ:** Karadeniz Teknik Üniversitesi
- ATP:** Yetişkin Tedavi Paneli
- IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

HIV:	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
hsCRP :	Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
SSK:	Sosyal Sigortalar Kurumu
METSAR:	Metabolik Sendrom Araştırması
TEKHARF:	Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
AACE:	Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
HPA:	Hipotalamopituiter aks
IGF:	İnsulin benzeri büyüme faktörü
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
TA:	Tansiyon arteriyel
AKŞ:	Açlık kan şekeri
DM:	Diabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
SCID:	DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme
SPSS:	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
OKB:	Obsesif kompulsif bozukluk
EPS:	Ekstrapiramidal sistem
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
STEP-BD:	Bipolar Bozukluk Sistematik Tedavi Güçlendirme Programı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Monoterapide kullanılan antipsikotik ilaçlar	47
Şekil 2. Polifarmaside kullanılan antipsikotik ilaçlar	49
Şekil 3. Hastaların kullandığı antipsikotik formları	53
Şekil 4. Hastalarda belirtilen yan etkiler	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü-1999 Metabolik Sendrom tanı kriterleri.....	13
Tablo 2. NCEP ATP III-2001 Metabolik Sendrom tanı kriterleri	14
Tablo 3. Amerika Kalp Birliği (AHA)-2004, ATP III-A Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 4. IDF-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	16
Tablo 5. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)	17
Tablo 6. Antipsikotik ilaçlar ve Obezite ve Diyabet Üzerine ADA konsensusu.....	33
Tablo 7. Atipik antipsikotik tedavi rejimindeki hastalar için izlem protokolü - ADA konsensusu	34
Tablo 8. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, mesleki durum ve eğitim süreleri.....	41
Tablo 9. Hastalarda saptanan tanılar	42
Tablo 10. Hastaların hastalık seyri özellikleri	43
Tablo 11. Hastaların tedavi uyumuyla ilgili klinik özellikler	43
Tablo 12. Hastalarda saptanan eş tanılar	44
Tablo 13. Hastaların kullandıkları antipsikotik tedavilerin monoterapi-polifarmasi ayrımı açısından özellikleri	45
Tablo 14. Polifarmaside kullanılan antipsikotik kombinasyonlarının özellikleri.....	46
Tablo 15. Monoterapide kullanılan antipsikotik ilaçlar	48
Tablo 16. Polimarfaside kullanılan antipsikotik ilaçlar	50
Tablo 17. Polifarmaside kullanılan antipsikotik ilaç kombinasyonları	51
Tablo 18. Sadece 1 hastada kullanılan antipsikotik ilaç kombinasyonları	52
Tablo 19. Kullanılan ek antipsikotikler ve ortalama dozları	53
Tablo 20. Hastaların kullandığı antipsikotik formları.....	54

Tablo 21. Hastaların kullandığı oral antipsikotik ilaçlar ve ortalama dozları.....	54
Tablo 22. Hastaların depo antipsikotik kullanım özellikleri.....	55
Tablo 23. Hastaların kullandığı depo antipsikotik ilaçlar ve ortalama dozları	55
Tablo 24. Hastaların kullandığı antipsikotik tedavilerle ilgili belirtilen yan etkiler.....	57
Tablo 25. Hastaların kullandığı antipsikotik dışı psikiyatrik tedaviler.....	58
Tablo 26. Hastaların MetS kriterlerini etkileyecek ek tıbbi ilaç kullanımı.....	58
Tablo 27. DSÖ sınıflamasına göre hastaların beden kitle indeksleri.....	59
Tablo 28. Hastaların antropometrik ve metabolik özellikleri	60
Tablo 29. İncelenen tarihte hastaların kullandığı toplam psikotrop sayıları	60
Tablo 30. Hastalık tanısı, monoterapi / polifarmasi ayrımı ve MetS varlığına göre toplam psikotrop sayısının karşılaştırılması	62
Tablo 31. MetS tanılı hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlar.....	64
Tablo 32. ATP III'e göre MetS tanısı alan hastalarda yaş gruplarının dağılımı, sigara kullanımı, obezite ve MetS ölçütlerinin sıklığı.....	65
Tablo 33. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 34. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	69
Tablo 35. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların antropometrik ve metabolik özelliklerinin karşılaştırılması.....	70
Tablo 36. Cinsiyete göre antropometrik ölçümler ve metabolik özelliklerin karşılaştırılması	71
Tablo 37. ATP III'e göre MetS ve MetS ölçütlerinin sıklığı	73
Tablo 38. Hastalık tanısına göre MetS sıklığının karşılaştırılması.....	74
Tablo 39. Yaş gruplarına göre MetS sıklığı.....	75
Tablo 40. DSÖ sınıflamasına göre MetS alanlarla MetS tanısı almayanların beden kitle indekslerinin karşılaştırılması	76

Tablo 41. Kullanılan antipsikotik tedavinin cinsine ve formuna hastalarda MetS sıklığının karşılaştırılması	77
Tablo 42. Kullanılan antipsikotik dışı psikotropalara göre MetS sıklığının karşılaştırılması	78
Tablo 43. MetS açısından öngörücü olabileceği düşünülen faktörlerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi	79

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi, ağır ruhsal bozukluklar olarak adlandırılan ve hastaların hayatlarını kesintiye uğratan, istikrarsızlaştıran ve tehdit eden ruhsal hastalıklar, psikiyatride halen önümüzde bir engel ve zihnimizi meşgul eden bir sorun olarak durmaktadır. Antipsikotik ve antidepresan tedavilerde son 50 yılda yaşanan umut verici gelişmeler ve toplum ruh sağlığı merkezlerinin kurulmasıyla ilgili yönetmeliklerin çıkmasının üzerinden 40 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen, bu hastalıkların temelindeki etiyoloji, esas patofizyoloji ve kesin tedavisinin tanımlanmasındaki güçlükler devam etmektedir (1).

Bu kadar zorlu klinik durumların tedavisi, hekimleri çok çeşitli tedavi seçeneklerini denemek zorunluluğu ile baş başa bırakmakta ve sonuç olarak hastaların belirtilerini kontrol altına alabilmek adına yapılan farmakolojik müdahaleler, kimi zaman metabolik sendrom (MetS) gibi hastanın hayatını tehdit eden başka bir klinik durumun komplikasyon olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır.

Klinisyenlerin bu amaçla sıklıkla uyguladığı farmakolojik müdahalelerden biri, birden çok antipsikotik ilacın birlikte kullanılmasıdır. Birden fazla antipsikotik ilacın reçete edilmesinin yaygın bir nedeni, antipsikotik monoterapisiyle sağlanandan daha fazla veya hızlı terapötik yanıt elde etmektir. Ancak bu stratejinin riskleri ve yararları üzerine kanıtlar belirsizdir ve bu kanıtlar halen antipsikotik polifarmasinin psikiyatrideki rutin klinik uygulamada önerilmesini haklı çıkaracak yeterlilikte değildir.

Kanıtı dayalı kılavuzlarda antipsikotik polifarmasinin risk-yarar profilinin genellikle elverişsiz olduğuna dair; kombine antipsikotiklerin tedaviye dirençli psikotik hastalıkların tedavisinde en iyi ihtimalle son çare strateji olması gerektiği şeklinde önerilere kadar uzanan bazı endişeler vardır (2-6). Bu önerilerin aksine özellikle şizofreni hastalarında 40 yıldan fazla zamandır kombine antipsikotik kullanımı görülmektedir (7-9).

Günümüze gelindiğinde ise, ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde metabolik bozuklukların yaygın olduğuna dair verilerek giderek artmaktadır. Obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi fiziksel hastalıklar, şizofreni gibi ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda önemi giderek artan komorbiditeler olarak kabul edilmektedir (10). Birlikte görülen bu fiziksel rahatsızlıkların, artmış stres ve inflamatuvar yanıtlar, genetik yatkınlıklar ya da çevresel faktörler yoluyla ruhsal hastalık sürecinin bir parçası olarak mı, tedavilere bağlı sekeller olarak mı ortaya çıkıyor olduğu sorusu halen tartışma konusudur (10-13). Kesin olarak bilinense, metabolik komplikasyonların sonucu olarak hastalarda sadece kardiyovasküler mortalite artışı değil, aynı zamanda işlevsellikte azalma, psikotik ve depresif semptomlarda artma ve tedaviye uyumda azalma gözlenmektedir (14-20).

Türkiye’de, şizofreni ve diğer ağır ruhsal bozuklukların psikofarmakolojik tedavisi ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen, antipsikotik polifarmasi uygulamasının sıklığı, niteliği ve metabolik sonuçlarına dair bilinen araştırmalar az sayıdadır. Bu araştırmanın amacı, ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların tedavisinde antipsikotik monoterapi ve polifarmasi uygulamasının sıklığını ve türünü araştırmak, MetS sıklığını belirlemek ve antipsikotik ilaç kullanımı ile MetS ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağır Ruhsal Bozukluklar

Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk, kronik ve işlev kaybına yol açan ağır ruhsal hastalıklardır. Bu hastalar genel popülasyonla kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bunun bir nedeni, bu hasta grubunun genellikle etkili bir koruyucu sağlık hizmetinden mahrum kalmasıdır (21). Ağır ruhsal bozukluğu olan kişilerde genel topluma kıyasla diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH), obezite ve dislipidemi gibi kronik hastalıkların daha fazla görüldüğü ve daha ağır seyretme eğiliminde olduğu bilinmektedir (21, 22). Ağır ruhsal bozukluğu olan bu hastalar, genel toplumdan neredeyse 25 yıl daha erken yaşta ölmektedir (22). Bu erken ölümlerin önemli bir kısmı ise intihar nedeniyle değil, KVH' ye bağlı oluşmaktadır (23).

Bu hastalardaki artmış morbidite ve mortaliteye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar sigara ve alkol kullanımı, kötü beslenme, obezite, egzersiz azlığı gibi değiştirilebilir risk faktörleri ya da artmış evsizlik, yoksulluk, işsizlik, travma, sosyal izolasyon gibi bu hastaları daha kırılgan bir konuma sokan durumlar olabileceği gibi, hastanın sağlık hizmetine ulaşmasını engelleyen paranoid düşünceler ya da dezorganize davranışlar gibi hastalığa bağlı belirtiler de olabilir. Bazı durumlarda ruhsal hastalığın belirtileri, bedensel ve tıbbi hastalığın maskelenmesine neden olabilir ya da hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar tıbbi hastalığı maskeleyebilir ya da polifarmasi uygulamaları tıbbi hastalığın oluşumuna katkıda bulunabilir (22). Bu popülasyondaki artmış doğal ölümlerin en önemli nedenlerini ise KVH, DM, HIV enfeksiyonunu da içeren enfeksiyon hastalıkları ve solunum yolu hastalıkları oluşturmaktadır (22).

Hipertansiyon (HT), sigara, sağlıksız diyet, obezite, egzersiz azlığı, DM ve dislipidemi gibi KVH risk faktörlerinin, ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde genel toplumdan daha fazla görüldüğüne dair kanıtlar giderek artmaktadır (24-28). Özellikle ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda DM sıklığı belirgin artmış olup, bu hasta grubunda genel toplumdan 3 kat daha fazla DM görülmektedir (29).

Ağır ruhsal bozukluklardaki artmış KVH yükünü açıklamak için pek çok hipotez öne sürülmüştür (30). Ağır ruhsal hastalıkların kendi başına genetik olarak kardiyovasküler riskleri beraberinde getirmesi muhtemel görünmektedir (31). Ayrıca sağıksız yaşam tarzı ve tıbbi hastalıklar için reçete edilen ilaçlara uyum azlığının da artmış risk durumuna katkıda bulunduğu söylenebilir (32). Bununla birlikte antipsikotikler ve diğer psikotropolar başlı başına hiperglisemi, artmış serum kolesterol düzeyleri ve kilo artışında önemli bir rol oynamaktadır (33).

Sonuç olarak, ağır ruhsal bozukluğu olan hastalardaki metabolik sorunlara yol açan nedenler, karmaşık ve çok yönlü olarak birbirini etkileyen risk faktörlerini içermektedir. Ruhsal hastalığın kendi patofizyolojisinden kaynaklanan etmenler ve bu hastaların tıbbi hastalıklarının tedavisi için uygun sağlık hizmetine ulaşamaması gibi hem hastalardan, hem klinisyenlerden hem de sağlık sisteminden kaynaklanan zorlukların yanısıra, bu denli ağır ve kronik seyirli ruhsal hastalıkların tedavisinde kullanılan karmaşık tedavi rejimleri de bir diğer önemli risk faktörü olarak görünmektedir.

2.2. Antipsikotik Polifarmasi Uygulamaları

Polifarmasi” sözcüğu etimolojik olarak, Yunanca’da “*poly*” (çok miktarda), “*pharmacy*” kullanılması olarak tanımlanır. Dorland Tıp Sözlüğu’ndeki karşılığında ise, “gereğinden fazla ilaç uygulaması” şeklinde tanımlanmış olduğu görülmektedir (34). Son yıllara kadar psikiyatri pratiğinde polifarmasiye genel bakış ilaç etkileşimleri ve uyum sorunu yaratması nedeniyle olumsuzken, günümüzde farklı ilaç etki düzenekleri ile özellikle kronik gidişli bozuklukların sonlanmasını iyileştirme yönünde farklı bir bakış açısı gelişmeye başlamıştır. Her ne kadar klinik araştırmalar yetersiz olsa da, klinik deneyimlere dayanarak yapılan polifarmasi uygulaması psikiyatride sık kullanılan bir tedavi şeklini almıştır (35).

Rutin psikiyatri pratiğinde çoğunlukla hastalar kontrollü klinik araştırmalarla desteklenmeyen psikiyatrik ilaç kombinasyonları kullanmaktadır (36-45). Giderek artan yaygın kombinasyonlardan biri, iki antipsikotiğin aynı anda kullanılmasıdır (36, 38, 40, 46-49). Bu uygulamayı destekleyen kanıtlar, çift kör araştırmalardan çok (47) olgu bildirimleri ve açık etiketli araştırmalara (38, 46) dayanmaktadır.

Şizofreni tanısı almış Medicaid (Amerika Birleşik Devletleri'nde düşük geliri ve yetersiz bakım alan bireyler ve aileleri için oluşturulmuş bir sosyal sağlık hizmeti programı) katılımcılarıyla yapılan bir çalışmadan toplanan verilerin analizi sonucunda, 1995-2005 yılları arasında antipsikotik polifarmasi alan hastaların oranının 4 kat artarak, %3,3'ten %13,7'ye yükseldiği saptanmıştır (40). Antipsikotik polifarmasinin yanında psikotrop polifarmasi de sık uygulanmaktadır ve özellikle duygudurum bozukluklarında yaygındır (50-53). Tedaviye dirençli duygudurum bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, üç veya daha fazla psikotrop alan hastaların yüzdesi 1974-1979 yılları arasında %3,3 iken, 1990-1995 yıllarında %43,8'e yükselmiştir (50).

Yapılan çalışmalar, hekimlerin özellikle şizofreni gibi kronik ve ağır ruhsal bozuklukların tedavisinde %50'ye varan oranlarda polifarmasiyi tercih ettiğini göstermektedir. Ancak polifarmasinin etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterince klinik çalışma olmadığı için, bu uygulamada kanıtlardan çok hekimlerin kişisel deneyimi ön plana çıkmaktadır (54).

Psikiyatride psikotropik ilaçların polifarmasi şeklinde kullanılmasının önemini ve uygunluğunu araştırmak için, NASMDHPD (National Associated Mental Health Program Directors) tarafından geliştirilen kategorizasyon şu şekildedir: (55)

1. Aynı Sınıf Polifarmasi (*Same-Class*): Aynı ilaç grubuna ait birden çok ilacın birlikte kullanımı (Örneğin, fluoksetin ve paroksetin).

2. Farklı Sınıf Polifarmasi (*Multi-Class*): Aynı belirti grubu için, farklı sınıfa ait birden çok ilacın terapötik dozlarda birlikte kullanımı (Örneğin, bipolar bozukluğun tedavisi için lityum, fluoksetin ve olanzapinin birlikte kullanılması).

3. Tamamlayıcı Polifarmasi (*Adjunctive*): Bir ilacın, farklı bir gruptan diğer bir ilacın yan etkileri veya aynı bozukluğun ikincil belirtileri için kullanılmasıdır (Örneğin, şizofreni tedavisinde haloperidol ve biperidenin birlikte kullanımı).

4. Güçlendirici Polifarmasi (*Augmentation*): Bir ilacın, farklı gruptan bir ilacın yanında terapötik dozunun altında, aynı belirti grubu için kullanılmasıdır (Örneğin, şizofreni tedavisinde risperidona kısmi yanıt alınması halinde, tedaviye

düşük doz haloperidolun eklenmesi).

5. Toplam Polifarmasi (*Total*): Bir hastada kullanılan tüm ilaçların toplam miktarı veya toplam ilaç yükü olarak tanımlanır.

Preskorn 1995'te psikotropik ilaçlarla rasyonel polifarmasinin ölçütlerini yayımlamıştır. Preskorn'a göre ölçütler şunlardır (56, 57):

1. Kombinasyon tedavisi bozukluğun fizyopatolojisi ve etiyopatolojisi üstüne etkili olmalıdır.

2. Öncelikle kombinasyonun, tek ilaçlı tedaviden daha avantajlı (daha etkin ve daha ucuz) olduğu yeterli çalışmalarla kanıtlanmalıdır.

3. İlaç kombinasyonunun güvenilirliği ve tolerabilitesi, tek ilaçlı tedaviden daha az olmamalıdır.

4. Çoklu kullanılacak olan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri iyi bilinmelidir.

5. Kullanılacak ilaçların etki düzeneklerinin tedaviyi güçlendirici yönde olması gerekmektedir.

6. Her ilaç sadece bir etki düzeneğine sahip olmalıdır.

7. Kullanılacak ilaçlar aynı etki düzeneğine sahip olmamalıdır.

8. Kullanılacak ilaçlar çapraz etki düzeneğine sahip olmamalıdır.

9. Her ilaç basit metabolizmaya ve ortalama yarılanma ömrüne sahip olmalıdır.

10. Her ilaç benzer farmakokinetiğe sahip olmalıdır.

Preskorn makalesinde polifarmasinin gerekli olabileceği 5 durum tanımlamıştır (58):

1. Kombine hastalığı tedavi etme
2. Fazık hastalığı tedavi etme
3. Yan etkiyi tedavi etme
4. İstenen etkiyi artırma
5. Etkinin başlangıcını hızlandırma

"Akılcı polifarmasi", olası ilaç-ilaç etkileşimlerini ve ilaç maliyetini de öngörerek, hastayı tedavi edebilecek en yararlı ilaç kombinasyonunun seçilmesi esasına dayanır. Psikiyatrik hastalıklarda polifarmasi uygulamaları (55, 59, 60), "akılcı polifarmasi"nin nasıl olması gerektiği konusu (56, 61, 62) ve akılcı olmayan polifarmasinin nedenleri literatürde tartışılmıştır (35).

Rap ve Kaplan polifarmasi sebeplerini temelde ikiye ayırmıştır (63): Klinisyene bağlı etkenler ve topluma bağlı etkenler. Klinisyenlerin sık sık polifarmasiye başvurma sebepleri "bir semptom için bir antipsikotik" kuralını benimsemiş olmalarından kaynaklanabilir (58). Yeni bir antipsikotiğe başladıklarında, diğerini kesmeye cesaret edemeyebilir veya kesmeyi ihmal edebilirler (64). Başlanılan antipsikotik ilaç uygun süre ve dozlarda kullanılmayabilir. Bu nedenle elde edilemeyen etki, başka bir ilaç eklenerek elde edilmeye çalışılabilir.

Hastaların ve ailelerin internetteki reklamlardan yeni çıkan ilaçlar hakkında bilgi edinip bu ilaçların denenmesi konusunda klinisyenleri zorlamaları, polifarmasinin diğer bir sebebi olarak gösterilmektedir. Rap ve Kaplan'a göre sosyal nedenler arasında en önemli olanları ilaç endüstrisinden gelen baskı, az sayıda doktorun çok sayıda hasta ile ilgilenmesi ve sigorta şirketlerinin sadece ilaç monitorizasyonunu karşılması ve hastayı tam olarak değerlendirmek için yeterli süreye izin vermemesidir (63). Ayrıca, sigorta şirketleri tarafından dava edilme korkusu, en bilgili klinisyenleri bile etkilemektedir. Farklı etki mekanizmasına sahip birçok yeni ilacın ortaya çıkmış olması, en iyi tedavi şeklini belirlemek için hekimlerin bu ilaçları birlikte kullanmasına neden olmaktadır. Sigorta şirketleri

hekimlere, hastaların hastanelerde uzun süreli tutulmamasına yönelik baskı yapmaktadır. Bu da hekimleri, hızlı yanıt alabilmek adına çoklu ilaç kullanımına zorlamaktadır (65).

Ülkemize gelindiğinde ise; performans sistemine dayalı ücretlendirme, sağlığın her alanında olduğu gibi psikiyatride de kaliteli hizmet yerine çok sayıda hasta bakmanın özendirildiği koşullar yaratmaktadır. Mevcut koşulların, özellikle psikiyatri gibi bir hastayı kavrayabilmek için uzun sürelerin gerektiği bir alanda, kısa zamanda ‘pratik’ tanı ve her belirtiyeye kısa sürede hızlı çözüm sunacağı düşünülen tedavilerle polifarmasiyi arttırdığı söylenebilir.

Psikiyatrinin tüm alanlarında olduğu gibi, şizofreni ve diğer ağır ruhsal bozuklukların tedavisinde de çeşitli ilaçların bir arada kullanıldığı dönemler vardır (66). Bu bozuklukların kronik gidişi, optimal yanıtı ulaşmadaki zorluklar ve yan etkiler gibi nedenlerle, zaman zaman çok sayıda ilaç kullanımını gerekebilmektedir (67). Özellikle psikotrop ilaçların bulunduğu ilk yıllarda, bu ilaçlarla kombinasyon tedavilerinin yaygın olarak yapıldığı bilinmektedir. Çok geçmeden farmakodinamik ve farmakokinetik bilgilerin artmasıyla, aynı etki düzeneğine sahip ilaçların birlikte verildiği ve bunun yan etki olasılığı ve şiddetini artırmaktan öte bir anlam taşımayacağı, hatta bazen birbiri ile taban tabana zıt etkili ilaçların dahi birlikte kullanıldığı farkedilmiş, bu yaklaşıma “polifarmasi” adı verilerek klinisyenlerin bundan kaçınması gerektiği yönündeki telkinler ağırlık kazanmıştır (68).

Psikiyatri hastalarının yaklaşık %20’si mevcut tedavi stratejilerinden yarar görmemektedir. Bu tür hastalar “dirençli” olarak tanımlanmaktadır. Psikiyatrik bozuklukların çoğunun kronik gidişli ve relaps riskinin olduğu hastalıklar olduğunu göz önünde bulundurursak, %30-%50 kadarının tedavisi de yetersiz kalmaktadır (69). Psikiyatrik hastaların, tıbbın diğer branşlarına başvuran hastalardan 6 kat daha fazla sıklıkta, eş zamanlı birden çok ilaç kullandıkları görülmektedir. Bunlar arasında, duygudurum bozukluğu olan hastalar 4 kat, şizofreni hastaları ise 3 kat daha fazla ilaç kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (70). Şizofreni hastalarının ve duygudurum bozukluğu olan hastaların %50’sinde monoterapiye yetersiz yanıt görülmektedir (71-73).

Şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığı ülkelere ve yıllara göre değişmektedir. Çalışma verileri, atipik antipsikotiklerin bulunması ve sayılarının artışı ile birlikte, polifarmasi sıklığının yıllar içinde arttığını göstermektedir. Dünya genelinde, 1995 yılındaki oran %43 iken, 1999 yılında %70'lere yükselmiştir (64). 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmaya göre antipsikotiklerin çoklu kullanım oranı yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında %48 olarak belirlenmiştir (74). Ancak bu oranın %75'e ulaştığını belirten çalışmalar da vardır (75). İngiltere'de de sıklık benzerdir (76). Japonya'da bu sıklık sadece yatan hastalarda %70-90'dır. Hastaların yarısının üç veya daha fazla antipsikotik kullandığı bildirilmektedir (65). Doğu Asya'daki altı ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada, ülkelere göre %50- %70 arası değişen oranlarda tipik ve atipik antipsikotiklerin birlikte kullanıldığı, bu uygulamaların hastaların yaşı, hastalığın süresi ile ilişkili olduğu ve bu durumun kültürel ve çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmektedir (77).

İyi klinik uygulamalara (*good clinical practise*) göre, iki temel ilkedden dolayı klinisyenler polifarmasiden kaçınmalıdır: (78)

1. Aynı etki düzeneğine sahip olan iki ilacın birlikte kullanılmasına gerek yoktur.
2. İki ilacın birlikte kullanımını monoterapiye göre daha fazla yan etkiye neden olabilir.

Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta olduğu gibi bipolar bozukluk hastalarında da çoklu ilaç tedavi rejimleri giderek yaygınlaşmaktadır. ABD'de kompleks polifarmasi alan bipolar bozukluk hastalarının ayırıcı özelliklerini belirlemek için yapılan bir araştırmada (79), DSM-IV-TR' ye göre bipolar bozukluk tanısı almış 4035 hasta, STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) katılımından hemen önce lityum, antikonvülzan, antidepresan ve antipsikotik kullanımları açısından incelenmiştir. Kasım 1999-Temmuz 2005 tarihleri arasında ABD'deki 22 ayrı merkezden toplanan hastalarla yapılan bu çalışmada, hastaların %40'ının üç veya daha fazla, %18'inin dört veya daha fazla psikotrop kullanımı olduğu ve beklenenin aksine psikoz öyküsü, hastalık başlangıç

yaşı, bipolar 1 ya da 2 alt tipi, hızlı döngülülük, hastane yatış öyküsü, mevcut hastalık durumu ve alkol ya da madde kötüye kullanım varlığının, kompleks tedavi rejimi alma açısından risk profillerini anlamlı olarak değiştirmedeği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, neredeyse 5 hastadan 1'inin dört veya daha fazla ilaç kullandığı, geleneksel duygudurum düzenleyici kullanımının daha az ek ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu ve depresif belirtileri ve intihar eğilimi olan, daha basit tedavi rejimleriyle kabul edilebilir tedavi yanıtı alınamaması muhtemel hastalarda kompleks tedavi rejimlerinin daha yaygın olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, çeşitli ülkelerin psikiyatri otoriteleri tarafından oluşturulan tedavi algoritmalarına göre antipsikotik polifarmasi uygulaması standart tedavide önerilmemektedir. Bu algoritmalara göre, antipsikotik polifarmasi sadece dirençli hastalarda ve bir antipsikotikten diğerine geçiş sırasında uygulanabilir (5, 9, 80). Bununla birlikte, özellikle son yıllarda antipsikotik polifarmasi uygulamasının, birçok ülkede klinik deneyimlere dayanılarak sık yapıldığı gözlenmektedir.

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

MetS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. MetS ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, poliMetS, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (81).

1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk tanımlarken (82), ilk kez 1988'de Reaven ve arkadaşları tarafından MetSun karakteristik özellikleri tanımlanmıştır (83). Sendrom X hakkında bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış, MetS, pluriMetS, poliMetS olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Bu yazarlar, jeneralize insülin direnci bozukluğu düşüncesini ilk kez ileri sürenlerdir (82, 83) .

MetS merkezi şişmanlıkta (santral obezite) artış, lipit profillerinde bozulma,

kan basıncında artış ve açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği gibi bazı metabolik parametrelerin bozulduğu tıbbi bir durumdur (84). Özellikle KVH için ciddi risk oluşturan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (85). MetS'yi tanımlamak için oluşturulan ölçütlerden en çok bilineni ve klinik pratikte en çok tercih edileni ATP III' tür (86-88). Diğer bir tanımlama (ATP III A) Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından yapılmıştır (89). Hem ATP III hem de ATP III A'da belirlenen 5 ölçütten herhangi üçünün birlikte bulunması MetS olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki fark ise AKŞ sınırının ATP III ölçütlerine göre 110 mg/dl, ATP III A ölçütlerine göre 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir. Başka bir tanımlama Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılmıştır (90). Bu tanımlamada da 5 ölçüt mevcuttur, ancak bel çevresi genişliği ile ilgili ölçütün bulunması zorunlu, diğer 4 ölçütten de ikisinin olması gerekmektedir. Ayrıca bu tanımlamada bel çevresi genişliği daha aşağı çekilmiştir.

MetS yaygınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, beden kitle indeksinin (BKİ) 25'ten fazla olması, ailede diyabet öyküsü, HT, KVH, polikistik over sendromu, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, hiperfaji ve stresle başa çıkmadaki zorluk gibi nedenler MetS gelişme riskini arttırmaktadır (91, 92).

MetS, kalp damar hastalıklarına yol açan ve baş sorumlunun insulin direnci olduğu bir grup hastalığın birbirine eklenerek oluşturduğu metabolik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda MetS sıklığı oranı TEKHARF çalışmasında %37, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) çalışmasında %41, METSAR çalışmasında %33,9 olarak bulunmuştur.

MetS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6,7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43,5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MetS mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda MetS hastasıdır. Ülkemizde MetS görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (81).

MetS sadece kalp damar hastalıklarına yol açmaz, aynı zamanda diyabet

gelişme riskini de belirgin şekilde artırır (93). Kalp damar hastalıklarına yol açan birbiri ile bağlantılı çok önemli dört hastalık olan obezite, diyabet, HT ve hiperlipidemi, son 30 yıldan beri aynı kaynaktan beslenen bir hastalık grubu olarak öngörülerek ortak bir metabolik isimlendirme olan MetS olarak değerlendirilmektedir.

MetS'nin tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz yada çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. MetS, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (81).

2.3.2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1988 yılında MetS tanı kriterlerini gösteren bir kılavuz yayımlamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diyabetes mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı $> 140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90 , kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

ABD’de 2001 yılında yayımlanan NCEP ATP III ile klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilen bir tanımlama belirlenmiştir (Tablo 2). NCEP ATP III, bugün için en yaygın kullanılan MetS tanı kriteridir.

Tablo 2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- **Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)**
- **Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)**
- **Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)**
- **Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)**
- **Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)**

2004 yılında Amerika Kalp Birliği (AHA) tarafından ATP-III kriterleri revize edilmiştir (ATP III-A) (Tablo 3). ATP III-A kriterlerinin ATP III'ten tek farkı AKŞ sınırının 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir.

Tablo 3. Amerika Kalp Birliği (AHA)-2004, ATP III-A Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- **Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)**
- **Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)**
- **Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)**
- **Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)**
- **Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl)**

En son tanımlama ise IDF tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Bu tanımlamada da MetS tanısı için 5 ölçüt belirlenmiştir. Bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiş ve tanı için bu ölçütün pozitifliği şart koşulmuş ve ek 2 ölçütün daha pozitif olması koşulu aranmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. International Diyabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- **Trigliserid ≥ 150 mg/dl**
- **HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl**
- **Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg**
- **Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM**

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu ise MetS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmuştur. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü MetS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzu önermiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED), Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- **Diyabetes mellitus veya**
- **Bozulmuş glukoz toleransı veya**
- **İnsülin direnci ve**

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- **Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)**
- **Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)**
- **Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)***

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

2.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri

İnsülin direnci, DM, HT, dislipidemi, obezite, KAH, non-alkolik yağlı karaciğer, polikistik over sendromu, subklinik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilité MetS'nin bileşenleridir. MetS'yi oluşturan 5 ana bileşen dışında, temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülen birçok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (94). Bu klinik yansımalar; dislipidemi, esansiyel hipertansiyon, hiperkoagülabilité, visseral obezite, hiperürisemi, osteoporoz, yağlı karaciğer sendromu, polikistik over sendromu ve uyku apnesidir. Çağımızın hastalığı haline gelen MetS'nin hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri sonucu oluşan çevresel etkenlerin yanı sıra

kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır.

Abdominal Obezite

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 diyabet ve KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Öte yandan, obezitenin de düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir. Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. MetS'de daha önemli bir yere sahip olan, KVH ve insülin direnci için risk teşkil eden santral obezitedir. Santral adipoziteyi, asıl omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan visseral adipozite temsil eder (95). Santral adipozite ile insülin direnci, MetS, tip 2 DM ve koroner mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir. Bunun en iyi göstergesi bel / kalça oranı ile bel çevresi ölçümü ve BKİ'dir. BKİ > 30 kg/m² olanlar obez olarak tanımlanmaktadır. Bel çevresi genişliği (abdominal obezite), insülin direncinin şaşmaz bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obezite doğrudan insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. Gerek visseral, gerekse subkutan yağ dokusu artışı obeziteye yol açarken, özellikle visseral ve santral obezite daha fazla insülin direnci gelişimine yol açmaktadır (96, 97). Öyle ki normal vücut kitle indeksine sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile MetS ve insülin direnci görülebilmektedir (98).

Dislipidemi

MetS'de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından diğer sorumlu mekanizma da dislipidemi'dir. Yani dislipidemi, MetS ve KVH arasındaki bağlantı nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon, hem MetS hem de gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Bu durum artmış yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) ile ifade edilir (99-101). İnsülin direnci yağ dokusundan fazla miktarda CRP salınımına sebep olabilir. Bu etki insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine olan etkisine bağlıdır. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekte olup insülin direnci, dislipidemi ve inflamatuvar süreçler, MetS ve KVH arasındaki

ilişkiden sorumlu görülmektedir (99-101).

Merkezi obeziteye etkisi olan bazı faktörler, MetS ile sonuçlanan aterojenik dislipidemide de etkili olmaktadır. Diğer risk faktörleri bulunmasa da düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) konsantrasyonu, yüksek koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (102). Prospektif Kardiyovasküler Munster Çalışması'ndan alınan veri, HDL düzeyi 35 mg/dl den az olan 40 yaş üzeri erkeklerde, 35 mg/dl den fazla olanlara göre koroner kalp hastalığı gelişim riskinin 4 kat daha yüksek olduğunu belirtmektedir (103). Yüksek trigliserit düzeyi KAH, serebrovasküler hastalık (SVH) ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar.

Hipertansiyon

Hipertansiyonlu hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır. İnsülin direnci doğrudan HT gelişimine ve diğer anormal vasküler davranışa bağlı olup, endotelial hücre fonksiyonu ve nitrik oksit gibi mediyatörler aracılığıyla vasküler sinyalleşmeyi doğrudan etkiler (104). İlave olarak artmış insülin düzeyleri sempatik sinir sistemi aktivitesini ve sodyum tutulumunu arttırabilirler (105). Uygun farmakolojik ajanlarla kan basıncının düşürülmesi insülin direncini azaltırken, insülin direncinin tedavi edilmesi de kan basıncının düşmesine yardımcı olabilir. Bazı insülin duyarlaştırıcılarının (glitazon, pioiglitazon, rosiglitazon gibi) kan basıncını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (106-108).

İnsülin Direnci

MetS patogenezinde en önemli neden insülin direncidir (109). İnsülin direnci endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 diyabeti olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir (81). İnsülin direnci ve takiben gelişen hiperinsülinemi, MetS ve KVH arasındaki bağlantının ana nedenidir (99, 101).

Hiperinsülinemi endotel hücrelerine doğrudan etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Vasküler endotelin çoklu fonksiyonu (vasküler tonus regülasyonu, trombosit adezyonu, koagülasyon ve fibrinoliz) olan dinamik bir doku olarak kabul görmesi ile, insülin direnci ile endotel disfonksiyonu arasındaki bağlantı daha çok dikkat çekmiştir. Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotelial disfonksiyon sonucu gelişir (100).

Tip 2 DM'nin tüm durumlarında insülin direnci olmasına rağmen, MetS tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan birçok kişide insülin direnci gözlenmektedir (110). Aşırı diyabetin oluşmasından önce normal plazma glukozunu sağlayabilmek için hastalar daha fazla insülin salgılayabilme kapasitesine sahiptirler. Bir noktada, tip 2 DM gelişen bireylerde pankreasta beta hücre disfonksiyonu olmakta, insülin seviyeleri düşmekte ve bunların neticesinde plazma glukozu yükselmektedir. Maalesef ancak açlık glukozu bozulduğunda prediyabet tespit edilebilmektedir. Klinik olarak diyabetin olmadığı ancak hiperinsülineminin bulunduğu MetS hastalarında günlük pratikte kan insülin seviyelerinin ölçümü önerilememektedir; çünkü piyasadaki kitler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden ki insülin direnci MetS'de temel patoloji olmakla birlikte aslında en son teşhis edilen parametredir.

2.3.4. Metabolik Sendrom Tedavisi

NCEP (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı), 1988'lerin başlarında toplumda HT'si ve dislipidemisi olan bireylere tanı konulup tedavi edilmelerine önemli katkılar sağlamıştır. NCEP kılavuzuna göre birincil kalp, beyin ve tıkaçıcı periferik damar hastalığı ya da geçirilmiş KAH ve DM tanısı olan hastalar gibi yüksek riskli bireyler için ikincil önlemler tanımlanmıştır (23)

MetS tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, MetS'yi tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybı ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı

beslenme ve sigaranın kesilmesidir (81).

2.4. Ağır Ruhsal Bozukluklar ve Metabolik Sendrom

Psikiyatrik hastalıklar ve MetS arasındaki ilişki, klinisyenler açısından giderek önem kazanmaktadır. MetS ve psikiyatrik hastalık birlikteliği yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir (111). Genel olarak psikiyatrik hastalıklarda obezite, DM, MetS ve KVH daha yüksek oranlarda görülmektedir (25, 27, 28, 112).

Fleischhacker ve arkadaşları Mart 2008'de yayımladıkları bir makalede, gelişmiş ülkelerde genel toplumla karşılaştırıldığında, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların birincil olarak erken KVH' ya bağlı fiziksel sağlıklarının daha kötü ve beklenen yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu; buna dair en güçlü kanıtların da özellikle şizofreni ve duygudurum bozukluklarında olduğunu bildirmiştir. Farklı ülkelerde yapılan heterojen çalışmalarda tutarlı bir şekilde ağır ruhsal bozukluğu olan hastalar arasındaki artmış mortalite bildirilmeye devam etmektedir (15).

NIMH (Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü), Ocak 2005'te ruhsal hastalığı olan bireylerde obezite, beslenme ve fiziksel aktiviteye dair literatürü gözden geçirmek amacıyla toplanmış ve oluşturulan konsensus sonucunda özetle; şizofreni ve depresyonu olan hastalarda obezite ve obeziteyle ilişkili koroner kalp hastalıkları gibi durumların daha sık olduğu, özellikle atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinin şizofrenideki artmış obeziteye katkısının olduğu, bununla birlikte daha önce ilaç tedavisi almamış hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda da artmış obezite ve visseral yağlanmanın bulunduğu ve sonuç olarak ağır ruhsal hastalığı olan popülasyonda kilo kontrolünün sağlanması için bu hasta grubuna uyarlanmış spesifik stratejilere gereksinim olduğu bildirilmiştir (113).

Temmuz 2009'da yayımlanan bir makalede, ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda obez ve fazla kilolu olma sıklığının genel toplumdan yüksek olduğu, ancak bunu sadece kullanılan ilaçların etkilerine bağlamanın durumu basite indirgemek olacağı üzerinde durulmuştur (114). Bu makalede vücut ağırlığının korteks ve limbik sistem, hipotalamus ve gastrointestinal sistemi içeren kompleks bir

sistem tarafından düzenlendiği, antipsikotik tedavisiyle ilişkili kilo artışına ilişkin haklı endişeler olmakla birlikte, bu hasta grubundaki obeziteyi tümüyle hastaların kullandığı ilaç tedavisine atfetmenin diğer nedenlerin göz ardı edilmesine yol açtığı vurgulanmıştır.

Ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda obezite gelişimi, hastaya ait genotip ve çevresel faktörlerin, ağır ruhsal bozukluğun kendisinin ve antipsikotik tedavinin kompleks etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (114-130). Ağır ruhsal bozukluğu olan hastalardaki disfonksiyonel ödül mekanizmalarının yanlış yiyecek seçimi ve aşırı yemeye katkısının olabileceği düşünülmektedir (114, 131). Antipsikotiklerin, özellikle de atipik antipsikotiklerin belirgin iştahı arttırıcı etkilerinin olduğu açık olmakla birlikte, bu etkiyi yeterli düzeyde açıklayacak belli bir reseptör etkileşimi olmayıp çok daha karmaşık mekanizmaların bu etkiye katkısı var gibi görünmektedir (131-135). Vücut ağırlığını düzenleyen sistemdeki bu karmaşıklık, neden bazı bireylerin kilo artışı ve obeziteye diğerlerinden yatkın olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir (114).

2004 yılında yayımlanan bir derlemede, tip 2 DM gelişimi için diğer risk faktörlerinin sözü edilirken ağır ruhsal bozukluğu varlığının genellikle göz ardı edildiği, oysa şizofreni tanılı bir hastanın tip 2 DM geliştirme riskinin genel toplumdaki 2-4 kat daha fazla olduğu, şizofreni tanılı hastalarda tip 2 diyabet prevalansının %15 ila %18 arasında değiştiği ve bu konunun anlaşılmasının hayati önem taşıdığı vurgulanmıştır (125).

Şizofreni ve tip 2 DM, genetik gibi kalıtsal ve çevresel belirleyicilerin kompleks birleşimini içeren yaygın hastalıklardır. 2005 yılında yayımlanan başka bir derlemede ise şizofreni hastalarındaki yaklaşık 2 kata kadar artmış tip 2 DM riski genelde diyet, yaşam tarzı ve antipsikotik ilaçlar gibi çevresel faktörlere atfedilse de, günümüzdeki yaşam koşulları ve farmakolojik müdahalelerin öncesinde de iki hastalık arasındaki ilişki farkedilmiş, bu durumun da iki hastalığın ortak genetik temeli olma olasılığını güçlendirdiği belirtilmiştir (31).

Şubat 2014'te yayımlanan daha güncel bir makalede, İtalya'da Mart 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören ağır ruhsal

bozukluğu olan hastalarla, aynı tarihler arasında rutin maksillofasiyal cerrahi için plastik cerrahi kliniğine yatan ve rastgele seçilen kontrol grubu arasında MetS prevalansı karşılaştırılmış, ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda MetS prevalansı %26 iken kontrol grubunda bu oran %15.9 saptanmıştır (136). Yaş açısından kontrol edildikten sonra ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda olmayanlardan 3 kat daha fazla MetS yatkınlığı saptanmış, sigara kullanımı ve ailede KVH öyküsü her iki grupta da MetS ile güçlü şekilde ilişkili bulunmakla birlikte, yazarlar bu etkenlerin ağır ruhsal bozukluğu olan gruptaki artmış MetS sıklığını açıklayamadığını vurgulamıştır. Ayrıca bu çalışmada antipsikotik dozlarının MetS üzerine herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiş olup, ağır ruhsal bozukluğu olan hastalardaki artmış MetS oranlarının altında yatan nedenin sigara kullanımı dışındaki diğer sağlıksız yaşam davranışları olabileceği vurgulanmıştır.

2.4.1. Şizofreni ve Şizoaffektif Bozuklukta Metabolik Sendrom

Şizofreni hastalarında MetS için risk etmeni olabilecek durumlar; fiziksel hareket azlığı, dengesiz beslenme, yüksek obezite sıklığı, yüksek sigara kullanım oranı, antipsikotik ilaç kullanımı ve fiziksel sağlığı koruma ve sürdürme için sağlık sisteminden gerekli yardım almada yetersizlikler olarak sayılabilir (137). Şizofrenide MetS'nin veya bileşenlerinin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar tüm ölüm nedenleri arasında giderek ön sıralara doğru ilerlemektedir (138).

Son yıllarda özellikle şizofreni hastalarında MetS sıklığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmalarda şizofrenide MetS sıklığı geniş bir aralıkta bildirilmiştir (%28.3-%61) (30, 139-142). Bununla birlikte Türkiye'de yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır.

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin metabolik yan etkileri ortaya konulmuştur. Özellikle de atipik antipsikotikler, birçok avantajı nedeniyle yaygın kullanılmaktadır. Ancak bu antipsikotiklerin bazılarının ciddi metabolik yan etkileri bulunmakta, diyabet ve MetS riskini arttırmaktadır (143). Atipik antipsikotiklerin kilo artışı ve ilişkili metabolik bozulmaları tetikleyebildiği bilinmektedir. Özellikle şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerle metabolik problemler arasındaki ilişki, literatürde uzun süredir tartışılmaktadır. Atipik

antipsikotik tedavisi sırasında yeni tanı konulan diyabet olguları bildirilmiştir. Bununla birlikte MetS ve şizofreni arasındaki ilişkinin atipik antipsikotiklerle mi ilgili olduğu yoksa ilaç tedavisinden bağımsız mı olduğu sorusu halen açıklığa kavuşmuş değildir.

Correl ve arkadaşları ikinci kuşak antipsikotik tedavisi alan hastalarda artmış MetS sıklığının, bu popülasyondaki 10 yıllık KAH riskini iki katına çıkardığını belirtmiştir. Atipik antipsikotiklerin metabolik etkilerini araştıran başka bir araştırma, 12 haftalık olanzapin ya da risperidon monoterapisinin artmış vücut ağırlığı, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde yükselme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (144).

Atipik antipsikotiklerin kilo artışına etkileri farklılık göstermektedir. Klozapin ve olanzapin, klinik olarak anlamlı derecede kilo artışı açısından en yüksek riske sahipken, bunları risperidon ve ketiapin izlemektedir. Ziprasidon ve aripiprazol alan hastalar ise en düşük kilo artışı oranlarını göstermektedir.

Antipsikotik monoterapisi ile antipsikotik polifarmasiyi karşılaştıran başka bir çalışmanın verilerine göre; antipsikotik polifarmasi alan hastalarda artmış MetS oranı ve insulin direncini gösteren artmış lipit düzeyleri olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmaya göre MetS açısından klozapin ve olanzapin en yüksek riske sahipken, aripiprazol ve ziprasidon en düşük riske sahiptir.

Atipik antipsikotikler hiperglisemi ve hiperlipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Wirshing ve Boyd yaptıkları çalışmada antipsikotik tedavisi öncesinde ve sonrasında kan glukoz değerlerini incelemiştir (145). Buna göre klozapin, olanzapin veya haloperidol ile tedavi edilen hastaların kan glukoz düzeylerinde anlamlı artış olurken, risperidon veya flufenazin ile tedavi edilen hastaların kan glukoz seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tandon ve arkadaşları, atipik antipsikotikleri hiperlipidemiye yol açma riski açısından yüksekte düşüğe doğru klozapin, olanzapin, ketiapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralamıştır (146). Başka bir çalışmada, klozapin ve olanzapinin kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu ve klozapin ve olanzapinin glukoz ve lipit metabolizması üzerine olan etkilerinin risperidon ve sülpiridin etkilerinden daha ağır bastığını

vurgulamıştır.

Türkiye’den Cerit ve arkadaşlarının (2010) en az son 6 aydır aynı antipskotik(ler) ve/veya duygudurum düzenleyicileri kullanan ve DSM-IV’e göre başka bir psikiyatrik hastalığı olmayan 242 şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk tanılı hastada MetS prevalansını araştırdığı bir çalışmada; çalışma grubu kullanılan antipsikotiklere göre 7 alt gruba bölünmüş ve gruplar içerisinde ATP III’e göre en yüksek MetS prevalansının kombine antipsikotik kullanan grupta olduğu saptanmıştır (%48,1) (147). Aynı çalışmada IDF kriterlerine göre en yüksek MetS sıklığının klozapin grubunda olduğu belirtilmiştir (%74). Yazarlar, tüm bulgularının sonucunda, tüm metabolik parametreler birlikte değerlendirildiğinde antipsikotiklere bağlı en yüksek metabolik riskin klozapin grubunda olduğunu, bunu kombine antipsikotik kullanan grubun takip ettiğini, olanzapin ve risperidon orta riskli bulunurken, ziklopentiksölün en düşük riskli bulunduğunu bildirmiştir.

Şizofreni hastalarında en sık karşılaşılan doğal ölüm nedeni KVH’ dır (25, 148). MetS bazı klinik ve metabolik sorunlara yol açarak KVH ve diyabete zemin hazırlar (149-153). MetS ve KVH ile ilişkili olan dislipidemi, HT, obezite ve tip 2 DM, şizofreni hastalarında genel popülasyondan 1.5-2 kat daha sık görülür (148, 154). Sedanter ve sağlıksız yaşam şartları, azalmış fiziksel aktivite düzeyi, kötü beslenme, sigara, alkol ve madde kullanımı ve antipsikotiklere bağlı kilo alımı glukoz ve lipit metabolizmasını olumsuz etkileyerek şizofreni hastalarını MetS’ye yatkın hale getirmektedir (25, 148, 149, 155).

Şizofreni hastalarında yaşam süresi normal popülasyona göre kısalmıştır (156). Örneğin; yaşam süresi 30 yaşındaki erkek hastalarda aşağı yukarı 8 yıl ve kadın hastalar için hemen hemen 10 yıl genel popülasyondan daha kısadır (157). Meta-analiz sonuçlarında şizofrenideki artmış mortalite, fiziksel hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (158). Şizofreni hastalarının %50’sinde tıbbi bir hastalık olduğu, tıbbi hastalıkların önemli bir kısmının yanlış teşhis edildiği veya bazı hastalıkların atlandığı bildirilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunun önemli bir kısmı tıbbi hastalıkları ile ilgilenmemekte ve bu konuda konuşmak istememektedir (159). Bu hasta grubunda KVH nedeniyle ölüm oranları, her iki cinsiyet için artmıştır. MetS, bu hastalarda KVH gelişimi için yatkınlaştırıcı bir etkendir ve önlenabilir bir risk

faktörü olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Obezite (160, 161), sigara kullanımı (162), ilaç kullanımına bağlı lipit ve glukoz değerleri değişimi (163, 164) ve glukoz tolerans bozukluğu gibi sorunlar şizofreni hastalarında sık gözlenmektedir (165). Genel toplumla kıyaslandığında şizofreni hastalarında MetS ya da bileşenleri daha yüksek yaygınlık göstermektedir (10). 2003 yılında Heiskanen ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, şizofreni hastalarda MetS prevalansı %37 olarak bildirilmiştir (166). Fakat çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğu ilaç tedavisi altında olduğundan, hastalığa ilişkin bozuklukların ilaç indüklemesi olup olmadığını ayırt etmek güçtür. Ancak şizofreni hastalarında antipsikotik ilaç tedavisinden önceki ilk raporlarda, MetS'nin bir bileşeni olan glukoz düzenlenmesinde anormallikler bildirilmiştir (167, 168). MetS belirtilerinin yalnızca ilaç kullananlarda değil, henüz ilaç kullanmamış şizofreni tanılı kişilerde de toplum ortalamasının üzerinde görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır.

1950'li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, henüz ilaç kullanmamış ve şizofreninin ilk atağını geçiren hastalarda artmış tip 2 DM yaygınlığından ve tip 1 DM ile olası negatif ilişkisinden bahsedilmiştir (169). Casadebaig ve arkadaşları tarafından Fransa'da yürütülen ve 3474 şizofreni hastasının dahil edildiği geniş örneklemlili bir çalışmada, diyabet sıklığının hem erkekler hem de kadınlar için genel topluma göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (170). Subramaniam ve arkadaşları, hiç antipsikotik kullanmayan 607 şizofreni hastasında diyabet yaygınlığını %21 olarak bulmuştur. Singapur'da yapılan bu çalışmada, genel toplumla karşılaştırıldığında diyabet yaygınlığının 60 yaş altındaki şizofreni hastalarında 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (171). Ryan ve arkadaşları tarafından yapılan, şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan genç hastaları içeren önemli bir çalışmada, yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarının %15'inde bozulmuş açlık glukozu tespit edilmiştir (165). Başka bir çalışmada hiç ilaç kullanmayan şizofreni hastaları kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarının 3 kat daha fazla intraabdominal yağa sahip olduğu gösterilmiştir (172). Bu çalışmalardan hareketle şizofreni; kalıtım, kilo alımı, yaş, hipertrigliseridemi, HT,

etnik özellik, fiziksel aktivite yokluğu, kötü beslenme ve diyabete neden olan iyatrojenik etkenler ile birlikte, tip 2 DM gelişimi için bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir (173).

IGF-1 (İnsulin benzeri büyüme faktörü-1) optimal insulin duyarlılığı için gereklidir ve eksikliği insulin direncine yol açabilir (174). IGF-1 eksikliğinin şizofreni patogenezinde de rol oynadığı ileri sürülmüştür (175). Nitekim, klozapin tedavisi alan şizofreni hastalarında düşük IGF-1 ve yüksek insulin düzeyleri bildirilmiştir (176). Tüm bu nedenlerle, MetS patogenezinin temelinde yatan insulin direncinin, şizofreni patogenezinde özgül olabileceği öne sürülmüştür (175, 177). Bu hipotezden yola çıkılarak yapılan ve 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada, daha önce hiç antipsikotik tedavi almamış 44 şizofreni hastasıyla hem yaş ve cinsiyet açısından, hem de antropometrik ölçümler ve fiziksel aktivite açısından eşleştirilmiş eşit sayıdaki sağlıklı kontrol grubunda, açlık kan şekeri, insulin, IGF-1 ve kortizol düzeylerine bakılmış; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla ortalama insulin düzeyleri ve ortalama insulin direnci puanı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (177). Aynı çalışmada, şizofreni hastalarında ortalama IGF-1 düzeyleri anlamlı düşük, IGF-1 ile plazma insulin düzeyleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda yazarlar, IGF-1 eksikliğinin şizofrenideki insulin direncinin altında yatan neden olabileceğini öne sürmüştür.

Mitchell, Vancampfort ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2013 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde; şizofreni ve ilişkili bozukluklarda alt grup farklılıklarını da hesaba katarak MetS sıklığı ve öngörücüleri araştırılmış, bu amaçla PRISMA sistematik arama, değerlendirme ve metaanaliziyle 77 yayında 126 analiz yapılmıştır (n=25692). Tüm toplamdaki MetS oranının %32.5 olduğu ve farklı MetS tanımlamaları, tedavi ortamı (ayaktan ya da yatan hasta), çalışmanın yapıldığı ülkelere göre çok küçük farklılıklar saptandığı, kadın ve erkek cinsiyet arasında ise kayda değer bir fark saptanmadığı bildirilmiştir. Artmış yaşın MetS oranı üzerine ılımlı etkisi varken, en güçlü etkinin ise hastalık süresi olduğu; bir çalışma düzeyinde ise bel çevresinin %79.4 duyarlılık ve %78.8 özgüllük ile yüksek MetS oranlarını öngörmeye en yararlı ölçüt olduğu, antipsikotik tedavi açısından bakıldığında en yüksek MetS oranlarının klozapin kullananlarda (%51.9)

en düşük oranların ise ilaç tedavisi almayanlarda (%20.2) olduğu bildirilmiştir (25).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar şizofreni ve ilişkili bozukluğu olan hastaların yüksek riskli grup olarak ele alınıp düzenli takip ve kardiyometabolik riskler için yeterli tedavi almalarını gerekliliğini göstermektedir (25).

2.4.2. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendrom

Bipolar bozuklukta metabolik bozukluklar ve MetS' nin genel topluma göre daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, bunun altında yatan biyolojik yollar ise halen bilinmemektedir. Atipik antipsikotiklerin kilo alımı ve insulin direncine yol açan yan etkisi en önemli etkenlerden biri olarak göz önünde bulundurulmaktadır.

Bipolar bozuklukta atipik antipsikotik, duygudurum düzenleyicileri ya da kombine ilaç kullanımı ve geçirilmiş depresif dönemler MetS'den sorumlu tutulmaktadır (178). Öte yandan, bu bilgi bipolar bozukluk ile MetS arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için yeterli değildir (179).

Bipolar bozukluğu olan hastaların tedavisi sıklıkla obezite, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik anormallikler nedeniyle komplike bir hal almaktadır. Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk tanılı bireylerde obezite görülme sıklığı %20-%35 aralığında ve genel toplumdaki oranlardan daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (180-184). Ek olarak, bipolar bozukluk- tip 1 tanılı hastalarda tip 2 DM sıklığı %10-%26 aralığında bildirilmiş olup, bu oran genel toplumda tahmin edilenden neredeyse üç kat daha fazladır (13, 185, 186). Dahası, yağ asidi ve kolesterol metabolizması anormalliklerinin bipolar bozukluk ile ilişkili olabileceği ve bipolar bozukluk tanılı hastaların %30 ila %49'unun MetS kriterlerini karşıladığı bulunmuştur (180, 181, 187-190).

Bipolar bozukluğun farmakolojik tedavisinde alınan kararlar, artan şekilde bireysel tedavilerle ilişkili metabolik risklere dair endişelerden etkilenmektedir (191). Örneğin atipik antipsikotiklerle yapılan tedaviler klinik olarak anlamlı şekilde artmış obezite, kilo artışı, hiperglisemi, var olan diyabetin alevlenmesi ya da tip 2 DM gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (192).

Polifarmasi bipolar bozuklukta da sık görülen bir uygulamadır. Dahası atipik antipsikotiklerin duygudurum düzenleyicilerle kombinasyonları, obezite ve ilişkili metabolik anomallikler için ek bir risk oluşturmaktadır (193). Metabolik bozuklukların getirdiği risklerin yanısıra psikiyatrik tedaviyle metabolik parametrelerin daha da bozulması, bipolar bozukluğu olan tüm hastalarda metabolik konuların öncelikli olarak dikkate alınması gerekliliğini işaret etmektedir. Bununla birlikte bipolar bozukluğu olan hastaların metabolik profillerini belgelendiren çalışmaların çoğunda, hastalar metabolik değerlendirme öncesinde kompleks farmakolojik rejimler almaktadır.

2009 yılında yayımlanan ve Buyungsu, Sangeok, Roger ve arkadaşlarının, akut duygudurum nöbetlerinin tedavisi için hastaneye yatan 184 bipolar bozukluk-tip 1 tanılı hastada obezite, hiperkolesterolemi, hiperglisemi ve ilişkili etmenleri belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, hastaların %30,4'ünde obezite, %43,5'inde hiperglisemi, %20,7'sinde hiperkolesterolemi saptanmıştır (191). Aynı çalışmada erkek cinsiyet, hastalık süresi ve manik duruma kıyasla, depresif ya da karma durum anlamlı şekilde obeziteyle ilişkili bulunmuştur.

Vancampfort ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2013 yılında yayımlanan ve bipolar bozuklukta MetS ve metabolik anormalliklerin araştırıldığı 37 yayındaki 17 makaleyle yapılan bir meta-analizde, herhangi bir standardize MetS kriterine göre MetS oranı %37.3 bildirilmiştir (194). Bu meta-analizde artmış yaşın bipolar hastalarda MetS oranına ılımlı bir etkisi varken, en önemli değişkenin ise; en yüksek oranlar Yeni Zelanda ve Avustralya (%64,2), Kuzey Amerika (% 49.3) olmakla birlikte, çalışmanın yapıldığı bölge olduğu belirlenmiştir. Antipsikotik kullanmayan hastalar kullananlarla karşılaştırıldığında; antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar arasında MetS yaygınlığının anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (%32.4'e %45.3).

MetS'nin getirdiği yük sadece tip 2 DM, KVH veya inme gibi tıbbi sorunlarla sınırlı değildir (195-197). Aynı zamanda hastalığın ortaya çıkışını, gidişini ve tedavi yanıtı da etkilemektedir (191). Örneğin bipolar bozukluk hastalarında obezite; artmış hayat boyu depresyon ve mani dönemleri sayısı ve afektif yineleme riskinde artış ile korele bulunmuştur (181). Geçmiş çalışmalarda diyabet tanısı olan bipolar hastaların

diyabet tanısı olmayanlara göre hayat boyu psikiyatrik yatışlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (198). Ayrıca MetS kriterlerini karşılayan hastalarda, karşılamayanlara kıyasla daha fazla sayıda hayat boyu intihar girişimi öyküsü bildirilmiştir (188). Tüm bunlar düşünüldüğünde; bipolar bozuklukta metabolik bozulmaların önlenmesinin sadece tıbbi hastalık ve mortaliteyi azaltmakla kalmayacağı, aynı zamanda hastalığın gidişini de olumlu yönde etkileyeceği söylenebilir (191).

2.5. Antipsikotikler ve Metabolik Sendrom

Son yıllarda şizofreni ve diğer psikoza ilaçla tedavisinde büyük adımlar atılmıştır. Yeni kuşak antipsikotikler güçlü serotonin reseptör blokajına (5HT_{2a}) oranla daha zayıf dopamin (D₂) reseptör blokajı yapan ajanlardır. Şizofreni tedavisindeki avantajları temelde bu özelliklerine bağlanmaktadır (173). Ancak antipsikotik ilaçlarla tedaviye; kilo artışı, glukoz metabolizmasında bozulma, mevcut tip 1 ve tip 2 DM'nin ağırlaşması, yeni tip 2 DM başlangıcı ve diyabetik ketoasidoz eşlik etmektedir. Bu yan etkilerden birinin ya da birkaçının ortaya çıkması, hastalarda MetS gelişme olasılığını arttırmaktadır (199, 200).

2003 yılında yapılan bir ankette; şizofreni tedavisinde ikinci kuşak antipsikotikleri kullanan, rasgele seçilmiş 300 psikiyatri hekiminin büyük çoğunluğu kilo artışı ve diyabeti (%59 ve %51) ikinci kuşak antipsikotiklerin potansiyel endokrin yan etkisi olarak tanımlarken; bir kısmı ise dislipidemi ve diyabetik ketoasidoz gibi akut metabolik dekompanzasyonu (%22 ve %2) ikinci kuşak antipsikotiklerin potansiyel endokrin yan etkileri olarak tanımlamıştır. Yine ankete katılanların büyük çoğunluğu (%90), hastaları için antipsikotik tedavi seçerken metabolik yan etkileri göz önünde bulundurduklarını ve metabolik işlev bozukluğunun kendilerini ikinci kuşak antipsikotik tedavi rejimlerini değiştirmeye yönelttiğini belirtmiştir (201).

2.5.1. Antipsikotikler ve Kilo Artışı

Antipsikotik ilaç alan tüm hastaların %50'sinde klinik olarak belirgin kilo artışı ortaya çıkar. Fakat yeni kuşak antipsikotik ilaçların klasik antipsikotik ilaçlara göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (202). Kilo artışı klozapin ve

olanzapinle çok yüksek; ketiapin, zotepin, klorpromazin ve tioridazinle yüksek; risperidon ve sertindolle orta düzeyde; ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindonle düşük düzeylerde bulunmuştur (203).

Çeşitli antipsikotiklerin kilo aldırıcı özellikleri ve H1 reseptör afiniteleri arasında güçlü bir korelasyon bulunduğundan, antipsikotiklerin indüklediği kilo alımının mekanizmasında histaminin önemli olduğu düşünülmektedir (204). Klozapin en yüksek histaminerjik aktiviteye sahip antipsikotiktir. Onu sırasıyla olanzapin, risperidon ve ketiapin takip etmektedir. Söz konusu sıralama, kilo alımıyla histaminerjik etkinlik arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir (205, 206). Benzer şekilde, tipik antipsikotiklerden belirgin kilo alımına yol açan tioridazin ve klorpromazin de yüksek histaminerjik reseptör afinitesi gösteren ilaçlardır (205).

Son yıllarda atipik antipsikotiklere bağlı kilo alımının mekanizmasında leptinin rolü dikkat çekmektedir (207). Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur. Bedenin yağ dokusu miktarı hakkında hipotalamusa bilgi sağlar, hücre içi lipit konsantrasyonunu etkiler (208). Olanzapin ve klozapinle ortaya çıkan kilo artışının, leptin düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (209).

2.5.2. Antipsikotikler ve Glukoz Metabolizması Bozuklukları

1994'ten beri atipik antipsikotik tedavisi sırasında DM ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde, en sık klozapinle (210, 211), ardından olanzapinle (204, 212, 213) ortaya çıktığı görülmektedir. Literatürde ketiapin (214, 215) ve risperidon (216) tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkla bildirilmiştir. Tipik antipsikotik tedavisi ile diyabet oluşumu arasında doğrudan bir ilişki kurulabilmiş değildir (217). Haloperidol, risperidon, olanzapin ve klozapinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, kan şekeri değerlerindeki yükselmenin, olanzapin kullanan hastalarda en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Klozapin ve risperidon kullananlarda da, daha ılımlı olmakla birlikte kan şekeri artışları saptanmış, haloperidol kullananlarda ise kan şekeri düzeyinin klinik sınırlar içinde kaldığı görülmüştür (164). İlaçların tip 2 DM oluşturma mekanizmalarının, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülin etkinliğini azaltma, pankreatik beta hücre işlevlerini

etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma olabileceği düşünülmektedir (218).

2.5.3. Antipsikotikler ve Lipit Metabolizmasına Etkileri

Şizofreni hastalarında kan yağlarına olan etkilerin, kullanılan ilaçlardan kaynaklandığı ve ilk aşamada hipertrigliseridemiye yol açtığı görülmektedir (219). Fenotiazin türevleri, trigliserit ve total kolesterol artışına sebep olan antipsikotik ilaç gruplarından birincisidir. Her iki yağ grubunda da artış olsa da, trigliseritlerdeki artış total kolesteroldekinden daha fazladır (220). Yüksek trigliserit düzeyleri, KAH, SVH ve diğer ciddi komplikasyonların ortaya çıkma riskinin artmasına yol açar (205).

Klasik ve ikinci kuşak antipsikotikleri karşılaştıran Meyer ve arkadaşları, ziprasidon, risperidon, aripiprazol gibi ikinci kuşak antipsikotikler ve yüksek potensli klasik antipsikotiklerle hiperlipidemi riskinin düşük; ikinci kuşak antipsikotiklerden ketiapin, olanzapin, klozapin ve düşük potensli klasik antipsikotikler olan klorpromazin, tiyoridazin ile daha yüksek risk olduğunu bulmuştur (221). İkinci kuşak antipsikotikler, hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit artışı) yapma eğilimlerine göre; klozapin, olanzapin, ketiapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanabilir (222). Özet olarak, diyabet veya MetS gelişimi riskini, klozapinin ve olanzapinin belirgin olarak, ketiapin ve risperidonun daha düşük oranlarda arttırdığını söyleyebiliriz. Amisülpirid, ziprasidon, aripiprazol ve sertindol tedavileri ile glukoz ve/veya lipit metabolizması bozuklukları arasındaki ilişkiyi aydınlatan sınırlı sayıda yayımlanmış çalışma bulunmaktadır (223)

Obezite, diyabet ve dislipideminin birbiriyle ve KVH ile olan yakın ilişkisi nedeniyle, yeni nesil antipsikotiklerle bu kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi anlamak giderek artan bir önem kazanmaktadır. Bu ilişkiyi anlamak için daha iyi bir kavrayış geliştirmek adına Amerikan Diyabet Birliği (ADA), APA, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Obezite Çalışması Kuzey Amerikan Birliği (North American Association for the Study of Obesity), Kasım 2003'te antipsikotik ilaçlar ve diyabet üzerine bir konsensus geliştirmek üzere toplanmıştır (224). Bu konferansta geliştirilen konsensus sonucu klinik uygulama için belirlenen öneriler Tablo 6 ve Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Antipsikotik İlaçlar ve Obezite ve Diyabet Üzerine ADA Konsensusu

İlaç	Kilo artışı	Diyabet Riski	Dislipidemi
Klozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	T*	T*
Ketiapin	++	T *	T*
Aripiprazol	+ -	-	-
Ziprasidon	+ -	-	-

T: Tutarsız Sonuçlar

Tablo 7. Atipik antipsikotik tedavi rejimindeki hastalar için izlem protokolü*-ADA konsensusu

	Başlangıç	4 hft	8 hft	12 hft	3 ay	1 yıl	5 yıl
Kişisel/Aile öyküsü	X						
Kilo BKİ	X	X	X	X	X		
Bel çevresi	X					X	
Kan Basıncı	X			X		X	
Açlık kan şekeri	X			X		X	
Açlık lipid profili	X			X		X	X

*Klinik duruma göre daha sık değerlendirmeler gerekebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli, Evreni, Örneklemi ve Yöntemi

Çalışma, ağır ruhsal bozukluğu olan ve antipsikotik monoterapi ya da polifarmasi uygulanan ayaktan hastalarda MetS sıklığını değerlendirmek amacıyla yapılan retrospektif, arşiv taramasına dayalı kesitsel bir araştırmadır. Araştırmadaki veriler; Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Psikiyatri Anabilim Dalı şizofreni-bipolar bozukluk özelleşmiş polikliniğinde takip edilen hastaların dosya bilgilerinin geriye dönük olarak taranmasıyla elde edilmiştir. Hastaların geçmiş dosya ve kayıtlarını incelemek amacıyla etik kurul onayını takiben hastane idaresinden resmi izin alınmıştır.

Çalışmada verileri kullanılmak üzere taranacak hasta örneklemi belirlemek amacıyla, hastane idaresinden yazılı izin alınarak bilgi işlem birimi vasıtasıyla KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı şizofreni-bipolar bozukluk polikliniğinin kurulduğu Ocak 2007'den günümüze, hastane elektronik kayıt sisteminde ICD-10'a göre F20.0 Paranoid şizofreni, F20.1 Hebefrenik şizofreni, F20.2 Katatonik Şizofreni, F20.3 Ayrışmamış Şizofreni, F20.4 Post-şizofrenik depresyon, F20.5 Rezidüel şizofreni, F20.6 Basit şizofreni, F20,8 Şizofreni, diğer, F20.9 Şizofreni, tanımlanmamış, F25.0 Şizoafektif bozukluk, manik tip, F25.1 Şizoafektif bozukluk, depresif tip, F25.2 Şizoafektif bozukluk, karma tip, F25.8 Şizoafektif bozukluklar, diğer, F25.9 Şizoafektif bozukluk, tanımlanmamış, F28 Organik olmayan psikotik bozukluklar, diğer, F29 Organik olmayan psikoz, tanımlanmamış, F30.0 Hipomani, F30.1 Mani, psikotik semptomsuz, F30.2 Mani, psikotik semptomlu, F30.8 Manik nöbetler, diğer, F30.9 Manik nöbet, tanımlanmamış, F31.0 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hipomanik, F31.1 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtisiz şimdiki nöbet manik, F31.2 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtili, şimdiki nöbet manik, F31,3 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hafif veya orta şiddetli depresyon, F31.4 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon, F31.5 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon, F31.6 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet karışık, F31.7 Bipolar duygulanım bozukluğu, remisyonda, F31.8

Bipolar duygulanım bozuklukları, diğer, F31.9 Bipolar duygulanım bozukluğu, tanımlanmamış tanıları girilmiş olan hastaların dökümü elde edilmiştir. Bu döküme yer alan 3711 hastadan, genel polikliniğe başvurup şizofreni-bipolar özelleşmiş polikliniğine devredilmemiş ya da polikliniğe sadece bir kez başvurmuş ve izlemi olmayan hastalar ya da öntanı olarak ilgili tanılar girilmiş ancak izleminde kesin tanısı değişmiş hastalar dışlandıktan sonra kalan hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini tam olarak karşılayan, rutin metabolik izlemi yapılan, dosya bilgileri yeterli olan ve 18-65 yaş aralığında 290 hasta çalışmada yer almıştır. Çalışma için dosya taraması Aralık 2014 tarihinde sonlandırılmıştır.

Bu hastaların izleminin bir parçası olarak kaydedilen; NCEP ATP III ölçütlerine göre MetS parametreleri olan; trigliserit, HDL, AKŞ, bel çevresi ve kan basıncı bileşenleri kaydedilmiş, en az üç kriterin varlığı MetS olarak kabul edilmiştir. Hasta antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insulin ya da oral antidiyabetik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif sayılmıştır.

Son kullandığı antipsikotik ilacı ya da ilaçları en az son 8 haftadır kullanan hastaların dosya verileri çalışmaya alınmıştır. Hastayı takip eden psikiyatri uzmanının klinik gözlemlerle koyduğu tanı geçerli sayılmış, ek psikiyatrik tanılarının varlığı pratikte tedavinin bir parçası olarak kabul edilerek kaydedilmiş, çalışmadan dışlanma kriteri olarak değerlendirilmemiştir. Hasta dosyaları, araştırmacı tarafından hazırlanan ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarında tedavi algoritması ve NASMDHPD polifarmasi sınıflamasına göre düzenlenen dosya inceleme formu ile değerlendirilmiştir (EK 1). İki antipsikotik ilacın etkin dozda 8 hafta bir arada kullanılması antipsikotik polifarmasi olarak kabul edilmiştir. Tedavi dozu altındaki kullanımlar ek ilaç olarak kabul edilmiş ve ek ilaç kullanımı için en az 1 hafta kullanım şartı aranmıştır. Antipsikotiklerin minimum etkin tedavi dozları APA Tedavi Kılavuzu'na göre belirlenmiştir.

Çalışmada tedaviye uyumun değerlendirilebilmesi için, polikliniğe sadece bir kez başvuran hastalar, mevcut antipsikotik tedaviyi ne kadar süredir devam ettikleri ile ilgili herhangi bir veri bulunmuyorsa çalışmadan dışlanmıştır. Bu çalışmada bir hastanın takip altında olduğunun kabulü için öngörülen temel şart, hastanın hekim

tarafından verilen kontrol tarihine uyması olarak belirlenmiştir. Ancak hastanın verilen kontrol tarihine uymaması durumunda, kontrole geldiği tarihte mevcut tedavisine düzenli devam etmiş olduğu tespit edilmişse yine takipte olduğu kabul edilmiştir. Hastanın yatışının gerekli olduğu durumlarda, hasta taburculuğunu takiben poliklinik kontrollerine gelmeye devam etmişse poliklinik takibinden düşmemiş kabul edilmiştir.

Çalışmanın temel amacı antipsikotik polifarmasi ya da monoterapi uygulanan şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk tanılı hastalarda MetS sıklığını ortaya koymak olduğundan, bu tanıları almış ancak antipsikotik tedavisi almayan hastaların dosyaları tarama dışında tutulmuştur. Yine bu tanılar dışındaki tanılarla antipsikotik tedavisi alan hastaların dosyaları çalışma dışında tutulmuştur. Antipsikotik monoterapi, polifarmasi ve MetS sıklığını belirlemek için verileri eksik olan veya veriler arasında tutarsızlık olan, sigara dışında alkol madde kullanımı veya bağımlılığı olan, mental retardasyonu olan, mevcut psikiyatrik tanısı konmadan önce belirlenen diyabet, HT, hiperlipidemisi olan hastaların dosyaları inceleme dışında tutulmuştur.

Çalışma kesitsel bir araştırma olup öncesinde KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.07.2013 tarihli yazısıyla, 2013/27 nolu tez çalışması olarak, çalışmanın tıbbi etik açıdan uygun olduğuna dair gerekli onay alınmıştır.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için gerekli verileri toplayabilmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan bu gereçte, hastaların dosyalarının ve hastane kayıtlarının incelendiği tarihteki sosyodemografik ve klinik bilgilerini sistematik şekilde elde edebilmek amaçlanmıştır. Hazırlanan veri formuyla hastaların cinsiyetleri, yaşları, medeni durumları, eğitim süreleri, ekonomik düzeyleri, yaşadıkları yer ve birlikte yaşadıkları insanlar, iş durumları, sosyal güvenceleri kaydedilmiştir. Hastalıkla ilgili olarak hastalığın tanısı, süresi, başlangıç yaşı, alevlenme sayısı, hastaneye yatış sayısı, özkıyım girişimi öyküsü, son alevlenme zamanı, soygeçmişte ailede psikiyatrik

hastalık öyküsü, sigara kullanımı, ek psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü, tedaviyle ilgili olarak incelenen tarihte kullanılan antipsikotik tedavinin türü, dozu ve kullanım süresi, antipsikotik polifarmasi uygulanıyorsa nedeni, toplam antipsikotik kullanım süresi, tedavi uyumu, poliklinik takiplerinde tedavi değişikliği yapılmışsa gerekçeleri, varsa ilaç yan etkileri, varsa antipsikotikler dışında kullanılan ek psikiyatrik ve tıbbi ilaçlar, poliklinik takibi altında kalınan süre ve aynı antipsikotik tedavi rejimi altında kalınan süre kaydedilmiştir. Son olarak antropometrik ölçümler ve metabolik verilerle ilgili olarak, incelenen tarihteki boy, kilo, BKİ, bel çevresi, AKŞ, trigliserit ve HDL gibi metabolik parametreler bu form çerçevesinde kaydedilmiştir.

3.3. Tanımlamalar

Çalışmamızda literatürde en sık kullanılan MetS tanımlaması olan NCEP-ATP III MetS kriterleri kullanılmıştır. Bu tanımlamaya göre aşağıda sıralanan kriterlerden en az üçünü karşılayan hastalara MetS tanısı konmuştur: ı) abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda > 88 cm); ıı) hipertrigliseridemi (trigliserit \geq 150 mg/dL); ııı) düşük serum HDL kolesterol düzeyleri (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL) ; ıv) HT (sistolik kan basıncı \geq 130 mm Hg ya da diyastolik kan basıncı \geq 85 mm Hg) ; v) hiperglisemi (AKŞ \geq 110 mg/dL). Ayrıca bu tanımlamaya göre, hasta antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insulin ya da oral antidiyabetik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif sayılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS İstatistik 22 (IBM Corp, USA, 2012) adlı yazılım programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, ölçümsel veriler ortalama \pm standart sapma olarak, niteliksel veriler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi, normal dağılım varsayımları sağlandığında t testi kullanıldı. Niteliksel verilerde ise iki grup arasında farkın önemliliği ki-kare testiyle araştırıldı. Kategorik nitelikte olan değişkenlere ait

karşılaştırmalarda Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Üç ya da daha fazla bağımsız sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, parametrik koşulların sağlanıp sağlanmamasına göre Anova veya Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak, MetS' yi öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Bulgular

Dosyaları retrospektif olarak taranan ve araştırma için belirlenen kriterleri tam olan karşılayan 290 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların % 57,6'sı (n=167) erkek, %42,4'ü (n=123) kadındır. Hastaların %61,4'ü (n=178) bekâr, % 38,6'sı (n=112) evlidir. Hastaların %71,7'si (n=208) işsiz, %24,8 (n=72) çalışan, %3,4'ü (n=10) öğrencidir. Hastaların %36,2'si (n=105) Trabzon il merkezinde, %9'u (n=26) başka bir il merkezinde, %27,6'sı (n=80) Trabzon sınırları içinde bir belde, köy ya da kasabada yaşarken, %27,2'si (n=79) Trabzon dışı belde, köy ya da kasabada yaşamaktadır. Hastaların %99,3'ü (n=288) evde kalırken, %0,7'si (n=2) bakımevinde kalmaktadır. Hastaların %41'i (n=119) eşi ve/veya çocuklarıyla, %47,9'u (n=139) anne ve/veya babasıyla, %4,8'i (n=14) yalnız, %6,2'si ise (n=18) kardeşleri ya da arkadaşlarıyla yaşamaktadır (Tablo 8).

Hastaların sosyal güvencelerine bakıldığında, %86,6'sının (n=251) emekli sandığı, Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) ya da bağkur, %13,1'inin (n=38) yeşil kart ya da 2022 iken sadece 1 hastanın herhangi bir sosyal güvencesi yoktur. Hastaların %37,9'u (n= 110) düşük sosyoekonomik düzeye sahipken, %56,6'sı (n=164) orta, %5,5'i (n=16) yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir (Tablo 8).

Hastalar 18-65 yaşları arasında olup ortalama yaşları $39,8 \pm 11,2$ bulunmuştur. Ortalama eğitim süresi $8,9 \pm 4,0$ yıldır (Tablo 8). Hastaların yaş gruplarına bakıldığında, %21,7'sinin (n=63) 18-29 yaş aralığında, %23,1'inin (n=67) 30-39 yaş aralığında, %34,8'inin (n=101) 40-49 yaş aralığında, %20,3'ünün (n=59) 50 yaş ve üzeri olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, mesleki durum ve eğitim süreleri

	Oran	Sayı
Cinsiyet		
Kadın	% 42,4	123
Erkek	% 57,6	167
Medeni Durum		
Evli	% 38,6	112
Bekâr	% 61,4	178
Meslek		
Çalışan	% 24,8	72
Öğrenci	% 3,4	10
İşsiz	% 71,7	208
Yaşadığı yer		
Trabzon il merkezi	% 36,2	105
Trabzon dışı il merkezi	% 9	26
Trabzon belde, köy, kasaba	% 27,6	80
Trabzon dışı belde, köy, kasaba	% 27,2	79
Kaldığı yer		
Ev	% 99,3	288
Bakımevi	% 0,7	2
Birlikte yaşadığı insanlar		
Yalnız	%4,8	14
Eşi ve/ve ya çocuklarıyla	%41	119
Anne ve/ve ya babasıyla	%47,9	139
Diğer	%6,2	18
Sosyal Güvence		
Emekli Sandığı/SSK/Bağkur	%86,6	251
Yeşil Kart/2022	%13,1	38
Sosyal güvencesi yok	%0,3	1
Sosyoekonomik Düzey		
Düşük	% 37,9	110
Orta	% 56,6	164
Yüksek	% 5,5	16
	Ortalama (Yıl)	Standart Sapma
Yaş	39,8	± 11,2
Eğitim Süresi	8,9	± 4,0

4.2. Klinik Özellikler

Ağır ruhsal bozukluğu olan 290 hastanın tanılarına bakıldığında, %63,1'i (n=183) şizofreni, %29,3'ü (n=85) bipolar bozukluk, %7,6'sı (n=22) şizoaffektif bozukluk olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalarda saptanan tanılar

	Oran (%)	Sayı
Şizofreni	63,1	183
Bipolar bozukluk	29,3	85
Şizoaffektif bozukluk	7,6	22

Hastaların hastalık seyri özelliklerine bakıldığında; hastalık başlangıç yaşı ortalaması $24,8 \pm 8,5$ bulunmuştur. Hastalığın ortalama olarak $15,0 \pm 8,8$ yıldır sürdüğü gözlenmiştir. Son alevlenmeden verilerin incelendiği tarihe kadar geçen süre ortalama $29,7 \pm 39,9$ ay olarak belirlenmiştir. Hastaların %21'inin (n=61) hastalık süresince en az bir kez özkıyım girişiminde bulunduğu saptanmıştır. Hastaların incelenen tarihe kadar geçirdiği alevlenme sayısı ortalama olarak $6,6 \pm 4,8$, toplam antipsikotik kullanım süresi $12,3 \pm 8,1$ yıl, hastaneye yatış sayısı ise $3,6 \pm 3,4$ olarak tespit edilmiştir. Yatarak tedavi gören hastaların son yatış süresi ortalama olarak $37,8 \pm 26,2$ gün, son yatıştan verilerin incelendiği tarihe kadar geçen süre ise $47,14 \pm 62,27$ ay olarak belirlenmiştir. İncelenen tarihte kullanılan mevcut antipsikotik tedavinin ortalama olarak $20,6 \pm 22,6$ aydır kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların hastalık seyri özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma
Hastalık başlangıç yaşı	24,8	± 8,5
Hastalık süresi (yıl)	15,0	± 8,8
Son alevlenme sonrası geçen süre (ay)	29,7	± 39,9
Alevlenme sayısı	6,6	± 4,8
Hastaneye yatış sayısı	3,6	± 3,4
Son yatış süresi (gün)	37,8	± 26,2
Son yatışın kaç ay önce olduğu	47,14	±62,27
Toplam AP kullanım Süresi (yıl)	12,3	± 8,1
Mevcut AP ne zamandır kullandığı (ay)	20,6	± 22,6

*AP: Antipsikotik

Hastaların son 6 ay içindeki poliklinik takiplerine bakıldığında; %76,6'sının (n=222) düzenli takip altında olduğu, %15,9'unun (n=46) düzensiz takiplere geldiği, %7,6'sının ise (n=22) son 6 ay içinde poliklinik takibi olmadığı görülmüştür. Aynı antipsikotik tedavi altında kesintisiz kalınan ay ortalaması 34,72± 31,94, poliklinik takibinde kalınan ay ortalaması ise 70,03± 72,17 olarak belirlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tedavi uyumuyla ilgili klinik özellikler

	Oran	Sayı
Poliklinik takibi		
Takibi yok	% 7,6	22
Düzenli takip	%76,6	222
Düzensiz takip	%15,9	46
	Ortalama (Ay)	Standart Sapma
Aynı AP tedavisi altında kalınan süre	34,72	± 31,94
Poliklinik takibi altında kalınan süre	70,3	± 72,17

*AP: Antipsikotik

Hastalar psikiyatrik eş tanıları açısından değerlendirildiğinde, % 83,1’inde (n=241) herhangi bir eş tanı saptanmazken, %8,6’sında (n=25) obsesif kompulsif bozukluk (OKB), %5,9’unda (n=17) depresyon, %1’inde (n=3) anksiyete bozuklukları saptanmıştır. Erkek hastaların %64,7’sinde (n=108) kadın hastaların %27,6’sında (n=34) olmak üzere tüm hastaların %’49’unda (n=142) sigara kullanımı tespit edilmiştir (Tablo 12). Hastaların kullandıkları sigara paket/yıl ortalaması ise $20,9 \pm 15,9$ bulunmuştur. Tanı gruplarına göre sigara kullanım sıklığına bakıldığında; şizofreni hastalarında %48,6 (n=89), bipolar bozukluk tanılı hastalarda %50,6 (n=43), şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda %45,5 (n=10) olarak belirlenmiştir.

Tablo 12. Hastalarda saptanan eş tanıları

	Oran (%)	Sayı
Obsesif Kompulsif Bozukluk	8,6	25
Depresif Bozukluk	5,9	17
Anksiyete Bozuklukları	1	3
Sigara Kötüye Kullanımı	49	142

Hastaların soygeçmiş özelliklerine bakıldığında %60,3’ünün (n=175) ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yokken, %23,1’inin (n=67) ailesinde psikotik bozukluk, %5,5’inin (n=16) ailesinde bipolar bozukluk, %11’inin (n=32) ise ailesinde anksiyete bozukluğu ya da depresif bozukluk öyküsü olduğu belirlenmiştir. Ailede psikoz veya bipolar bozukluk öyküsü açısından soygeçmiş özelliklerine bakıldığında ise; hastaların %28,6’sının (n=83) ailesinde psikoz ya da bipolar bozukluk öyküsü olduğu görülmektedir.

4.3. Kullanılan Antipsikotik Tedaviye Ait Özellikler

Hastalar, incelenen tarihte kullandıkları antipsikotik tedavi açısından incelendiğinde, %67,9’u (n=197) antipsikotik monoterapisi alırken, %25,5’inin (n=74) aynı sınıf ilaçlarla, %6,6’sının (n=19) farklı sınıf ilaçlarla olmak üzere,

toplamda %32,1'inin (n=93) antipsikotik polifarmasi aldığı belirlenmiştir. Monoterapide kullanılan antipsikotik cinsine bakıldığında, 186 hasta (%64,1) atipik antipsikotik kullanırken, 11 hastanın (%3,8) tipik antipsikotik kullandığı görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların kullandıkları antipsikotik tedavilerin monoterapi-polifarmasi ayrımı açısından özellikleri

	Oran (%)	Sayı
Antipsikotik monoterapi	67,9	197
Atipik AP	64,1	186
Tipik AP	3,8	11
Antipsikotik polifarmasi	32,1	93
Aynı sınıf	25,5	74
Farklı sınıf	6,6	19

*AP: Antipsikotik

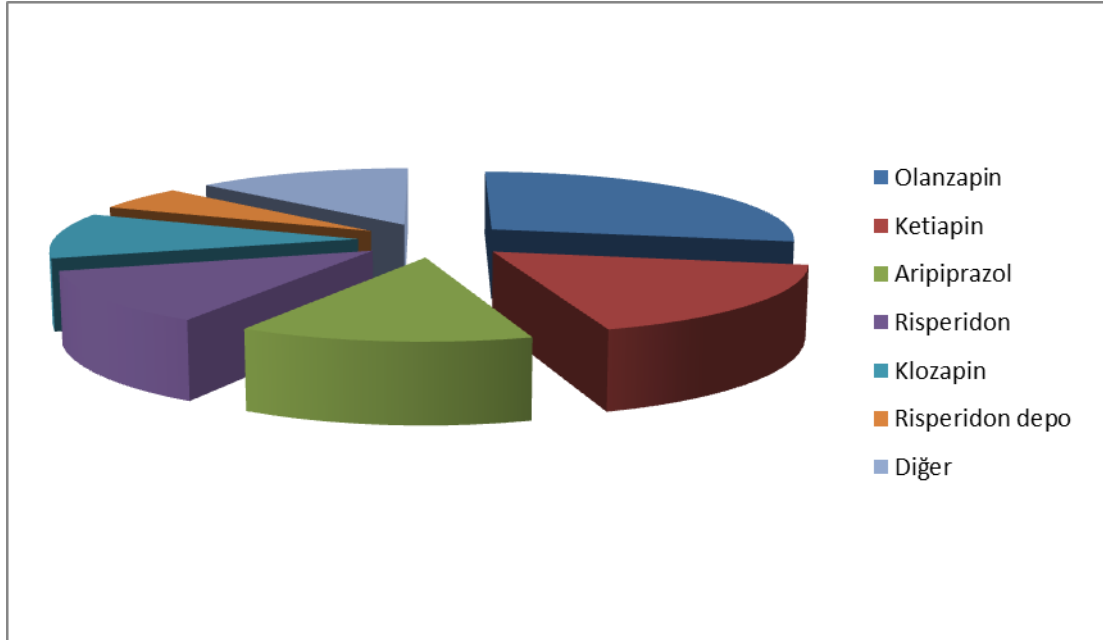
Tablo 14. Polifarmaside kullanılan antipsikotik kombinasyonlarının özellikleri

	Oran	Sayı
Monoterapi (n=197)	%67,9	197
Polifarmasi (n=93)	%32,1	93
İki AP kombinasyonu	%29,7	86
Üç AP kombinasyonu	%2,4	7
	%100	290
Polifarmasi (n=93)		
Atipik + atipik AP	%78,5	73
Atipik + tipik AP	%20,4	19
Tipik + tipik AP	%0,1	1
	%100	93

Toplamda 93 hasta (%32,1) antipsikotik polifarmasi alırken, 86 hastanın (%29,7) iki antipsikotik, 7 hastanın (%2,4) ise üç antipsikotik kombinasyonu ile tedavi edildiği belirlendi. İki atipik antipsikotiğin kombinasyonu en sık yapılan kombinasyon iken (n=73, %78,5), bunu tipik+atipik antipsikotik kombinasyonu izliyordu (n=19, %20,4). 1 hasta ise iki tipik antipsikotik kombinasyonu kullanmaktaydı. Atipik ve tipik antipsikotik kombinasyonunu üçlü kombinasyon olarak alan hastalara baktığımızda; 4 hasta (%4,3) üç atipik antipsikotik kombinasyonu alırken, 3 hasta ise (%3,2) iki atipik antipsikotik ile bir tipik antipsikotiğin kombinasyonunu kullanmaktaydı (Tablo 14).

Klozapin ve klozapin dışı antipsikotik kullanımına bakıldığında, tüm hastaların %18,3'ü (n=53) klozapin, %81,7'si ise (n=237) klozapin dışı antipsikotik tedavisi kullanmaktaydı. Klozapin kullanan hastaların %39,6'sı (n=21) klozapini monoterapi şeklinde alırken, %60,4'ü (n=32) ise kombinasyon tedavisi olarak almaktaydı.

Monoterapide kullanılan antipsikotiklere bakıldığında, hastaların %27,9'unda (n=55) olanzapin, %17,3'ünde (n=34) ketiapin, %13,2'sinde (n=26) aripiprazol, %12,2'sinde (n=24) risperidon, %10,7'sinde (n=21) klozapin, %5,6'sında (n=11) risperidon depo, %3'ünde (n=6) paliperidon, %2,5'inde (n=5) paliperidon palmitat, %2'sinde (n=4) haloperidol, %1,5'inde (n=3) amisülpirid, %1,5'inde (n=3) zuklopentiksol depo, %1'inde (n=2) pimozid, %0,5'inde (n=1) sülpirid, %0,5'inde (n=1) ziprasidon, %0,5'inde (n=1) flupentiksol depo kullanılmıştır. Polifarmaside yer alan zuklopentiksol, haloperidol depo ve flufenazin deponun monoterapi uygulanan hastaların hiçbirinde tercih edilmediği belirlenmiştir (Tablo 15) (Şekil 1).

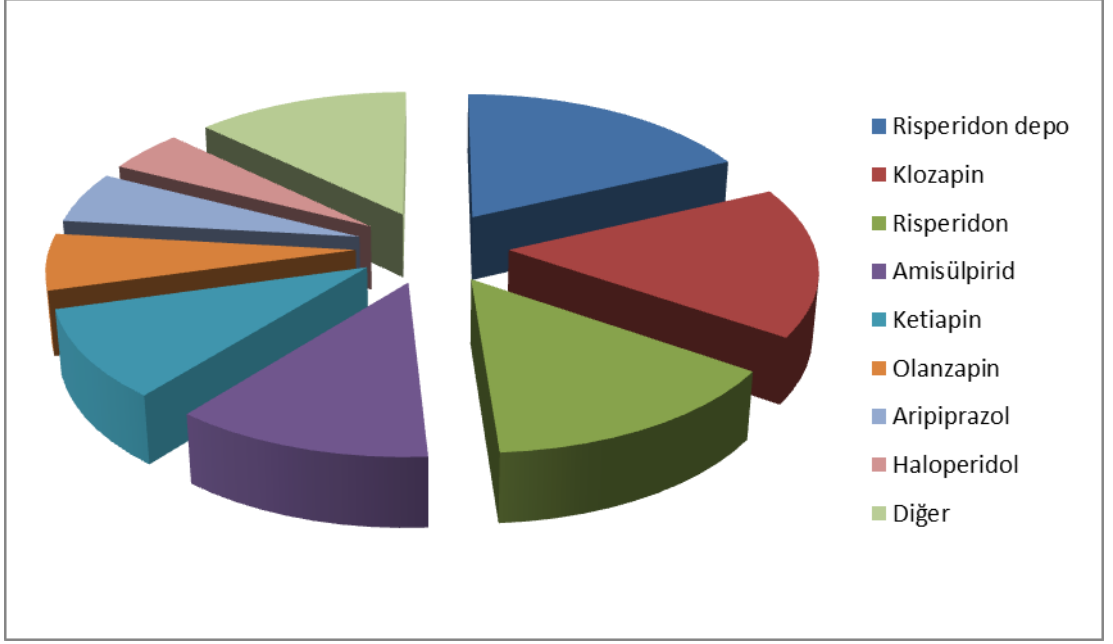


Şekil 1. Monoterapide kullanılan antipsikotik ilaçlar

Tablo 15. Monoterapide kullanılan antipsikotik ilaçlar

	Oran (%)	Sayı
Olanzapin	27,9	55
Ketiapin	17,3	34
Aripiprazol	13,2	26
Risperidon	12,2	24
Klozapin	10,7	21
Risperidon depo	5,6	11
Paliperidon	3	6
Paliperidon palmitat	2,5	5
Haloperidol	2	4
Amisülpirid	1,5	3
Zuklopentiksol depo	1,5	3
Pimozid	1	2
Sülpirid	0,5	1
Ziprasidon	0,5	1
Flupentiksol depo	0,5	1
	Toplam	
	%100	197

Polifarmaside kullanılan antipsikotiklere bakıldığında, hastaların %37,6'sında (n=35) risperidon depo, %34,4'ünde (n=32) klozapin, %30,1'inde (n=28) risperidon, %24,7'sinde (n=23) amisülpirid, %20,4'ünde (n=19) ketiapin, %12,9'unda (n=12) olanzapin, %11,8'inde (n=11) aripiprazol, %9,7'sinde (n=9) haloperidol, %8,6'sında (n=8) zuklopentiksol depo, %7,5'inde (n=7) paliperidon, %4,3'ünde (n=4) paliperidon palmitat, %3,2'sinde (n=3) haloperidol depo, %2,2'sinde (n=2) flufenazin depo, %1,1'inde (n=1) zuklopentiksol kullanıldığı saptanmıştır. Monoterapide kullanılan ziprasidon, sülpirid, pimozid, flupentiksol deponun polifarmasi uygulanan hastaların hiçbirinde tercih edilmediği belirlenmiştir (Tablo 16) (Şekil 2).



Şekil 2. Polifarmaside kullanılan antipsikotik ilaçlar

Tablo 16. Polimarfaside kullanılan antipsikotik ilaçlar

	Oran (%)	Sayı
Risperidon depo	37,6	35
Klozapin	34,4	32
Risperidon	30,1	28
Amisülpirid	24,7	23
Ketiapin	20,4	19
Olanzapin	12,9	12
Aripiprazol	11,8	11
Haloperidol	9,7	9
Zukloptiksol depo	8,6	8
Paliperidon	7,5	7
Paliperidon palmitat	4,3	4
Haloperidol depo	3,2	3
Flufenazin depo	2,2	2
Zukloptiksol	1,1	1

Polifarmaside kullanılan antipsikotik ilaç kombinasyonlarına bakıldığında, en çok kullanılan kombinasyonun risperidon + risperidon depo (%21,6) kombinasyonu olduğu belirlenmiştir. İkinci sırada klozapin + amisülpirid kombinasyonu (%17,2) gelmektedir. Bunları klozapin + risperidon depo (%7,5), klozapin + zukloptiksol depo (%3,2), klozapin + haloperidol (%3,2), ketiapin + risperidon (%3,2), ketiapin + paliperidon (%3,2), olanzapin + risperidon (%2,1), olanzapin + amisülpirid (%2,1), olanzapin + haloperidol depo (%2,1), olanzapin + risperidon depo (%2,1), aripiprazol + paliperidon depo (%2,1), aripiprazol + ketiapin (%2,1) ve ketiapin + haloperidol (%2,1) kombinasyonları takip etmektedir (Tablo 17). Sadece 1 hastada kullanılan ikili ve üçlü kombinasyonlar ise toplamın %25,8'ini oluşturmaktadır. Bu kombinasyonlar tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Polimarfaside kullanılan antipsikotik ilaç kombinasyonları

	Oran	Sayı
Risperidon+Risperidon depo	% 21,6	20
Klozapin+Amisülpirid	% 17,2	16
Klozapin+Risperidon depo	% 7,5	7
Klozapin+Zuklopentiksol depo	% 3,2	3
Klozapin+Haloperidol	% 3,2	3
Ketiapin+Risperidon	% 3,2	3
Ketiapin+Paliperidon	% 3,2	3
Ketiapin+Haloperidol	%2,15	2
Olanzapin+Risperidon	% 2,15	2
Olanzapin+Amisülpirid	% 2,15	2
Olanzapin+ Haloperidol depo	% 2,15	2
Olanzapin+Risperidon depo	% 2,15	2
Aripiprazol+Paliperidon palmitat depo	% 2,15	2
Aripiprazol+Ketiapin	% 2,15	2
Diğer*	% 25,8	24
	Toplam	
	% 100	93

*Sadece 1 hastada kullanılan antipsikotik kombinasyonları

Tablo 18. Sadece 1 hastada kullanılan antipsikotik kombinasyonları

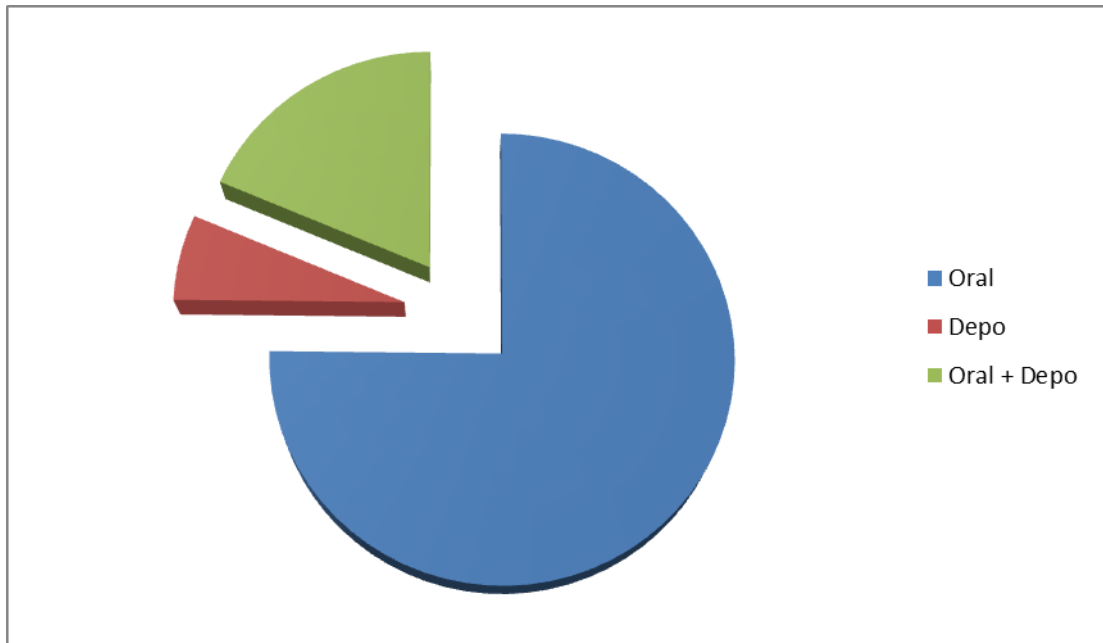
Zuklopentiksol depo+Ketiapin
Zuklopentiksol depo+Aripiprazol
Zuklopentiksol depo+Zuklopentiksol
Paliperidon palmitat depo+Paliperidon
Risperidon depo+Ketiapin
Flufenazin depo+Risperidon
Aripiprazol+Risperidon
Aripiprazol+Paliperidon
Klozapin+Risperidon
Haloperidol+Aripiprazol
Haloperidol depo+Aripiprazol
Risperidon depo+Aripiprazol
Olanzapin+Paliperidon
Ketiapin+Amisülpirid
Ketiapin+Olanzapin
Olanzapin+Haloperidol
Zuklopentiksol depo+Haloperidol
Ketiapin+Haloperidol+Risperidon depo
Zuklopentiksol depo+Ketiapin+Olanzapin
Ketiapin+Amisülpirid+Risperidon depo
Klozapin+Amisülpirid+Risperidon depo
Ketiapin+Aripiprazol+Risperidon depo
Klozapin+Amisülpirid+Paliperidon palmitat depo
Flufenazin depo+Haloperidol+Ketiapin

Hastaların ek antipsikotik ilaç kullanımına bakıldığında, tüm hastaların %3,8'inde (n=11) ek antipsikotik kullanımı olduğu belirlenmiştir. Ek antipsikotik olarak 4 hastada klorpromazin, 5 hastada ketiapin, 1 hastada olanzapin ve 1 hastada zuklopentiksol kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Kullanılan ek antipsikotikler ve ortalama dozları

	Sayı	Ortalama doz mg/gün
Klorpromazin	4	125±50
Ketiapin	5	150±50
Olanzapin	1	5
Zuklopentiksol	1	10

Hastaların incelenen tarihte kullandıkları antipsikotik formlarına bakıldığında; %75,2'sinin (n=218) oral antipsikotik, %6,2'sinin (n=18) depo antipsikotik, %18,6'sının (n=54) oral + depo antipsikotik kombinasyonu kullandığı belirlenmiştir (Tablo 20) (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların kullandığı antipsikotik formları

Tablo 20. Hastaların kullandığı antipsikotik formları

	Oran (%)	Sayı
Oral AP	75,2	218
Depo AP	6,2	18
Oral+Depo AP	18,6	54

*AP: Antipsikotik

Hastaların kullandığı oral antipsikotiklerin mg/gün cinsinden ortalama dozlarına bakıldığında; olanzapin ortalama dozu 15,44±5,68 (n=67), klozapin ortalama dozu 335,84± 125,71 (n=53), ketiapin ortalama dozu 563,20± 233,93 (n=53), risperidon ortalama dozu 3,62±1,63 (n=52), aripiprazol ortalama dozu 20,67± 8,42 (n=37), amisülpirid ortalama dozu 769,23±257,32 (n=26), paliperidon ortalama dozu 7,38±2,32 (n=13), haloperidol ortalama dozu 15,0±10,0 (n=13), pimozid ortalama dozu 6,0±2,8 (n=2), ziprasidon ortalama dozu 120 (n=1), zuklopentiksol ortalama dozu 25 (n=1), sülpirid ortalama dozu 200 (n=1) olarak belirlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların kullandığı oral antipsikotik ilaçlar ve ortalama dozları

	Sayı	Ortalama doz(mg/g)
Olanzapin	67	15,44±5,68
Klozapin	53	335,84± 125,71
Ketiapin	53	563,20± 233,93
Risperidon	52	3,62±1,63
Aripiprazol	37	20,67± 8,42
Amisülpirid	26	769,23±257,32
Paliperidon	13	7,38±2,32
Haloperidol	13	15,0±10,0
Pimozid	2	6,0±2,8
Ziprasidon	1	120,0±0,0
Zuklopentiksol	1	25,0±0,0
Sülpirid	1	200,0±0,0

Hastalar depo antipsikotik kullanım özellikleri açısından incelenmiş ve %19'unun (n=55) atipik depo antipsikotik, %5,8'inin (n=17) tipik depo antipsikotik olmak üzere tüm hastaların %24,8'inin (n=72) depo antipsikotik kullandığı belirlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların depo antipsikotik kullanım özellikleri

	Oran (%)	Sayı
Depo AP kullanımı	24,8	72
Atipik depo AP	19	55
Tipik depo AP	5,8	17

İncelenen tarihte hastaların kullandıkları depo antipsikotik ilaçlar ve ortalama dozlarına bakıldığında; risperidon depo ortalama dozu $45,92 \pm 7,92$ mg/2 hafta (n=46), zyklopentiksol depo ortalama dozu $200,0 \pm 0,0$ mg/15 gün (n=11), paliperidon palmitat depo ortalama dozu $108,3 \pm 25,0$ mg/30 gün (n=9), haloperidol depo ortalama dozu $50,0 \pm 0,0$ mg/4 hafta (n=3), flufenazin depo ortalama dozu $25,0 \pm 0,0$ mg/2 hafta (n=2), flupentiksol depo ortalama dozu 20 mg/2 hafta (n=1) olarak belirlenmiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların kullandığı depo antipsikotik ilaçlar ve ortalama dozları

	Sayı	Ortalama doz
Risperidon depo (mg/2hafta)	46	$45,92 \pm 7,92$
Zyklopentiksol depo (mg/15 gün)	11	$200,0 \pm 0,0$
Paliperidon palmitat depo (mg/30gün)	9	$108,3 \pm 25,0$
Haloperidol depo (mg/4 hafta)	3	$50,0 \pm 0,0$
Flufenazin depo (mg/2 hafta)	2	$25,0 \pm 0,0$
Flupentiksol depo (mg/2 hafta)	1	$20,0 \pm 0,0$

Mevcut antipsikotik tedaviyle ilgili yan etkilere bakıldığında; hastaların %82'sinde (n=238) en az bir yan etki belirtilmiştir. Yan etki olarak en sık belirtilen kilo artışı %59,2 (n=141) oranında, sedasyon %47 (n=112) oranında, halsizlik %36,1 (n=86) oranında, ekstrapiramidal yan etkiler %13,8 (n=33), adet düzensizliği %6,3 (n=15) oranında, hipersalivasyon %10 (n=24) oranında, cinsel yan etkiler %9,6 (n=23) oranında, gastrointestinal yan etkiler %4,6 (n=11) oranında, akatizi %3,7 (n=9) oranında, idrar inkontinansı %3,3 (n=8) oranında, ortostatik hipotansiyon %1,6 (n=4) oranında saptanmıştır (Tablo 24) (Şekil 4).



Şekil 4. Hastalarda belirtilen yan etkiler

Tablo 24. Hastaların kullandığı antipsikotik tedavilerle ilgili belirtilen yan etkiler

	Oran (%)	Sayı
Kilo artışı	59,2	141
Sedasyon	47	112
Halsizlik	36,1	86
EPS	13,8	33
Adet düzensizliği	6,3	15
Hipersalivasyon	10	24
Cinsel yan etkiler	9,6	23
Gastrointestinal yan etkiler	4,6	11
Akatizi	3,7	9
İdrar inkontinansı	3,3	8
Ortostatik hipotansiyon	1,6	4

4.4. Kullanılan Diğer Psikiyatrik İlaçlar ve Tıbbi Tedavilere Ait Özellikler

Hastaların %43,1'i (n=125) incelenen tarihte en az bir duygudurum düzenleyici kullanmaktadır. Bu duygudurum düzenleyicilere bakıldığında; hastaların %23,1'inde (n=67) lityum, %26,2'sinde (n=76) sodyum valproat, %4,5'inde (n=13) lamotrijin, %0,7'sinde (n=2) karbamazepin kullanımı olduğu belirlenmiştir. Belirtilen duygudurum düzenleyicilerin iki veya daha fazlasını birlikte kullananların oranı ise %10,7 (n=31) bulunmuştur. İncelenen tarihte hastaların %25,5'i (n=74) antidepresan, %1,7'si (n=5) benzodiazepin, %29,7'si (n=86) biperiden, %5,2'si (n=15) ise propranolol kullanmaktadır (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların kullandığı antipsikotik dışı psikiyatrik tedaviler

	Oran (%)	Sayı
Duygudurum Düzenleyici		
Lityum	23,1	67
Sodyum Valproat	26,2	76
Lamotrijin	4,5	13
Karbamazepin	0,7	2
İki veya daha fazla DD*	10,7	31
Antidepresan	25,5	74
Biperiden	29,7	86
Benzodiazepin	1,7	5
Propranolol	5,2	15

*DD: Duygudurum düzenleyici

Hastaların incelenen tarihte kullandıkları psikiyatri dışı ilaçlara bakıldığında; %24,1'i (n=70) ek tıbbi ilaç kullanıyorken, %75,9'unun (n=220) ise herhangi bir ek tıbbi ilaç kullanımı yoktu. Hastaların MetS kriterlerini etkileyecek ilaç kullanımları incelendiğinde; %9,3'ünün (n=27) antidiyabetik, %5,9'unun (n=17) antihipertansif, %2,4'ünün (n=7) lipid düşürücü ilaç kullandığı, HDL arttıran ilaç kullanımı olan hasta olmadığı görülmüştür (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların MetS kriterlerini etkileyecek ek tıbbi ilaç kullanımı

	Oran (%)	Sayı
Antidiyabetik ilaç	9,3	27
Antihipertansif ilaç	5,9	17
Lipid düşürücü ilaç	2,4	7
HDL arttıran ilaç	0	0

4.5. Antropometrik ve Metabolik Özellikler

Hastalar DSÖ sınıflamasına göre beden kitle indeksleri açısından incelendiğinde; %15,9'unun (n=46) normal kilolu, %35,2'sinin (n=102) fazla kilolu (pre-obez), %27,2'sinin (n=79) sınıf 1 obez, %16,6'sının (n=48) sınıf 2 obez, %5,2'sinin (n=15) sınıf 3 obez olduğu belirlenmiştir (Tablo 27). Çalışmaya alınan hastalar içinde BKİ<18,5 (zayıf) olan hasta yoktur.

Tablo 27. DSÖ sınıflamasına göre hastaların beden kitle indeksleri

	Oran (%)	Sayı
Normal kilolu (BKİ 18,5-24,9)	15,9	46
Fazla kilolu-preobez (BKİ 25,0-29,9)	35,2	102
Sınıf 1 obez (BKİ 30,0-34,9)	27,2	79
Sınıf 2 obez (BKİ 35,0-39,9)	16,6	48
Sınıf 3 obez (BKİ 40 ve üstü)	5,2	15

Hastaların kilo ortalaması $85,47 \pm 15,80$, BKİ ortalaması $30,65 \pm 5,75$, bel çevresi ortalaması $100,20 \pm 14,92$ olarak belirlenmiştir. Hastaların mg/dl cinsinden metabolik parametrelerine bakıldığında; trigliserit düzeyi ortalaması $185,13 \pm 107,15$, HDL düzeyi ortalaması $44,54 \pm 9,86$, açlık kan şekeri düzeyi ortalaması $100,56 \pm 42,56$, sistolik kan basıncı ortalaması $118,18 \pm 9,80$ mmhg, diyastolik kan basıncı ortalaması $77,08 \pm 7,24$ olarak belirlenmiştir (Tablo 28). İncelenen tarihte hastaların %12,1'inin (n=35) kan basıncı ölçümü 130/85 mmhg veya üzerinde bulunmuştur.

Tablo 28. Hastaların antropometrik ve metabolik özellikleri

	Ortalama	Standart Sapma
Kilo (kg)	85,47	± 15,80
BKİ (kg/m²)	30,65	± 5,75
Bel çevresi (cm)	100,20	± 14,92
Trigliserit (mg/dl)	185,13	± 107,15
HDL (mg/dl)	44,54	± 9,86
Açlık kan şekeri (mg/dl)	100,56	± 42,56
Sistolik kan basıncı (mmhg)	118,18	±9,80
Diastolik kan basıncı (mmhg)	77,08	±7,24

4.6. Kullanılan Toplam Psikotrop Sayısına Göre Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Hastaların incelenen tarihte kullandığı toplam psikotrop sayısına bakıldığında, tüm hasta grubunun ortalaması $2,52 \pm 1,52$ bulunmuştur. İncelenen tarihte hastaların %20'sinin (n=58) 1 psikotrop, %32,1'inin (n=93) 2 psikotrop, %29'unun (n=84) 3 psikotrop, %14,1'inin (n=41) 4 psikotrop, %4,1'inin (n=12) 5 psikotrop, %0,7'sinin ise (n=2) 6 psikotrop kullandığı belirlenmiştir (Tablo 29).

Tablo 29. İncelen tarihte hastaların kullandığı toplam psikotrop sayıları

	Oran	Sayı
Psikotrop sayısı		
1	%20	58
2	%32,1	93
3	%29	84
4	%14,1	41
5	%4,1	12
6	%0,7	2

En fazla sayıda psikotrop kullanımı şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda saptanırken ($3,13\pm 1,16$), bu hastaları bipolar bozukluk ($2,84\pm 1,09$) ve şizofreni ($2,30\pm 1,07$) tanılı hastalar izlemektedir. Sonuç olarak şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar, kullandıkları toplam psikotrop sayısı açısından bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarından ayrılmaktadır ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,000$). Hastalar tanılarına göre kendi aralarında ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında; bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar şizofreni tanılı hastalara kıyasla anlamlı derecede fazla sayıda psikotrop kullanırken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,003$), şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar bipolar bozukluk tanılı hastalardan daha fazla sayıda psikotrop kullanmaktadır ancak aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,311$).

Hastalar tanılarına göre şizofreni spektrum bozukluğu ve bipolar bozukluk şeklinde iki gruba ayrıldıktan sonra toplam psikotrop sayıları tekrar karşılaştırılmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastaların kullandığı ortalama psikotrop sayısı $2,84\pm 1,09$, şizofreni spektrum bozukluğu grubundaki hastaların kullandığı ortalama psikotrop sayısı $2,39\pm 1,11$ olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Ayrıca MetS tanısı alan ($2,53\pm 1,20$) ve MetS tanısı almayan ($2,51\pm 1,09$) hastalar kullandıkları toplam psikotrop sayısı açısından karşılaştırılmış, bu karşılaştırma sonucunda iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,932$) (Tablo 30).

Tablo 30. Hastalık tanısı, monoterapi/polifarmasi ayrımı ve MetS varlığına göre toplam psikotrop sayısının karşılaştırılması

	Toplam psikotrop sayısı	p
	Ortalama±Standart sapma	
		0,000
Monoterapi (n=197)	2,19±1,08	
Polifarmasi (n=93)	3,22±0,87	
Hastalık tanısı		0,000
Şizofreni	2,30±1,07	
Şizoaffektif bozukluk	3,13±1,16	
Bipolar bozukluk	2,84±1,09	
Tanı grupları		0,004
Şizofreni spektrum	2,39±1,11	
Bipolar bozukluk	2,84±1,09	
MetS var/yok		0,932
MetS var	2,53±1,20	
MetS yok	2,51±1,09	

4.7. Metabolik Sendrom Tanısı Alan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

MetS tanılı grubun cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların %53,8'i (n=50) erkek, %46,2'si (n=43) kadındır. Hastaların %36,6'sı (n=34) Trabzon il merkezinde, %63,4'ü (n=59) Trabzon il merkezi dışında yaşamaktadır. Hastaların %90,3'ünde (n=90) emekli sandığı, SSK ya da bağkur sağlık güvencesi varken, %9,7'sinde 2022 ya da yeşil kart saptanmıştır.

MetS tanılı hastalarda saptanan tanılarına bakıldığında %60,2'sinde (n=56) şizofreni, %31,2'sinde (n=29) bipolar bozukluk, %8,6'sında (n=8) şizoaffektif

bozukluk olduğu belirlenmiştir. Hastaların %25,8'inin ailelerinde psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk olduğu saptanmıştır.

MetS tanısı alan bu hastaların %66,7'sine (n=62) antipsikotik monoterapi, %25,8'ine (n=24) aynı sınıf ilaçlarla, %7,5'ine (n=7) farklı sınıf ilaçlarla olmak üzere antipsikotik polifarmasi uygulandığı belirlenmiştir. Monoterapi alanların %96,8'i (n=60) atipik antipsikotik kullanırken, %3,2'si (n=2) tipik antipsikotik kullanmaktadır. Hastaların %4,3 ünde (n=4) ek antipsikotik kullanımı, %25,8'inde (n=24) depo antipsikotik kullanımı vardır.

MetS tanılı gruptaki hastaların %86'sında (n=80) herhangi bir eş tanı saptanmazken, %4,3'ünde (n=4) depresyon, %5,4'ünde (n=5) OKB, %2,2'sinde (n=2) diğer anksiyete bozuklukları saptanmıştır. Hastaların %60,2'sinin (n=56) tedavi altında alevlendiği, %34,4'ünde (n=32) alevlenmenin yatış ile sonuçlandığı belirlenmiştir. MetS tanılı grubun %23,7'sinde (n=22) antidepresan, %1,1'inde benzodiazepin, %31,2'sinde (n=29) biperiden ve %5,4'ünde (n=5) propranolol kullanımı olduğu saptanmıştır.

MetS saptanan hastaların %88,2'sinde incelenen tarihte en az bir yan etki varlığı belirlenmiştir. Bu hastaların %52,2'sinin (n=48) geçmişte yan etki nedeniyle tedavi bırakma öyküsü mevcuttur. %90,3'ünde (n=84) incelenen tarihte herhangi bir tedavi değişikliği yapılmamıştır. Son 6 ay içindeki poliklinik takiplerine bakıldığında %84,9'unun (n=79) düzenli, %10,8'inde (n=10) düzensiz poliklinik takibi varken, %4,3'ünün (n=4) son 6 ay içinde poliklinik takibi olmadığı belirlenmiştir. MetS tanısı alan grup, yukarıda belirtilen özelliklerin hiçbiri açısından MetS tanısı olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır.

ATP III kriterlerine göre MetS saptanan 93 hastanın %1,1'i (n=1) haloperidol, %1,1'i (n=1) ziklopiptoksol depo, %1,1'i (n=1) ziprasidon, %1,1'i (n=1) paliperidon, %1,1'i (n=1) paliperidon palmitat depo, %2,1'i (n=2) klozapin, %5,4'ü (n=5) risperidon depo, %6,4'ü (n=6) aripiprazol, %8,6'sı (n=8) risperidon, %16,1'i (n=15) ketiapin, %22,6'sı (n=21) olanzapin kullanırken %33,3'ü (n=31) kombine antipsikotik kullanmaktadır (Tablo 31).

Tablo 31. MetS tanılı hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlar

	Oran	Sayı
Kombine antipsikotik	% 33,3	31
Olanzapin	% 22,6	21
Ketiapin	% 16,1	15
Risperidon	% 8,6	8
Aripiprazol	% 6,4	6
Risperidon depo	% 5,4	5
Klozapin	% 2,1	2
Haloperidol	% 1,1	1
Zuklopentiksol depo	% 1,1	1
Ziprasidon	% 1,1	1
Paliperidon	% 1,1	1
Paliperidon palmitat depo	% 1,1	1
	Toplam	
	% 100	93

MetS tanılı hastaların polifarmaside kullandıkları antipsikotiklere bakıldığında; hastaların %8,7'sinde (n=5) haloperidol, %5,3'ünde (n=3) zuklopentiksol depo, %1,8'sinde (n=1) flufenazin depo, %1,8'sinde (n=1) olanzapin, %3,5'inde (n=2) paliperidon, %3,5'inde (n=2) aripiprazol, %14'ünde (n=8) risperidon, %14'ünde (n=8) ketiapin, %22,8'inde (n=13) risperidon depo, %24,6'sında (n=14) klozapin kullanılmıştır.

MetS tanısı alan grubun yaş dağılımına bakıldığında, hastaların %11,8'i 18-29 yaş, %17,2'si 30-39 yaş, %41,9'u 40-49 yaş, %29'u 50 yaş ve üzeri yaş aralığındadır. MetS tanılı grupta sigara kullanım oranı %50,5 (n=47), obezite oranı %76,3 (n=71) olarak saptanmıştır (Tablo 32). MetS tanısı alan grubun pozitif MetS ölçüt sayısı ortalaması $3,41 \pm 0,61$ olarak bulunmuştur. Bu grupta en sık trigliserit yüksekliği ölçütü pozitif iken, en az sıklıkta kan basıncı ölçütü pozitif bulunmuştur.

MetS grubundaki pozitif ölçütler azalan sıklık sırasına göre; trigliserit düzeyi yüksekliği, bel çevresi yüksekliği, HDL düzeyi düşüklüğü, AKŞ yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği şeklindedir (Tablo 32).

Tablo 32. ATP III'e göre MetS tanısı alan hastalarda yaş gruplarının dağılımı, sigara kullanımını, obezite ve MetS ölçütlerinin sıklığı

	MetS tanılı hastalar (n=93)
Yaş grubu	
18-29 yaş	% 11,8
30-39 yaş	% 17,2
40-49 yaş	% 41,9
50 yaş ve üzeri	% 29
Sigara kullanımı	% 50,5
Obezite varlığı	% 76,3
Pozitif ölçüt sıklığı	
Trigliserid	% 93,5
HDL	% 84,9
Bel çevresi	% 92,5
AKŞ	% 41,9
Kan basıncı	% 29
Pozitif ölçüt sayısı ortalaması	3,41±0,61

4.8. Metabolik Sendrom Sıklığının Sosyodemografik Özellikler, Klinik Bulgular ve Kullanılan Antipsikotik Tedaviyle İlişkisi

ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 32 ve 33). İl merkezinde yaşayanlarla ilçe, kasaba ya da köy gibi kırsal kesimde yaşayanlar arasında MetS sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,998$). Hastalar medeni durumlarına göre MetS sıklığı açısından karşılaştırıldığında; MetS sıklığı evli olanlarda %41,1, bekar olanlarda %27,5 oranında saptanmış olup aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). MetS sıklığı açısından sosyal güvence ve sosyoekonomik düzey anlamlı bir fark ortaya koymamıştır (sırasıyla $p=0,267$, $p=0,915$) (Tablo 33).

Tablo 33. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar		MetS tanısı almayanlar		p
	n=93		n=197		
	Ort±SD		Ort±SD		
Yaş	42,97±9,57		38,31±11,49		0,000
Eğitim yılı	8,43±4,35		9,11±3,83		0,194
Sigara (paket/yıl)	9,92±13,29		10,38±16,11		0,738
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Medeni Durum					0,017
Evli	46	41,1	66	58,9	
Bekar	49	27,5	129	72,5	
Yaşadığı yer					0,998
İl merkezi	42	32,1	89	67,9	
İlçe/kasaba/köy	51	32,1	108	67,9	
İş durumu					0,323
İşsiz/öğrenci	68	31,2	150	68,8	
Çalışan	27	37,5	45	62,5	
Ekonomik düzey					0,915
Düşük	36	32,7	74	67,3	
Orta	53	32,3	111	67,7	
Yüksek	6	37,5	10	62,5	
Sosyal güvence					0,267
Emekli Sandığı/SSK/Bağkur	84	33,5	167	66,5	
Yeşil kart/2022/yok	9	23,1	30	76,9	

MetS tanısı alan grubun yaş ortalaması ve hastalık başlangıç yaşı ortalaması MetS tanısı almayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Eğitim yılı, sigara kullanımı (paket/yıl), hastalık süresi, alevlenme sayısı, son alevlenme zamanı, hastaneye yatış sayısı, son yatış zamanı, son yatış süresi, mevcut antipsikotik kullanım süresi, toplam antipsikotik kullanım süresi,

aynı antipsikotik tedavi rejiminde kalınan süre ve poliklinik takibinde kalınan süre açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,194$, $p=0,738$, $p=0,635$, $p=0,902$, $p=0,337$, $p=0,416$, $p=0,340$, $p=0,360$, $p=0,298$, $p=0,840$, $p=0,270$, $p=0,165$) (Tablo 33 ve Tablo 34).

Hastaların incelenen tarihteki klinik durumlarına bakıldığında, MetS tanısı alanların %90,3'ünde ($n=84$) stabil tablo varken, MetS tanısı almayan hastaların %78,7'inde stabil tablo mevcuttu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

MetS tanısı alan ve almayan grup soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında; ailesinde psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında MetS sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,556$).

Hastalar sigara kullanım özellikleri açısından karşılaştırıldığında; erkek hastalarda sigara kullanımı hem paket/yıl ortalaması hem de sıklık açısından kadın hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Tanı grupları sigara kullanımı açısından karşılaştırılmış ve şizofreni, şizoaffektif ya da bipolar bozukluk tanılı hastalar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,902$). Sigara kullanım sıklığı MetS tanısı alan hastalarda %50,5, MetS tanısı almayan hastalarda ise %48,2 bulunmuştur. MetS tanısı alan hastalarda sigara kullanımı daha yaygın olmakla birlikte, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,713$).

Tablo 34. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar	MetS tanısı almayanlar	P
	n=93	n=197	
Hastalık başlangıç yaşı	27,93±8,56	23,34±8,04	0,000
Hastalık süresi (yıl)	15,04±8,08	14,92±9,10	0,635
Alevlenme sayısı	6,65±4,83	6,55±4,72	0,902
Son alevlenme zamanı (ay)	30,56±32,77	29,30±42,96	0,337
Hastaneye yatış sayısı	3,75±3,35	3,47±3,38	0,416
Son yatışın zamanı (ay)	55,26±72,89	43,26±56,34	0,340
Son yatış süresi (gün)	36,84±29,29	38,32±24,71	0,360
Mevcut AP kullanım süresi	21,65±23,32	20,13±22,30	0,298
Toplam AP kullanım (yıl)	11,73±6,93	12,54±8,64	0,840
Aynı AP kalınan süre (ay)	39,07±37,66	32,66±28,73	0,270
Poliklinik takip süresi (ay)	76,37±71,21	67,04±72,60	0,165

*AP: Antipsikotik

ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların antropometrik ve metabolik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 35). İki grup kilo, bel çevresi, BKİ, HDL, trigliserid, açlık kan şekeri düzeyi açısından karşılaştırıldığında, tüm bu değişkenler MetS tanısı alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 35. ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların antropometrik ve metabolik özelliklerinin karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar	MetS tanısı almayanlar	p
	n=93	n=197	
Kilo	93,88±13,97	81,51±15,08	0,000
Bel çevresi	109,62±9,98	95,75±14,82	0,000
BKI	33,92±5,40	29,10±5,25	0,000
HDL	39,07±7,34	47,12±9,86	0,000
Trigliserit	255,38±105,98	151,97±90,61	0,000
Açlık kan şekeri	119,62±61,20	91,56±25,68	0,000
Sistolik KB	122,58±10,82	116,11±8,55	0,000
Diastolik KB	80,05±7,09	75,68±6,90	0,000
Pozitif MetS kriteri sayısı	3,41±0,61	1,21±0,81	0,000

*KB: Kan basıncı

Cinsiyete göre antropometrik ve metabolik ölçümler karşılaştırıldığında, erkek hastaların kilo ve trigliserit düzeyi kadın hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,031$). Kadın hastaların ise BKİ ve HDL düzeyi erkek hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İki grup arasında bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve açlık kan şekeri düzeyi açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,175$, $p=0,894$, $p=0,507$, $p=0,467$) (Tablo 36).

Tablo 36. Cinsiyete göre antropometrik ölçümler ve metabolik özelliklerin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	p
	n=167	n=123	
Kilo	88,46±14,99	81,42±16,03	0,000
BKI	29,50±4,80	32,20±6,54	0,000
Bel çevresi	101,22±14,21	98,81±15,80	0,175
Trigliserit	196,50±111,48	169,70±99,36	0,031
HDL	41,64±8,11	48,47±10,66	0,000
Sistolik KB	118,14±9,41	118,25±10,34	0,894
Diastolik KB	76,82±7,05	77,43±7,50	0,507
Açlık kan şekeri	104,83±53,02	94,76±20,20	0,467

*KB: Kan basıncı

ATP III kriterlerine göre MetS sıklığı tüm hastalarda %32,1 (n=93), erkek hastalarda %29,9 (n=50), kadın hastalarda ise %35 (n=43) bulunmuştur. MetS sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,365).

MetS kriterlerinin karşılanma oranlarına bakıldığında trigliserit yüksekliği ölçütünün karşılanma oranı tüm hastalarda %54,8 (n=159), erkek hastalarda %60,5 (n=101), kadın hastalarda %47,2 (n=58) olup cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,05). HDL düşüklüğü ölçütünün karşılanma oranı tüm hastalarda %46,9 (n=136), erkek hastalarda %40,7 (n=68), kadın hastalarda %55,3 (n=68) olup cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Artmış bel çevresi ölçütünün karşılanma oranı tüm hastalarda %58,3 (n=169), erkek hastalarda %45,5 (n=76), kadın hastalarda %75,6 (n=93) olup cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Açlık kan şekeri yüksekliği ölçütünün karşılanma oranı tüm hastalarda %16,9 (n=49), erkek hastalarda %18,6 (n=31), kadın hastalarda %14,6 (n=18); kan basıncı yüksekliği ölçütünün karşılanma oranı tüm hastalarda %15,5 (n=45), erkek hastalarda %13,8 (n=23), kadın hastalarda %17,9 (n=22) saptanmış olup her iki ölçüt için de cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0,469, p=0,428) (Tablo 37).

Pozitif ölçüt sayısı oranlarına bakıldığında, erkek hastaların %21,6'sı, kadın hastaların %9,8'i olmak üzere tüm hastaların %16,6'sı hiçbir MetS ölçütünü karşılamamıştır. Erkek hastaların %19,8'i, kadın hastaların %20,3'ü olmak üzere tüm hastaların %20'si bir MetS ölçütünü, erkek hastaların %28,7'si, kadın hastaların %35'i olmak üzere tüm hastaların %31,4'ü iki MetS ölçütünü, erkek hastaların %19,2'si, kadın hastaların %22,8'i olmak üzere tüm hastaların %20,7'si üç MetS ölçütünü, erkek hastaların %9,6'sı, kadın hastaların %8,9'u olmak üzere tüm hastaların %9,3'ü dört MetS ölçütünü, erkek hastaların %1,2'si, kadın hastaların %3,3'ü olmak üzere tüm hastaların %2,1'i ise beş MetS ölçütünü karşılamaktadır. Pozitif ölçüt sayısı ortalaması tüm hasta grubunda $1,92 \pm 1,27$, erkeklerde $1,79 \pm 1,30$, kadınlarda $2,10 \pm 1,21$ olup, kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 37).

Tablo 37. ATP III'e göre MetS ve MetS ölçütlerinin sıklığı

	ATP III			p
	Tüm hastalar (n=290)	Erkek (n=167)	Kadın (n=123)	
MetS sıklığı (%)	32,1	29,9	35	0,365
Pozitif ölçüt sıklığı (%)				
Trigliserid	54,8	60,5	47,2	0,024
HDL	46,9	40,7	55,3	0,014
Bel çevresi	58,3	45,5	75,6	0,000
AKŞ	16,9	18,6	14,6	0,469
Kan basıncı	15,5	13,8	17,9	0,428
Pozitif ölçüt sayısı oranı (%)				
0	16,6	21,6	9,8	
1	20,0	19,8	20,3	
2	31,4	28,7	35,0	
3	20,7	19,2	22,8	
4	9,3	9,6	8,9	
5	2,1	1,2	3,3	
Pozitif ölçüt sayısı ortalaması	1,92±1,27	1,79±1,30	2,10±1,21	0,46

Şizofreni, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar MetS sıklığı açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,767). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar şizofreni spektrum bozukluğu grubu altında birleştirilip gruplar MetS sıklığı açısından tekrar karşılaştırıldığında, gruplar arasında yine anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,630) (Tablo 38).

Tablo 38. Hastalık tanısına göre MetS sıklığının karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar		MetS tanısı almayanlar		p
	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	Sayı	
Hastalık tanısı					0,767
Şizofreni	30,6	56	69,4	127	
Şizoaffektif bozukluk	36,4	8	63,6	14	
Bipolar bozukluk	34,1	29	65,9	56	
Tanı grupları					0,630
Şizofreni spektrum	31,2	64	68,8	141	
Bipolar bozukluk	34,1	29	65,9	56	

Hastaların yaşları 18-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, 50 yaş ve üstü olarak gruplandırılmış ve gruplar MetS sıklığı açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 39). Bu karşılaştırma sonucunda yaş grubu arttıkça MetS sıklığının arttığı ve MetS tanısı alan hastaların en büyük yüzdesinin 50 yaş ve üstü grupta olduğu saptanmıştır. Yaş grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05). Tüm hasta grubunun ortalama yaşı 39,81±11,11 olması nedeniyle, hastalar yaş grubuna göre 0-40 yaş ve 40 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra MetS sıklığı açısından tekrar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda 40 yaş ve üstü grupta MetS sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 39. Yaş gruplarına göre MetS sıklığı

	MetS tanısı alanlar	MetS tanısı almayanlar	p
	n=93	n=197	
Yaş grubu (4lü)			0,002
18-29 yaş	%17,5 (n=11)	%82,5 (n=52)	
30-39 yaş	%23,9 (n=16)	%76,1 (n=51)	
40-49 yaş	%38,6 (n=39)	%61,4 (n=62)	
50 yaş ve üstü	%45,8 (n=27)	%54,2 (n=32)	
Yaş grubu (2li)			0,000
0-40 yaş	%20,1 (n=29)	%79,9 (n=115)	
40 yaş ve üstü	%43,8 (n=64)	%56,2 (n=82)	

ATP-III'e göre MetS tanısı alan ve almayan hastaların beden kitle indeksleri karşılaştırılmıştır (Tablo 40). MetS tanısı alan grupta beden kitle indeksine göre obezite sıklığı MetS tanısı almayan gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 40. DSÖ sınıflamasına göre MetS tanısı alanlarla MetS tanısı almayanların beden kitle indekslerinin karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar		MetS tanısı almayanlar		P
	Oran	Sayı	Oran	Sayı	
BKİ sınıflamasına göre					0,000
Normal (BKİ 18,5-24,9)	%4,3	2	%95,7	44	
Pre-obez (BKİ 25,0-29,9)	%19,6	20	%80,4	82	
Sınıf 1 obez (BKİ 30,0-34,9)	%45,6	36	%54,4	43	
Sınıf 2 obez (BKİ 35,0-39,9)	%54,2	26	%45,8	22	
Sınıf 3 obez (BKİ ≥ 40)	%60	9	%40	6	
Obezite varlığına göre					0,000
Obez olanlar (BKİ ≥ 30)	%50	71	%50	71	
Obez olmayanlar (BKİ<30)	%14,9	22	%85,1	126	

Kullanılan antipsikotik tedavinin cinsine ve formuna göre hastalarda MetS sıklığı karşılaştırılmıştır (Tablo 41). Monoterapi ve polifarmasi grupları arasında MetS sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,751). Polifarmasi ya da monoterapide kullanılan antipsikotik cinsi, depo antipsikotik kullanımı, depo antipsikotik cinsi, kullanılan antipsikotik formu ve ek antipsikotik kullanımına göre MetS sıklığı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (sırasıyla p=0,928, p=0,508, p=0,905, p=0,922, p=989, p=0,749).

Tablo 41. Kullanılan antipsikotik tedavinin cinsine ve formuna göre hastalarda MetS sıklığının karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar		MetS tanısı almayanlar		p
	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	Sayı	
Monoterapi (n=197)	31,5	62	68,5	135	0,751
Polifarmasi (n=93)	33,3	31	66,7	62	
Aynı sınıf polifarmasi	32,4	24	67,6	50	0,928
Farklı sınıf polifarmasi	36,8	7	63,2	12	
Monoterapi cinsi					0,508
Atipik	32,3	60	67,7	126	0,905
Tipik	18,2	2	81,8	9	
Depo AP* kullanımı					0,922
Kullanıyor	33,3	24	66,7	48	0,922
Kullanmıyor	31,7	69	68,3	149	
Depo AP* cinsi					0,989
Atipik depo AP	34,5	19	65,5	36	0,989
Tipik depo AP	29,4	5	70,6	12	
AP* formu					
Oral	31,9	84	68,1	179	0,749
Depo	33,3	6	66,7	12	
Oral+Depo	33,3	3	66,7	6	
Ek AP*					0,749
Kullanıyor	36,4	4	63,6	7	0,749
Kullanmıyor	31,9	89	68,1	190	

*AP: Antipsikotik

Kullanılan antipsikotik dışı psikotroplara göre MetS sıklığı karşılaştırılmıştır (Tablo 42). Duygudurum düzenleyici, benzodiazepin, antidepresan ve biperiden kullanımına göre MetS sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,459$, $p>0,10$, $p=0,722$, $p=0,696$).

Tablo 42. Kullanılan antipsikotik dışı psikotroplara göre MetS sıklığının karşılaştırılması

	MetS tanısı alanlar		MetS tanısı almayanlar		p
	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	Sayı	
DD*					0,459
Kullanmıyor	30,3	50	69,7	115	
En az 1 DD	34,4	43	65,6	82	
Benzodiazepin					>0,10
Kullanıyor	25	1	75	3	
Kullanmıyor	32,2	92	67,8	194	
Antidepresan					0,722
Kullanıyor	29,7	22	70,3	52	
Kullanmıyor	32,9	71	67,1	145	
Biperiden					0,696
Kullanıyor	33,7	29	66,3	57	
Kullanmıyor	31,4	64	68,6	140	

DD: Duygudurum düzenleyici

İncelenen tarihte MetS tanısı saptanan grubun %11,8'i (n=11) antihipertansif, %23,7'si (n=22) antidiyabetik, %6,5'i (n=6) lipit düşürücü ilaç kullanmaktadır. MetS tanılı gruptaki hastalarda antihipertansif ve antidiyabetik ilaç kullanımı MetS tanısı olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek iken, lipit düşürücü ilaç kullanımı iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır (sırasıyla $p=0,07$, $p=0,000$, $p=0,05$).

4.9. Metabolik Sendrom Öngörücüleri

Çalışmamızda MetS varlığını öngörebilecek bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla önceki analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonucunda tek değişkenli analizlerde MetS üzerine etkisi anlamlı bulunan yaş faktörü, regresyon analizinde MetS tanısını öngörebilecek bir değişken olarak belirlenmedi. BKİ ise yapılan analiz sonucunda MetS açısından öngörücü bir risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 43). Buna göre BKİ'nin 1 birim artışı 1,129 kat MetS riski oluşturmaktadır.

Tablo 43. MetS açısından öngörücü olabileceği düşünülen faktörlerin lojistik regresyon analizinde değerlendirilmesi

Risk faktörü	RR (%95 GA)*	p değeri
Yaş	1,02 (0,99-1,06)	0,19
BKİ	1,13 (1,02-1,25)	0,01

*RR: odds oranı ile gösterilen tahmin rölatif risk ve %95 güven aralığı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı şizofreni-bipolar polikliniğinde Ocak 2007-Aralık 2014 tarihleri arasında şizofreni, şizoaffektif bozukluk ya da bipolar tanısıyla takip edilmiş, antipsikotik monoterapi ya da polifarmasi uygulanan hastalarda MetS sıklığı araştırılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan ağır ruhsal bozukluğu olan hastalar, ülkemizde yapılan diğer bazı çalışmalar gibi orta yaş grubundadır ($39,8 \pm 11,2$). Toplumda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit, bipolar bozukluk ise kadınlarda daha sık görülür (225-228). Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı %57,6, kadın hasta oranı %42,4 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunun şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalardan oluşması nedeniyle bu cinsiyet dağılımı psikiyatri yazınıyla uyumludur.

Hastalar medeni durumları açısından ele alındığında, bekâr hastaların çoğunlukta olması ve işsizlik oranının yüksek olması ağır ruhsal bozuklukların toplumsal ve mesleki işlevsellikte yaptığı kayıplarla ilişkilendirilebilir. Ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların bekâr olma oranının yüksekliğini ve düşük çalışma oranını gösteren bulgular psikiyatri yazınında yinelenmiştir (226, 227, 229-236).

5.1. Klinik Özellikler

Ağır ruhsal bozukluğu olan 290 hastanın tanılarına bakıldığında; %63,1'i (n=183) şizofreni, %29,3'ü (n=85) bipolar bozukluk, %7,6'sı (n=22) şizoaffektif bozukluk olarak değerlendirilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması $24,8 \pm 8,5$ bulunmuş olup, grubun daha çok erkek hastalardan oluşması ile ilişkilendirilebilir. $15,0 \pm 8,8$ yıl olarak saptanan hastalık süresi hastaların yaş ortalaması göz önüne alınarak açıklanabilir. Hastaların %21'inin en az bir kez özkıyım girişiminde bulunmuş olması psikiyatri yazınıyla uyumlu bir bulgu olup, ağır ruhsal bozukluklarda özkıyım riskinin altını çizmektedir (237-240). Hastaların hayat boyu geçirdiği alevlenme sayısı ortalaması 6,6, hastaneye yatış sayısı ortalaması 3,6 olup ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarla yapılan diğer çalışmalara benzer oranlardadır (241-245).

Hastaların soygeçmiş özelliklerine bakıldığında %60,3'ünün ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yokken, hastaların %28,6'sının ailesinde psikoz ya da bipolar bozukluk öyküsü olduğu görülmektedir. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi ağır ruhsal hastalıkların genetik temeli iyi bilinmektedir. Bu bozukluklara yol açan tek bir gen olmadığı ve bu hastalıkların karmaşık genetiğe sahip olduğu da psikiyatri yazınında yinelenen bir bilgidir. Genetik epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen veriler, duygudurum bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında eş hastalanma oranının %5-10 olduğunu göstermektedir (246-248). Şizofreni ve duygudurum bozukluklarının genetik ilişki gösterdiği ve şizoaffektif bozukluğu olan kişilerin akrabalarında artmış şizofreni ve duygudurum bozukluğu prevalansı olduğu da bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının akrabalarında artmış şizoaffektif bozukluk ve şizofreni sıklığı bildirilmiş olup, birinci derece akrabalarında risk, bipolar bozukluğa benzer şekilde %5-10 oranında bildirilmiştir (249). Bizim çalışmamızda bulduğumuz %28,6 oranı, bu hasta grubunun birinci ve ikinci derece akrabalarındaki bipolar bozukluk ya da psikoz öyküsünü içermekte olup, şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluğun akrabalarındaki yüksek eş hastalanma oranını göstermesi açısından psikiyatri yazınıyla uyumludur.

Çalışmamızda 2007-2014 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı şizofreni-bipolar polikliniğinde takip edilen ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda polifarmasi uygulanma sıklığı %32,1 olarak bulunmuştur. Çoğunluğu şizofreni hastalarını içeren ve ağır ruhsal bozukluklarda antipsikotik reçeteleme paternlerini inceleyen önceki çalışmalarda, antipsikotik polifarmasi oranları geniş bir aralıkta bildirilmiştir (9, 66, 75, 250-267). Araştırmanın yapıldığı ülke, tedavi ortamı, araştırmanın yapıldığı hasta popülasyonu ve polifarmasinin tanımlanmasındaki farklılıklara göre oranlar değişiklik göstermektedir. Avrupa ve ABD'de %18-50 arasında değişirken, Doğu Asya ülkelerinde ise hem ayaktan hem yatan hastalarda %78,6 gibi çok daha yüksek oranlardadır (268, 269). Şu an için bilinen ise, tedavi kılavuzlarında önerilmemesine rağmen, psikiyatride antipsikotik polifarmasi uygulamasının giderek artmakta olduğudur (270-272). Çalışmamızda saptadığımız %32,1 antipsikotik polifarmasi oranı, daha önce Türkiye'de ayaktan hastalarda yapılan araştırmaların birçoğunda bulunan oranlardan düşük bir orandır (251, 273).

Çalışmanın yapıldığı hasta grubunun büyük oranda özelleşmiş bir polikliniğe bağlanmış, klinisyenle iyi bir tedavi ilişkisi kurmuş hastalardan oluşmasının buna neden olmuş olması muhtemeldir. Ancak yine de bulgularımızın psikiyatrinin genelinde klinisyenlerde gözlenen artmış polifarmasi eğilimini yansıttığı söylenebilir.

Çalışmamızda, toplam psikotrop sayısı en fazla olan hasta grubu şizoaffektif bozukluk tanılı hastalardı. Bu hastaları bipolar bozukluk tanılı hastalar takip ediyordu. Bununla birlikte, bipolar bozukluk tanılı hastalarda kullanılan toplam psikotrop sayısı, şizofreni spektrum bozukluğu grubundan anlamlı olarak yüksekti. Daha önce ayaktan takip edilen psikiyatrik hastalarda antipsikotik polifarmasi sıklığına dair yapılan çalışmalarda, polifarmasi uygulamasının en sık şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda görüldüğü, bipolar bozukluk tanılı hastalarda total psikotrop sayısı fazla olmakla birlikte antipsikotik polifarmasi oranlarının şizofreni ve diğer psikotik bozukluklardan düşük olduğu görülmektedir (274, 275). Bu açıdan, bulgularımız psikiyatri yazınıyla uyumludur.

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçların dağılımına bakıldığında, çoğunlukla atipik antipsikotik ilaçların tercih edildiği gözlenmiş olup bu bulgu psikiyatri yazınınca desteklenmiştir. Bekleneceği gibi en çok yakınılan yan etkiler atipik antipsikotiklerin başlıca yan etkileri olan sedasyon ve kilo alımı olmuştur.

5.2. Metabolik Sendrom

Antipsikotik tedavisi alan şizofreni ve diğer ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda MetS'nin sık görüldüğü bilinmektedir. Biz çalışmamızda, şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluk tanılı hastalardan oluşan bu hasta grubunda MetS sıklığını ATP III'e göre %32,1 olarak tespit ettik.

Correl ve arkadaşları, şizofreni hastalarında MetS prevalansını araştırdıkları bir çalışmada, MetS oranını monoterapi grubunda %34,4, polifarmasi grubunda ise %50 tespit etmiştir. Benzer şekilde, Tayvan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada polifarmasinin yüksek MetS oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (276). Bizim çalışmamızda ise Cerit ve ark. (2008), Güleç, Öyekçin (2009), Songur ve ark. (2012)

ve Sarısoy ve ark.'nın (2013) önceki çalışmalarıyla uyumlu olarak, MetS sıklığı açısından monoterapi ve polifarmasi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Atipik antipsikotiklerin kilo artışı ve ilişkili metabolik bozulmaları tetikleyebildiği, hiperglisemi ve hiperlipidemi ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Bunun yanında, bizim çalışmamızda kullanılan antipsikotik cinsi (tipik-atipik) ve MetS tanısı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu da, Kato ve ark. (2004), Heiskanen ve ark. (2003) , Sarısoy ve ark., (2013) ve Cerit ve ark. 'nın (2008) daha önce bildirdiği sonuçlarla benzerdir.

Sonuçta bu çalışmada antipsikotik tedavinin (monoterapi/polifarmasi, aynı sınıf polifarmasi/farklı sınıf polifarmasi, tipik/atipik, klozapin, olanzapin gibi yüksek riskli antipsikotik ilaçlar gibi) MetS üzerine anlamlı bir etkisini gösteremedik.

Çalışmamızdaki tüm hastalar en az son 8 haftadır etkin dozlarda antipsikotik tedavisi almaktaydı. Ek olarak, örneklemimizde antipsikotik tedaviye ek olarak duygudurum düzenleyicisi kullanan hastaların oranı da bir hayli yüksekti (%43,1). Bu durumun MetS riskini önemli ölçüde arttırdığı söylenebilir. Bununla birlikte Yumru ve arkadaşlarının (2007) bipolar bozukluk tanılı hastalardan oluşan Türk popülasyonunda MetS prevalansını araştırdıkları bir çalışmada; MetS oranlarının sadece atipik antipsikotik alanlarda, sadece duygudurum düzenleyici alanlar ve hem duygudurum düzenleyici hem atipik antipsikotik tedavisi alanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (277). Ancak tedaviye eklenen her ilacın ilaç-ilaç etkileşimi riskini arttırdığı, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etki gösterdiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda MetS tanısı alan ve almayan hasta grupları arasında toplam psikotrop sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamış olmakla birlikte; antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler gibi obezite başta olmak üzere metabolik bozulmalara yol açma riski yüksek ilaçlar kullanan bu hasta grubunun MetS açısından daha ciddi risk taşıdığı ve izlemde yakın kardiyometabolik takip gerektirdiği bilinmektedir.

Normal toplumda MetS sıklığı ABD'de %25, Avrupa'da %18-20 civarında bildirilmiştir (278). Türkiye'de normal toplumda geniş örneklemlilerle MetS ile

ilişkili durumların sıklığını araştıran ve tüm ülkeyi temsil eden çalışmaların ilki, Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmada Onat ve arkadaşları (2002) 30 yaş ve üstü nüfusta MetS sıklığını ATP III'e göre %37 olarak tespit etmiştir (279). Kozan ve arkadaşları (2006) tarafından yürütülen, 4264 kişinin tarandığı METSAR araştırmasında ise, ülkemizde erişkin nüfusta MetS görülme sıklığı %33,9 bulunmuştur (141). Ülkemizde normal toplumda MetS sıklığını araştıran bir diğer çalışmada, Gemalmaz ve arkadaşları (2008) MetS oranını ATP III ve IDF'ye göre sırasıyla %38.1 ve %41.4 olarak saptamıştır (280). Yetişkinlerden oluşan ve Türkiye'nin bütün coğrafik bölgelerini temsil eden geniş örneklemli bir çalışmada, Sanisoğlu ve arkadaşları (2006) IDF ölçütlerine göre MetS prevalansını tüm ülkede %17,9, Karadeniz bölgesinde ise %14,2 bulmuştur (281). Özşahin ve arkadaşları (2004) Türkiye'deki yetişkin nüfusta MetS sıklığını araştırdıkları ve Adana bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; rastgele seçilmiş 1637 yetişkinde ATP III'e göre MetS sıklığını %33,4 olarak bildirmiştir (282)

Erem ve arkadaşları (2008) tarafından Trabzon'da normal popülasyonda MetS sıklığını araştıran diğer bir çalışmada ise; Trabzon il merkezi ve 9 ilçesinden toplamda 4809 kişi taranmış ve sonuç olarak 20 yaş ve üstü yetişkinlerde ATP III'e göre MetS sıklığı %26,9 bulunmuştur (283). Ayrıca bu çalışmada MetS sıklığının kadınlarda %31,3, erkeklerde %21,7 olduğu ve MetS prevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada tüm örneklemde %57,4 ile HT en sık pozitif MetS kriteri olarak saptanırken, sıklığı azalan sırayla diğer pozitif kriterler; abdominal obezite (%40,9), düşük HDL (%31,8), hipertrigliseridemi (%30,7) ve artmış AKŞ (%9,2) olarak bulunmuştur.

Ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde yapılan MetS prevalans çalışmalarına baktığımızda, şizofreni hastalarında yapılan çalışmaların çoğunlukta olduğu görülmektedir. Şizofrenide MetS yaygınlığı mevcut literatürde geniş bir aralıkta bildirilmiştir (%28.3-%61) (139, 140, 142, 284-287). Şizofreni hastalarında MetS sıklığı üzerine yapılan çalışmalar arasında en kapsamlılarından biri olan CATIE çalışmasında, NCEP ATP III tanımına göre hastaların yaklaşık üçte birinde MetS saptanmıştır (288). John ve ark.'nın 2009'da şizofreni, şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk ve psikotik belirtili major depresyon tanılı 219 hastadan oluşan bir

örnekleme yaptıkları bir araştırmada, IDF tanı ölçütlerine göre MetS tüm hastalarda %54, bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk hasta grubunun her ikisinde de %67, şizofreni hastalarında ise %51 olarak bildirilmiştir (289).

Ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde genel toplumla karşılaştırıldığında MetS oranlarının daha yüksek olduğu, yapılan çalışmalarda yinelenen şekilde gösterilmiştir. Bu hasta grubundaki artmış metabolik bozulmalar, son yıllardaki yayınların odak noktası olmuştur. Mc Evoy ve ark. (2005), şizofreni hastalarında MetS sıklığını ATP III'e göre %40,9 bulmuştur (288). De Hert, Winkel ve ark. (2006), şizofreni hastalarında MetS prevalansını ATP III ve IDF kriterlerine göre sırasıyla %28,4 ve %36 olarak bildirmiştir (142). De Hert, Winkel ve ark.'nın (2008) yaptığı bipolar bozukluk tanılı hastalarda diyabet ve MetS prevalansının araştırıldığı başka bir çalışmada, MetS prevalansı ATP III ve IDF kriterlerine göre sırasıyla %16,7 ve %30 olarak bildirilmiştir (290).

Ülkemizdeki şizofreni ve ağır ruhsal bozukluğu olan diğer hastalarla yapılan MetS prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarından oluşan bir Türk kohortunda MetS prevalansı ATP III'e göre %34,2 (erkeklerde %27,7 kadınlarda %39,3), ATP-III A'ya göre %37, IDF'ye göre ise %41,7 olarak belirtilmiştir (291). Kurt ve arkadaşları, kronik psikiyatrik hasta servisinde uzun süredir yatarak (ortalama 16 yıl) tedavi görmekte olan 296 şizofreni hastasının %18,9'unun IDF'ye göre MetS tanısı aldığını bildirmiştir (292). Bu oran, sınırları daha esnek bir MetS tanımlaması olan IDF'ye göre yapılmış olmasına karşın, bizim çalışmamıza ve diğer birçok çalışmaya göre oldukça düşük bir orandır. Yazarlar, bu hastaların sürekli hastanede kalmakta olan hastalar olması nedeniyle beslenmelerinin düzenli olması, dengeli ve kalorisi hesaplanmış öğünler almaları, ayrıca HT ya da DM için risk altında olan hastaların diyetlerinin daha kontrollü verilmesi ve genel tıbbi durumlarının daha iyi takip ediliyor olmasının bu durumu kısmen de olsa açıklayabileceğini belirtmiştir (292).

Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada, Samsun ilindeki bir bölge ruh sağlığı hastanesindeki kronik yatan hastalarda MetS sıklığı %32 tespit edilmiştir (139). Vural, 92 şizofreni hastasında MetS sıklığını ATP III'e göre %44,6, IDF'ye göre %64,1 bulmuştur (293). Cerit ve arkadaşları 100 şizofreni hastasında MetS sıklığını

ATP III'e göre %21, ATP III A'ya göre %34, IDF'ye göre %41 olarak tespit etmiştir (294). Böke ve arkadaşları 231 şizofreni hastasında IDF'ye göre MetS sıklığını %32 olarak (139), Öyekçin ise ATP III'e göre %35.3 olarak bildirmiştir (295). Kaya ve arkadaşları (2009) tarafından, 87 şizofreni hastası dahil edilerek yapılan başka bir çalışmada ise MetS sıklığı ATP III'e göre %29,9, IDF'ye göre ise 42,5 olarak bildirilmiştir. Yazarlar bu çalışmada şizofreni hastalarında MetS sıklığını ülkemizdeki normal topluma ve şizofreni ile ilgili ülkemizdeki diğer çalışmalara göre nispeten daha düşük saptamalarının nedenini; çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının nispeten düşük olması ve hastaların %27,6'sında MetS ölçütlerinden ikisi pozitifken MetS tanısı almamış olması ile açıklamış, araştırmada kullandıkları ATP III ölçütlerinin ATP III A ve IDF 'ye göre sınırlarının daha dar olmasının MetS sıklığını dikkat çekici ölçüde azalttığını vurgulamıştır (296). Songur ve ark. (2012) tarafından yapılan ve 87 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastada MetS sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, ATP III, ATP III-A ve IDF tanı ölçütlerine göre MetS sıklığı sırasıyla %42.5, %46 ve %47.1 olarak bildirilmiştir. Yazarlar bu oranların Türkiye'de daha önce şizofreni hastalarında MetS sıklığını saptamaya yönelik önceki araştırmalardan görece daha yüksek olmasını, araştırmanın yapıldığı hastanenin hizmet verdiği hasta popülasyonunun özellikleri ve bu özellikler nedeniyle klinisyenlerin tedavi tercihleriyle açıklamaya çalışmıştır (297). Sarısoy ve ark. (2013) tarafından yapılan ve antipsikotik tedavisi altında olan 111 şizofreni hastasında MetS sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, IDF'ye göre MetS sıklığı %27 olarak bildirilmiştir. Yazarlar, ATP III'e göre daha esnek bir MetS tanımlaması kullanılmasına rağmen görece düşük olan bu oranın daha önce IDF ölçütlerine göre şizofreni hastalarında bildirilen %13,4 ile %69,3 aralığında değişen MetS sıklığı ile uyumlu olduğunu vurgulamıştır (298).

Çalışmamızın bulgularını genel topluma genellememiz mümkün değildir. Ancak bulgularımızın daha önce ülkemizde yapılan ve MetS prevalansının ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde genel toplumdaki daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla benzer olması önemlidir (139, 298). Çalışmamızda ATP III'e göre MetS sıklığını, şizofreni hastalarında %30,6, şizoaffektif bozukluk hastalarında %36,4, bipolar bozukluk hastalarında %34,1, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarının birleştirilmesinden oluşan şizofreni spektrum bozukluğu grubunda ise %31,2 olarak

saptadık. Görüldüğü gibi daha önce Türkiye’de ve diğer ülkelerde yapılan ve bu hasta grubunda MetS sıklığını araştıran çalışmalarda geniş bir aralık bildirilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız MetS tanımlaması olan ATP III kullanılarak yapılan çalışmalara baktığımızda, bulduğumuz bu oranların şimdiye kadar psikiyatri yazınında bildirilen aralıkta olmakla birlikte, Türkiye’de ve dünyada bu hasta grubunda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında görece düşük bir oran olduğu söylenebilir. Bu oranı aynı coğrafik bölgede yapılan bir sıklık çalışması olması nedeniyle Erem ve ark.’nın (2008) normal toplumda MetS sıklığını %26,9 oranında saptadığı çalışmayla karşılaştırdığımızda, bizim bulduğumuz %32,1 oranının genel toplumdaki yüksek olmakla birlikte, bu orana yakın bir değer olduğu görülmektedir. Bulgularımız, ağır ruhsal bozukluğu nedeniyle MetS’ye yatkın ve kardiyovasküler riskler açısından kırılgan konumdaki bu hasta grubundaki MetS sıklığının, iyi takip ve uygun risk yönetimiyle daha aşağıya çekilebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %31,4’ü iki MetS ölçütünü karşılayan ancak MetS tanısı almayan hastalardır. Bu eşik altı MetS grubundaki hastaların büyük çoğunluğunu şizofreni hastaları oluştururken, şizofreni hastalarını bipolar ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalar takip etmektedir. Bu bulgular, çalışmamızda şizofreni hastalarında diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunun MetS oranlarını açıklayabilir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunluğunda MetS’nin yaşlı hastalarda daha yaygın olduğu bulunmuş olmakla birlikte, yaş farkı bildirmeyen az sayıda çalışma da mevcuttur. Çalışmamızda MetS prevalansının yaşla birlikte anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan METSAR çalışmasında da, 20 yaş ve üstü yetişkin popülasyonda MetS sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (20-29 yaş grubunda %10,2, 30-39 yaş grubunda %26,8, 40-49 yaş grubunda %44,4, 50-59 yaş grubunda %54,7) (299, 300). Çalışmamızda ise, MetS sıklığı 18-29, 30-39, 40-49 ve 50 yaş ve üstü yaş gruplarında sırasıyla %17,5, %23,9, %38,6, %45,8 oranlarında bulunmuştur. Bulgularımız yaşla birlikte metabolik parametrelerde bozulma olduğu bilgisiyle uyumludur.

Çalışmamızda 18-29 yaş grubundaki MetS oranı, METSAR çalışmasında bildirilenden daha yüksek iken (%17,5’ye %10,2), 40-49 ve 50-59 yaş gruplarındaki

MetS oranlarımız METSAR çalışmasında bildirilenden daha düşüktür (sırasıyla %38,6'ye %44,4, %45,8'e %54,7). Bu bulgumuz, Sarısoy ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmayla da uyumludur (298). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da 20-29 yaş grubundaki MetS oranları METSAR oranlarından daha yüksek bildirilmiştir (%22,4 ve %10,2) (291). Tüm bunların ışığında, MetS'nin ağır ruhsal bozukluğu olan genç popülasyonda genel popülasyondan daha yaygınken, ağır ruhsal bozukluğu olan daha yaşlı popülasyonda aynı yaş grubundaki genel popülasyondan daha az sıklıkta saptanması dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Ayrıca ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde genç yaşta ortaya çıkabilen MetS ve erken yaşta kardiyovasküler olaylara bağlı artmış morbidite ve mortalite nedeniyle, bu hastaların metabolik açıdan sıkı bir şekilde takip edilmesi gerekliliğinin altını bir kez daha çizmektedir. Sonuç olarak, tüm bu bulgular ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde sadece KVH ortaya çıkma riskinin değil, ortaya çıkan bu kardiyovasküler olayların erken yaşta görülme riskinin de artmış olduğu bilgisiyle desteklenmektedir.

Çalışmamızda, MetS tanısı alan grupta BKİ değerlerinin MetS tanısı almayan gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ve yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda BKİ'nin MetS açısından öngörücü bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. John ve ark. (2009) MetS tanısı ile yüksek BKİ arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamıştır (289). Benzer şekilde şizofreni hastalarında BKİ yüksekliği ile MetS arasında ilişki bulan başka çalışmalar da mevcuttur (297, 301, 302). Tirupati ve Chua, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda MetS'yi saptamada basit bir ölçüm aracı tanımlamak için yaptıkları çalışmada, antipsikotik tedavisi almakta olan 202 kronik şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastayı IDF kriterlerini kullanarak MetS açısından değerlendirmiştir. MetS prevalansını %69,3 olarak buldukları bu çalışmada, BKİ'nin hızlı ve kolay bir ölçüm olduğunu ve MetS tanı ölçütleri arasında yer almasa da klinikte MetS tarama testi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (303). Türkiye'de şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda MetS sıklığını araştıran çalışmalarda, Kurt ve ark. ve Songur ve ark., MetS tanısı alan grupta BKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirirken, Yazıcı ve ark.'nın çalışmasında gruplar arasında BKİ açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (291, 296, 297). Literatürde beden kitle indeksini

psikiyatik hastalıklarda görülen MetS'nin yordayıcısı olarak bildiren başka çalışmalar olmakla birlikte, genel olarak BKİ'nin obezitenin yararlı bir belirteci olduğu ancak abdominal obezite (santral obezite ya da merkezi şişmanlık) ile metabolik risk faktörleri arasında daha güçlü korelasyonlar olduğu vurgulanmaktadır (304-308). Kato ve arkadaşları (2004), MetS ve santral obezite arasındaki ilişkinin MetS ve BKİ yüksekliği ile tanımlanan obezite arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğunu vurgulamıştır (309). Yani vücuttaki yağlanmanın miktarından çok dağılımı risk oluşturmaktadır. Bundan yola çıkılarak, tek başına bel çevresi ölçümünün MetS'nin önemli bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (310). Straker ve arkadaşları atipik antipsikotik kullanan hastalarda abdominal obezitenin MetS tanısı koymada %92 oranında duyarlı olduğunu tespit etmiştir (310). ATP III ve diğer MetS tanımlamalarında, abdominal obezitenin ölçümünü yansıtan bel çevresi ölçümü kriter olarak yer almaktadır. Bel çevresi ölçümü visseral yağ dokusu ile koreledir (92, 311-313) ve metabolik risk faktörleri açısından BKİ'den daha iyi bir antropometrik öngörücü olarak kabul edilmektedir (308, 314, 315). En son tanımlanan IDF kriterlerinde MetS tanısı için bel çevresi ile ilgili ölçütün bulunma zorunluluğu da abdominal obezitenin önemini ortaya koymaktadır (296). Bizim çalışmamızda artmış bel çevresi en yaygın pozitif MetS ölçütüdür ve kadın hastaların bu kriteri karşılama oranları daha yüksektir. Bu bulgular MetS'ye ilişkin güncel literatürle uyumludur ve hasta takibinde bel çevresi ölçümünün önemini belirten önceki çalışmalarla desteklenmektedir (25, 290, 291, 296, 310, 316-321). Bunun yanında, çalışmamızda MetS açısından öngörücü bir risk faktörü olarak belirlenen BKİ, klinik pratikte bel çevresi ölçümüyle birlikte hastaların metabolik risk durumunu belirlemede kolay ve hızlı bir ölçüm aracı olarak kullanılabilir.

Çalışmamızdaki diğer pozitif MetS ölçütlerinin yaygınlığına baktığımızda; abdominal obeziteyi (%58,3) sırasıyla hipertrigliseridemi (%54,8), düşük HDL (%46,9), hiperglisemi (%16,9) ve HT (%15,5) izlemektedir. Benzer şekilde MetS tanısı alan grupta da en sık pozitif kriter %93,5 ile hipertigliseridemi iken, bunu %92,5 ile abdominal obezite, %84,9 ile düşük HDL, %41,9 ile hiperglisemi ve son olarak %29 ile HT izlemiştir. Görüldüğü gibi en az sıklıkta pozitif olan kriterler AKŞ ve kan basıncı yüksekliğidir. Ayrıca kadınların bel çevresi yüksekliği ve düşük HDL, erkeklerin ise trigliserit yüksekliği ölçütlerini karşılama oranları anlamlı derecede

yüksektir. Bu oranlar, abdominal obezite, düşük HDL ve trigliserit yüksekliği ölçütlerinin pozitifliğindeki yaygınlık açısından Erem ve arkadaşları tarafından Trabzon'da normal toplumda MetS sıklığına dair yapılan çalışmayla benzer yönler içermektedir. Ancak Erem ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, bizim çalışmamızda en az sıklıkta pozitif olan ölçüt olan hipertansiyonun en sık pozitif ölçüt olarak saptanması dikkat çekicidir. Türkiye'de yapılan ve şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda MetS sıklığını araştıran önceki çalışmalarda, abdominal obezite, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü en yaygın MetS kriterleri iken, HT ve AKŞ yüksekliğinin daha az yaygınlıkta görülmesi daha önce de yinelenen bir bulgudur ve bizim çalışmamız da bu bulgularla uyumludur (294, 296, 298).

Çalışmamızda ATP III'e göre MetS sıklığı, erkek hastalarda %29,9, kadın hastalarda ise %35 bulunmuş olup cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Ülkemizde genel toplumda yapılmış çalışmalarda MetS sıklığı kadınlarda daha yüksek bildirilmiştir. Literatürde ağır ruhsal bozukluklarda görülen MetS üzerine cinsiyetin önemli etkisi olmadığını bildiren çalışmaların (24, 194, 291, 295, 302, 317, 322-324) yanısıra, kadınlarda (11, 139, 142, 294, 317, 319, 320) veya erkeklerde (296, 298) daha yüksek oranda saptandığını bildiren çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamız, MetS sıklığının cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermediği önceki çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda, MetS sıklığı evli hastalarda bekarlardan anlamlı derecede yüksektir. Benzer şekilde Pallawa ve arkadaşları (2012) evli şizofreni hastalarında MetS'nin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (325). Ancak medeni durumun MetS açısından fark yaratmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (298). Pallawa ve arkadaşları çalışmalarında MetS tanılı şizofreni hastalarının eğitim seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (325). Bizim çalışmamızda MetS tanısı alan ve almayan gruplar arasında eğitim yılı açısından fark yoktu. Bu bulgumuz, eğitim düzeyi açısından fark saptamayan Park ve ark., Öyekçin ve arkadaşları, Grover ve arkadaşları ve Sarısoy ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur (92, 295, 298, 317). Ayrıca çalışmamızda ekonomik düzey, yerleşim yeri ve sosyal güvence açısından MetS tanısı alan ve almayan grup arasında fark saptanmamıştır. Psikiyatri

yazınında MetS tanısı alan hastaların sosyodemografik özellikleri açısından çelişkili bulgular olup, bu hasta popülasyonunun sosyodemografik özelliklerini saptamak için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KVH gelişiminde sigaranın rolü kesin olarak bilinmektedir (326-332). Literatürde sigara içicisi olmanın MetS gelişimiyle yakından ilişkili olduğu da bildirilmiştir (333-335). Bununla birlikte sigaranın MetS gelişimindeki etiyolojik rolü henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Çalışmamızda erkeklerde %64,7, kadınlarda %27,6 olmak üzere, tüm hasta grubunda sigara kullanımı % 49 oranında saptanmış olup, bu oran ağır ruhsal bozukluklarda sigara kullanım sıklığı açısından psikiyatri yazınından düşük bir orandır (336-339). Ruhsal hastalığı olan bireylerde genel topluma göre daha yüksek oranda sigara içiciliği olduğu belirtilmişse de (340-342), Türkiye’de şizofreni hastalarında genel toplumdan daha az oranda sigara içiciliğinin olduğunun saptandığı çalışmalar da vardır (276). Çalışmamızda, MetS tanısı alan ve almayan grup arasında sigara içiciliği açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgu da Kato ve ark. (2004) ve Hagg ve ark.’nın (2005) önceki sonuçlarıyla benzerdir (302, 309). Ayrıca Türkiye’de yapılan ve şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında MetS sıklığını araştıran Cerit ve ark. (2008), Öyekçin ve ark. (2009), Kaya ve ark. (2009), Cerit ve ark. (2010), Yazıcı ve ark. (2011), Songur ve ark. (2012) ve Sarısoy ve ark. (2013)’nin çalışmalarında da bizim bulgularımıza benzer şekilde sigara kullanımı ile MetS arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (147, 291, 294, 295, 297, 298, 343).

Literatürde, ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerdeki MetS tanısıyla, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü arasında ilişki saptanmayan çalışmalar çoğunluktadır (291, 298). Bizim çalışmamız da bu bulguyla uyumludur. MetS açısından bir diğer önemli risk faktörü de ailede obezite ve DM öyküsüdür. Ayrıca aile öyküsünde HT, hiperlipidemi gibi KVH risk faktörleri veya SVH öyküsü olan hastalar da KVH açısından daha riskli kabul edilmektedir. Literatürde MetS tanısı olan ve olmayan ağır ruhsal bozukluğu olan hastaların ailelerinde DM, KVH ve SVH açısından fark olmadığını savunan yayınlar çoğunluktadır (147, 291, 294, 295, 298, 309, 319, 324). Bizim çalışmamızın retrospektif doğası hastaların aile öyküsündeki tıbbi hastalıkların değerlendirilmesine izin vermemiştir. Bu durum, çalışmamızın kısıtlılıklarından biri

olarak kabul edilebilir.

Birçok çalışmada, hastalık başlangıç yaşı ile MetS arasında herhangi bir ilişki bulunmazken (298, 324, 343), Yazıcı ve arkadaşları, MetS tanılı şizofreni hastalarında daha geç hastalık başlangıç yaşı olduğunu bildirmiştir (291). Bizim bulgularımız Yazıcı ve arkadaşlarının bu bulgusuyla uyumludur. Birçok çalışmada MetS olan ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda daha uzun hastalık süresi saptanırken (25, 147, 319, 325, 344), fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur (291, 295, 298, 343). Sugawara ve arkadaşları MetS olan şizofreni hastalarının daha fazla hastane yatışı olduğunu bildirmiştir (345). Ancak literatürde hastane yatışı açısından fark saptamayan birçok çalışma da mevcuttur (295, 298, 324). Biz çalışmamızda hastalık süresi, alevlenme sayısı, hastaneye yatış sayısı ile MetS arasında bir ilişki tespit etmedik. Psikiyatri yazınında şu ana kadar bu konuyla ilgili farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da, bulgularımız literatürün geneliyle uyumlu görünmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda MetS sıklığı, antipsikotik monoterapi ya da polifarmasi uygulamasının MetS üzerine etkisi ve ağır ruhsal bozukluğu olan hasta popülasyonunda MetS açısından olası risk faktörleri araştırılmıştır.

Sonuç olarak, bulgularımız ağır ruhsal bozukluğu olan hastalarda polifarmasi uygulamasının sık olduğu ve bu hastalarda MetS'nin yaygın olduğu yönündeki önceki çalışmaların sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bununla birlikte, bulgularımız klinisyenle iyi bir tedavi işbirliği kurulan, düzenli hasta takibi yapılan ve hastalara ait metabolik risklerin doğru değerlendirilip zamanında müdahale edildiği tedavi ortamlarında, hem ruhsal hastalığın kendisi hem de hastalığın tedavisinde kullanılan antipsikotik tedavilerden kaynaklanan metabolik komplikasyonların azaltılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 183 şizofreni, 22 şizoaffektif bozukluk olmak üzere 205 şizofreni spektrum bozukluğu ve 85 bipolar bozukluk tanılı hasta yer almıştır. Bu hasta sayıları, Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılmış ve ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde MetS prevalansını araştıran önceki çalışmaların birçoğundan daha fazladır. Bu nedenle görece geniş örneklem sayımızın çalışmamızın önemli ve güçlü bir yönü olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda, en sık pozitif MetS ölçütünün artmış bel çevresi olduğunu saptadık. Ayrıca lojistik regresyon analizi sonucunda beden kitle indeksinin MetS'nin güçlü bir öngörücüsü olduğunu tespit ettik. BKİ, klinik pratikte hastaların metabolik takibinde kolay ve hızlı bir ölçüm aracı olarak kullanılabilir. Bulgularımız, hasta takibinde bel çevresi ölçümünün öneminin ve hastaların tedavi seçimlerinde BKİ yüksekliği ve bel çevresi ile belirlenen metabolik risklerin göz önünde bulundurulması gerekliliğinin altını çizmektedir.

Grupların heterojenitesi ve gruptaki hasta sayılarının az olması nedeniyle antipsikotik alt gruplarını MetS sıklığı açısından karşılaştıramadık. Spesifik antipsikotik kombinasyonlarının, tedavi sürelerinin ve polifarmaside her bir birey

için kullanılan antipsikotik dozlarının metabolik etkilerinin belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak, biz bu çalışmada antipsikotik tedavinin MetS üzerine anlamlı bir etkisini gösteremedik. Sadece antipsikotiklerin değil diğer psikotrop ilaçların da MetS üzerine karmaşık etkilerini belirleyebilmek için, kontrol gruplarının olduğu ve ilaç alt gruplarının homojen dağıldığı gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna rağmen, bulgularımız ışığında ağır ruhsal bozukluğu olan bireylerde antipsikotik tedavilerden ayrı olarak MetS riskini belirleyen birçok etken olduğu ve bu etkenlerin birçoğunun da henüz tam aydınlatılmadığı söylenebilir.

Araştırmamızdaki hastalar, bir üniversite hastanesinde takipli, çoğunluğu kontrollerine düzenli gelen ve sosyokültürel açıdan görece daha yüksek düzeyde hastalar olmaları nedeniyle, Türkiye'deki ağır ruhsal bozukluğu olan hasta popülasyonunu temsil etmeyebilir. Ayrıca çalışmamız retrospektif kesitsel türde bir araştırma olup, izlem fazı olmaması bir kısıtlılıktır. Bu durum, bulgular arasında neden sonuç ilişkisi kurulmasını güçleştirmektedir. Özellikle MetS gibi çok etmenli, kompleks bozukluklarda değişkenlerin etkisi incelenirken karşılaştırma yapılacak bir kontrol grubunun olması önemlidir. Bizim çalışmamızda ise bir kontrol grubu yer almamaktadır.

Çalışmamızdaki veriler, üniversitemiz psikiyatri bölümünün şizofreni-bipolar bozukluklar özelleşmiş polikliniğinde takipli hastaların hasta kartları ve elektronik dosya bilgilerinden oluşmaktadır. Bu poliklinik, uzun yıllardır ağır ruhsal bozukluğu olan hasta grubuna hizmet veren ve bu hastaların izleminin önemli bir parçası olan metabolik izlemin ve diğer hasta takibi parametrelerinin sistematik şekilde yapıp kaydedildiği özelleşmiş bir poliklinikdir. Ancak buna rağmen, MetS gelişme riski ve sıklığı üzerine olası etkisi olan birçok etken olduğu düşünüldüğünde; egzersiz, diyet gibi yaşam tarzı özellikleri, alkol ve madde kullanımı, ailede obezite ve diğer MetS risk faktörlerinin varlığı gibi birçok etmenin derinlemesine değerlendirilmemiş olması muhtemeldir ve bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, ağır ruhsal hastalarının metabolik süreçler açısından taşıdığı riskler göz önünde bulundurulduğunda, bu hastaların takibinde metabolik durumun

belli aralıklarla değerlendirilmesi gerekliliği anlaşılacaktır. Bazı basit biyokimyasal tetkikler ya da bel evresi, BKİ ve TA lümü gibi kolaylıkla yapılabilen bazı ölçümler ve hastanın ilgili kliniklerle konsülte edilmesi, tıbbi hastalıkları açısından çok büyük oranda yetersiz bakım alan bu hastalar için hayat kurtarıcı olacaktır. Özellikle MetS açısından yüksek ngörücülüğü daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilen bel çevresi ölçümü, bu hastaların takibinde rutin hale gelmelidir. Klinisyenler, bu hastalarda KVH nedenli morbidite ve mortalitenin genç ve erken yaşlardan itibaren başladığını bilerek, hastaları tanı konulduğu ilk andan itibaren bütüncül bir yaklaşımla ele almalıdır. Ruhsal hastalığı tedavi ederken bu hasta grubundaki spesifik özelliklere bağlı metabolik riskler göz ardı edilmemelidir. Çalışmamız, bu konuda alınan önlemler ve düzenli takibin yararlarını ortaya koymakla birlikte, bu hastaların izlemi ve tedavisinde daha katedilmesi gereken çok yol olduğunu da göstermektedir.

Hasta sayısının daha yüksek tutulduğu, daha fazla ilaç grubunun dahil edildiği, ilaç kullanım sürelerinin ve ilacı kullanan hasta sayılarının eşitlendiği, tedavi öncesi ve tedavi sırasında belli aralıklarla metabolik parametrelerin ölçümünün yapılacağı prospektif ve uzun dönemli çalışmalar, antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri, MetS sıklığı ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek KVH riskinin belirlenmesinde daha aydınlatıcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Drake R, Green A, Mueser K, Goldman H. The History of Community Mental Health Treatment and Rehabilitation for Persons with Severe Mental Illness. *Community Mental Health Journal*. 2003;39(5):427-40.
2. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines*: CRC Press; 2009.
3. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(3):248-55.
4. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 2005; 39(1-2):[1-30 pp.]. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/j.1440-1614.2005.01516.x>.
5. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M, et al. The Texas Medication Algorithm Project. *Schizophrenia Bulletin*. 2004;30(3):627-47.
6. Excellence NifC, Health NCCfM. *Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care*. National Institute for Clinical Excellence; 2002.
7. Sheppard C, Collins L, Fiorentino D, Fracchia J, Merlis S. Polypharmacy in psychiatric treatment. I. Incidence at a state hospital. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 1969;11(12):765-74.
8. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 1999;53:S35-40.
9. Keks NA, Altson K, Hope J, Krapivensky N, Culhane C, Tanaghow A, et al. Use of Antipsychosis and Adjunctive Medications by an Inner Urban Community Psychiatric Service. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1999;33(6):896-901.
10. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2004;6(4):152.
11. Khalil RB. Atypical Antipsychotic Drugs, Schizophrenia, and Metabolic Syndrome in Non-Euro-American Societies. *Clinical neuropharmacology*. 2012;35(3):141-7.
12. Bou KR. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake. *Presse medicale*. 2012;41(5):238-43.
13. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *Journal of affective disorders*. 2002;70(1):19-26.
14. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St. Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: An Olmsted County, Minnesota cohort: 1950–2005. *Schizophrenia Research*. 2008;98(1–3):287-94.

15. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(4):514.
16. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity Among Those with Mental Disorders: A National Institute of Mental Health Meeting Report. *American Journal of Preventive Medicine*. 2009;36(4):341-50.
17. Byungsu K, Sangeok K, Roger SM, Hui JP, Seong YK, Yeon HJ. Correlates of Metabolic Abnormalities in Bipolar I Disorder at Initiation of Acute Phase Treatment. 2009;6:78-84.
18. Richard IGH, Robert CP. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(7):665-79.
19. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry research*. 2010;176(2):109-13.
20. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen DAN, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77.
21. Knapik GP, Graor CH. Engaging Persons with Severe Persistent Mental Illness into Primary Care. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2013;9(5):283-7.
22. Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti ME, Mauer B. Morbidity and mortality in people with serious mental illness: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council Alexandria, VA; 2006.
23. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *Jama*. 2007;298(15):1794-6.
24. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(3):265-74.
25. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2013;39(2):306-18.
26. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47(2):197-207.
27. Bartoli F, Carrà G, Crocarno C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(8):927-8.
28. Bartoli F, Carrà G, Crocarno C, Carretta D, Clerici M. Metabolic syndrome in people suffering from posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11(5):301-8.
29. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the

European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*. 2009;24(6):412-24.

30. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007;116(5):317-33.

31. Gough SCL, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6 suppl):47-55.

32. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2005;150(6):1115-21.

33. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *International Clinical Psychopharmacology*. 2011;26(6):291-302.

34. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen A prescription database study. *European journal of clinical pharmacology*. 1998;54(3):197-202.

35. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychopharmacology*. 2001;52(8).

36. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(7):425-6.

37. Karow A, Lambert M. Polypharmacy in treatment with psychotropic drugs: the underestimated phenomenon. *Current Opinion in Psychiatry*. 2003;16(6):713-8.

38. Stahl S, Grady M. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(3):313-27.

39. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Polypharmacy trends in office visits by the elderly in the United States, 1990 and 2000. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2005;1(3):446-59.

40. Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP, Mastin W, Jeste DV. Antipsychotic polypharmacy trends among Medi-Cal beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. 2007.

41. Haider S, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;45(12):643-53.

42. Valuck RJ, Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R. How expensive is antipsychotic polypharmacy? Experience from five US state Medicaid programs*. *Current Medical Research and Opinion®*. 2007;23(10):2567-76.

43. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Correll CU, Kane JM. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Bmc Psychiatry*. 2008;8(1):19.

44. Botts S, Hines H, Littrell R. Datapoints: Antipsychotic Polypharmacy in the Ambulatory Care Setting, 1993-2000. 2014.

45. West JC, Wilk JE, Olfson M, Rae DS, Marcus S, Narrow WE, et al. Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice. 2014.

46. Freudenreich O, Goff D. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;106(5):323-30.
47. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(5):472-82.
48. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(6):455-63.
49. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. Benefits and Risks of Antipsychotic Polypharmacy. *Drug Safety*. 2008;31(1):7-20.
50. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(1):9-15.
51. Kotzan JA, Maclean R, Wade W, Martin BC, Iami H, Tadlock G, et al. Prevalence and patterns of concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants in a high-cost polypharmacy cohort. *Clinical therapeutics*. 2002;24(2):237-48.
52. Glezer A, Byatt N, Cook R, Rothschild AJ. Polypharmacy prevalence rates in the treatment of unipolar depression in an outpatient clinic. *Journal of affective disorders*. 2009;117(1):18-23.
53. McIntyre RS, Jerrell JM. Polypharmacy in children and adolescents treated for major depressive disorder: a claims database study. *Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(2):240.
54. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;106(5):321-2.
55. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC psychiatry*. 2004;4(1):18.
56. Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational? *Journal of Psychiatric Practice®*. 2007;13(2):97-105.
57. Preskorn SH. Should rational drug development in psychiatry target more than one mechanism of action in a single molecule? *International Review of Psychiatry*. 1995;7(1):17-28.
58. Kumsar NA, Dilbaz N. Şizofrenide Antipsikotik Polifarmasi Uygulamaları: Bir Gözden Geçirme. 2012.
59. Takei N, Inagaki A. Polypharmacy for psychiatric treatments in Japan. *The Lancet*. 2002;360(9333):647.
60. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(3):243-7.
61. Kingsbury L, Lotito ML. Psychiatric polypharmacy: the good, the bad, and the ugly. *Psychiatric Times*. 2007;24(4):1-3.
62. Preskorn SH, Flockhart D. 2006 guide to psychiatric drug interactions. *Primary psychiatry*. 2006;13(4):35.
63. Rapp MS, Kaplan A. Polypharmacy revisited. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie*. 1981.

64. Özalmete ÖA, Özalmete EO, Ceylan ME, Sevim ME. Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımının nedenleri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2009;19:68-74.
65. Ananth J, Parameswaran S. Antipsychotic polypharmacy. Current pharmaceutical design. 2004;10(18):2231-8.
66. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorders: Implications for state mental health policy. Schizophrenia Bulletin. 2002;28(1):75.
67. Fiorello S. Examining the rationale for antipsychotic polypharmacy. Behavioral Health Management. 2003;23(6):2-3.
68. Hirsch S, Barnes T. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. Schizophrenia. 1995:443-68.
69. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. The Journal of clinical psychiatry. 2004;65(12):1597-600.
70. Nichol MB, Stimmel GL, Lange SC. Factors predicting the use of multiple psychotropic medications. Journal of Clinical Psychiatry. 1995.
71. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. Archives of General Psychiatry. 1990;47(7):665-71.
72. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'brien B. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. The British Journal of Psychiatry. 1991;159(1):123-9.
73. Kane J. Clinical psychopharmacology of schizophrenia. Treatment of psychiatric disorders. 1995;2:969-86.
74. Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. Schizophrenia Bulletin. 2000;26(2):451-7.
75. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. Schizophrenia Bulletin. 2002;28(1):31.
76. Paton C, Duffett R, Harrington M, Lelliott P, Okocha C, Sensky T. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. Journal of Psychopharmacology. 2003;17(2):223-9.
77. Sim K, Su A, Fujii S, Yang Sy, Chong MY, Ungvari GS, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. British journal of clinical pharmacology. 2004;58(2):178-83.
78. Group ICoHW, editor ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6 (R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1996.
79. Goldberg JF, Brooks JO, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(2):155-62.
80. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999: Physicians Postgraduate Press; 1999.
81. Metabolik Sendrom Kılavuzu [Internet]. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş. . 2009 [cited 13 Şubat 2015].
82. Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition (en) des metabolischen Syndroms. Der Internist. 2007;48(2):117-25.

83. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
84. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
85. Goh VH, Hart WG. The association of metabolic syndrome and aging with cognition in Asian men. *Aging Male*. 2014;1-7.
86. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112(5):666-73.
87. Ridker P, Morrow D. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiology clinics*. 2003;21(3):315-25.
88. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
89. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
90. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation. 2006:1-23.
91. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2004;14(3).
92. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the us population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(4):427-36.
93. Metabolik Sendrom Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri*. 2011;4(3).
94. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 1998;81(4):18B-25B.
95. Poulriot M-C, Després J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *The American journal of cardiology*. 1994;73(7):460-8.
96. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral Adiposity and the Risk of Impaired Glucose Tolerance: A prospective study among Japanese Americans. *Diabetes care*. 2003;26(3):650-5.
97. Tracy RP. Is visceral adiposity the “enemy within”? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(6):881-3.
98. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-4.
99. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D’Agostino RB, Haffner SM. Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3140-7.

100. Davidson MH. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2005;96(4):22-5.
101. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2003;14(3):207-12.
102. Sacks FM. Metabolic syndrome: epidemiology and consequences. *J Clin Psychiatry*. 2003;65:3-12.
103. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124, Supplement(0):S11-S20.
104. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2399-403.
105. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American journal of clinical nutrition*. 1956;4(1):20-34.
106. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes care*. 2003;26(1):172-8.
107. Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhop K, Lubben G, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(12):5503-6.
108. McLaughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics*. 2000;55(6):28-32, 5.
109. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:96-9.
110. Ferrannini E, Haffner S, Mitchell B, Stern M. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34(6):416-22.
111. Altındağ A, Demirbağ R, Saraçoğlu G. Metabolik sendromda yaşam kalitesi: komorbid psikiyatrik bozuklukların etkisi. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2008;10:29-33.
112. Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Metabolic Syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(8):927-8.
113. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity Among Those with Mental Disorders. *American Journal of Preventive Medicine*. 36(4):341-50.
114. Holt RI, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(7):665-79.
115. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(10):1557-60.
116. Soreca I, Mauri M, Castrogiovanni S, Simoncini M, Cassano GB. Measured and expected resting energy expenditure in patients with bipolar disorder on maintenance treatment. *Bipolar disorders*. 2007;9(7):784-8.

117. Nilsson BM, Forslund A, Olsson R, Hambraeus L, Wiesel FA. Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;114(1):27-35.
118. Justo D. Smoldering systemic inflammation: a link between schizophrenia, smoking and obesity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(4):245-6.
119. Jacobson P, Rankinen T, Tremblay A, Pérusse L, Chagnon YC, Bouchard C. Resting metabolic rate and respiratory quotient: results from a genome-wide scan in the Quebec Family Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1527-33.
120. Sharpe J-K, Byrne NM, Stedman TJ, Hills AP. Resting energy expenditure is lower than predicted in people taking atypical antipsychotic medication. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105(4):612-5.
121. Sayer AA, Cooper C. Fetal programming of body composition and musculoskeletal development. *Early human development*. 2005;81(9):735-44.
122. Huber TJ, Tettenborn C, Leifke E, Emrich HM. Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):111-4.
123. Gough SC, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6 suppl):47-55.
124. Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Gilbody HJ, Duggleby SL, Cooper C, et al. Birth weight, weight at 1 y of age, and body composition in older men: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):199-203.
125. Dinan T, Peveler R, Holt R. Understanding schizophrenia and diabetes. *Hospital medicine (London, England: 1998)*. 2004;65(8):485-8.
126. Rogers I. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *International journal of obesity*. 2003;27(7):755-77.
127. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Human molecular genetics*. 2003;12(suppl 2):R125-R33.
128. Theisen FM, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Remschmidt H, et al. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *Journal of psychiatric research*. 2001;35(6):339-45.
129. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):847-50.
130. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(12):983-8.
131. Elman I, Borsook D, Lukas SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2091-120.
132. Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2006;21(4):245-54.

133. Engl J, Laimer M, Niederwanger A, Kranebitter M, Starzinger M, Pedrini M, et al. Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Molecular psychiatry*. 2005;10(12):1089-96.
134. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. 2005;54(3):862-71.
135. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(6):1055-7.
136. Carrà G, Bartoli F, Carretta D, Crocarno C, Bozzetti A, Clerici M, et al. The prevalence of metabolic syndrome in people with severe mental illness: a mediation analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2014;49(11):1739-46.
137. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Derg*. 2008;19:124-32.
138. Ito MK. The metabolic syndrome: pathophysiology, clinical relevance, and use of niacin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(2):277-85.
139. Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2008;38(1):103-12.
140. Meyer J, Loh C, Leckband S, Boyd J, Wirshing W, Pierre J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice*. 2006;12(1):5-10.
141. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2006;61(4):548-53.
142. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia research*. 2006;83(1):87-93.
143. Bakos C, Berecz R, Degrell I. [Effect of atypical antipsychotics on metabolism]. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesulet lapja= official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*. 2004;6(2):86-9.
144. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302(16):1765-73.
145. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002.
146. Tandon R, Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28, Supplement 1(0):1-7.
147. Cerit C, Vural M, Bos Gelmez S, Ozten E, Aker AT, Yıldız M. Metabolic syndrome with different antipsychotics: a multicentre cross-sectional study. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(4):22-36.

148. Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring, and healthcare implications. *American health & drug benefits*. 2011;4(5):292.
149. Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M. Metabolic syndrome in patients with psychotic disorders: diagnostic issues, comorbidity and side effects of antipsychotics. *Psychiatria Danubina*. 2010;22(1):69-74.
150. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;119(1):4-14.
151. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
152. Holt R, Peveler R, Byrne C. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine*. 2004;21(6):515-23.
153. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, et al. Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and Abdominal Fat The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes*. 2003;52(10):2490-6.
154. Meyer J, Koro CE, CloseCurlyQuote, Italien GJ. The metabolic syndrome and schizophrenia: a review. *International Review of Psychiatry*. 2005;17(3):173-80.
155. Keltner NL. Biological perspectives. Metabolic syndrome: schizophrenia and atypical antipsychotics. *Perspectives in psychiatric care*. 2006;42(3):204.
156. Mortensen PB. Mortality and physical illness in schizophrenia. *The Epidemiology of Schizophrenia Cambridge Univ Press, Cambridge*. 2002:275-87.
157. Hannerz H, Borgå P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public health*. 2001;115(5):328-37.
158. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 1997;171(6):502-8.
159. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;163(2):183-9.
160. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999.
161. Sha lom Coodin M. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2001;46:549-55.
162. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999.
163. Sasaki J, Kumagai G, Sata T, Kuramitsu M, Arakawa K. Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis*. 1984;51(2):163-9.
164. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Changes*. 2003;160(2).
165. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(2):284-9.

166. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(5):575-9.
167. Raphael T, Parsons JP. Blood sugar studies in dementia praecox and manic-depressive insanity. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1921;5(6):687-709.
168. Meduna L, Gerty F, Urse V. Biochemical Disturbances in Mental Disorders *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1942;96(6):719.
169. Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *European psychiatry*. 2005;20:S345-S8.
170. Casadebaig F, Philippe A, Guillaud-Bataille J, Gausset M, Quemada N, Terra J. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *European psychiatry*. 1997;12(6):289-93.
171. Subramaniam M, Chong S-A, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48(5):345-7.
172. Thakore J, Mann J, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *International journal of obesity*. 2002;26:137-41.
173. Thomas P, Raymondet P, Charbonnel B, Vaiva G. Are there specific care requirements for patients with schizophrenia and diabetes or with a risk of diabetes? *European psychiatry*. 2005;20:S358-S63.
174. Holt R, Simpson H, Sönksen P. The role of the growth hormone–insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabetic medicine*. 2003;20(1):3-15.
175. Gunnell D, Holly J. Do insulin-like growth factors underlie associations of birth complications, fetal and pre-adult growth with schizophrenia? *Schizophrenia research*. 2004;67(2):309-11.
176. Melkersson KI, Hulting A-L, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose–insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999.
177. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, et al. Insulin and Insulin-Like Growth Factor-1 Abnormalities in Antipsychotic-Naive Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(10):1557-60.
178. Genc A, Kalelioglu T, Tasdemir A, Genc ES, Ozver I, Yesilba D, et al. The prevalence of metabolic syndrome parameters among bipolar disorder outpatients on lithium monotherapy. *BCP*. 2012;22(4):320-4.
179. Altınbaş K, Darçın AE, Gülöksüz S, Oral TE. Seasonal variation of metabolic syndrome prevalence in bipolar disorder. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2(2):51-7.
180. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
181. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(1):112-7.
182. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(6):528-33.

183. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(6):486-91; quiz 92-3.
184. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann J, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(3):179-84.
185. Cassidy F, Ahearn E, Carroll J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(9):1417-20.
186. Lilliker SL. Prevalence of diabetes in a manic-depressive population. *Comprehensive psychiatry*. 1980;21(4):270-5.
187. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, et al. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;106(1):91-7.
188. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar disorders*. 2005;7(5):424-30.
189. Sobczak S, Honig A, Christophe A, Maes M, Helsdingen R, De Vriese S, et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychological medicine*. 2004;34(01):103-12.
190. Horrobin D, Bennett C. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis Possible candidate genes. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. 1999;60(4):217-34.
191. Kim B, Kim S, McIntyre RS, Park HJ, Kim SY, Joo YH. Correlates of metabolic abnormalities in bipolar I disorder at initiation of acute phase treatment. *Psychiatry investigation*. 2009;6(2):78-84.
192. Henderson D. Managing weight gain and metabolic issues in patients treated with atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(2):e04-e.
193. Kim B, Kim S-J, Son J-I, Joo YH. Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *Journal of affective disorders*. 2008;105(1):45-52.
194. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, Herdt AD, Sienaert P, et al. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(3):265-74.
195. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyysönen K, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *stroke*. 2006;37(3):806-11.
196. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
197. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2001;24(4):683-9.

198. Light B. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Canadian journal of psychiatry*. 2003;48:458-61.
199. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62(27):15-26.
200. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American journal of Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
201. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(5):S1-S6.
202. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):519-26.
203. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista E. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(6):205-19.
204. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biological psychiatry*. 1998;44(8):778-83.
205. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;62:7-10.
206. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999.
207. Anıl A, Meltzer H. Atipik Antipsikotiklere Bağlı Glukoz Metabolizması Bozuklukları. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12(3):225-32.
208. Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet*. 1998;351(9104):737-42.
209. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kī M, Uhr M, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. 2014.
210. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine-induced diabetic ketoacidosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 1999;33(1):120-1.
211. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA. Clozapine and associated diabetes mellitus. *Journal of Clinical psychiatry*. 1997.
212. Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English C. Hyperglycemia associated with olanzapine. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59(12):687-9.
213. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care*. 1999;22(6):1002-3.
214. Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. 1999.
215. Procyshyn R, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2000;45(7):668.
216. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics*. 2000;41(4):369-70.
217. Kurt E, Oral E, Verimli A, Uzun Ö, Zincir N, Cansever A, et al. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insulin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması.

218. Comi R. Drug-induced diabetes mellitus. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2000:582-8.*
219. Güveli H. Antipsikotik Kullanan Şizofrenlerde Metabolik Sendrom Sıklığı ve İlişkili Etmenlerin Sağlıklı Toplulukla Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
220. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *The Journal of clinical psychiatry. 2000;62:27-34; discussion 40-1.*
221. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia research. 2004;70(1):1-17.*
222. Tandon R, Jibson MD. Safety and tolerability: How do second-generation atypical antipsychotics compare? *Current Psychosis & Therapeutics Reports. 2003;1(1):15-21.*
223. Usta E, Metin Ö, Birsöz S. Schizophrenia and diabetes mellitus: Diabetes mellitus or metabolic syndrome caused by new generation antipsychotics. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2007;17(4):207-16.*
224. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care. 2004;27(2):596-601.*
225. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Elisabeth Wells J, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disorders. 2005;7(2):119-25.*
226. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine. 2004;2(1):13.*
227. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry. 2003;60(6):565-71.*
228. Bardenstein KK, McGlashan TH. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders: A review. *Schizophrenia Research. 1990;3(3):159-72.*
229. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, et al. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2007;46(2):197-204.*
230. Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2000;34(s2):S26-S34.*
231. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 1995;34(4):454-63.*
232. Kaplan H, Saddock B, Grebb J. *Synopsis of Psychiatry. New York 1994.*
233. Asarnow JR. Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1994;35(8):1345-71.*
234. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program: historical context, major

- objectives, and study population characteristics. Archives of general psychiatry. 1984;41(10):934-41.
235. Babigian HM. Schizophrenia: epidemiology. Comprehensive textbook of psychiatry. 1980;2:1113-21.
236. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. Schizophrenia Research.138(1):18-28.
237. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. The British Journal of Psychiatry. 2005;187(1):9-20.
238. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini RJ. Suicidal behaviour in bipolar disorder. CNS drugs. 2003;17(7):491-511.
239. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara Görsel Sanatlar Yayınevi 2003.
240. Siris SG. Suicide and schizophrenia. Journal of psychopharmacology. 2001;15(2):127-35.
241. Zimmermann G, Favrod J, Trieu V, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. Schizophrenia research. 2005;77(1):1-9.
242. Ceylan E, Çetin M, editors. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni-II. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. ; 2005.
243. Aydın H, Bozkurt A, editors. Kaplan& Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe Çevirisi2005.
244. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. Bmj. 1999;318(7177):149-53.
245. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. American journal of psychiatry. 1997;154(2):199-204.
246. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi 2009;20(3):282-93.
247. Gandini E. Genetics of affective disorders. Journal of psychiatric research. 1992;26(4):271-7.
248. Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Coryell W, Grove WM, Reich T. Familial rates of affective disorder: A report from the national institute of mental health collaborative study. Archives of General Psychiatry. 1987;44(5):461-9.
249. Arısoy Ö. Psikiyatrik Genetik. Düşünen Adam. 2004;17(2):109-25.
250. Gisev N, Bell J, Chen T. A retrospective study of psychotropic drug use among individuals with mental illness issued a community treatment order. International journal of clinical practice. 2014;68(2):236-44.
251. Karadag H, Orsel S, Akkoyunlu S, Kahilogulları AK, Guriz O, Turkcapar H, et al. Comparison of polypharmacy in schizophrenia and other psychotic disorders in outpatient and inpatient treatment periods: a naturalistic one year follow-up study. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2012;22(2):130-8.
252. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression

- of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophrenia research*. 2012;138(1):18-28.
253. Ranceva N, Ashraf W, Odelola D. Antipsychotic polypharmacy in outpatients at Birch Hill Hospital: incidence and adherence to guidelines. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(6):699-704.
254. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia Research*. 2007;89(1-3):91-100.
255. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2006;84(1):90-9.
256. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *Bmc Psychiatry*. 2005;5(1):26.
257. Sim K, Su A, Fujii S, Yang S-y, Chong M-Y, Ungvari GS, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;58(2):178-83.
258. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(10):1377-88.
259. Tapp A. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatric Services*. 2003;54(4):574-a-.
260. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003;12(1):41-8.
261. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2001;46(4):334-9.
262. Brunot A, Lachaux B, Sontag H, Casadebaig F, Philippe A, Rouillon F, et al. [Pharmaco-epidemiological study on antipsychotic drug prescription in French Psychiatry: Patient characteristics, antipsychotic treatment, and care management for schizophrenia]. *L'Encephale*. 2001;28(2):129-38.
263. Frangou S, Lewis M. Atypical antipsychotics in ordinary clinical practice: a pharmaco-epidemiologic survey in a south London service. *European Psychiatry*. 2000;15(3):220-6.
264. Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lépine JP, Bégaud B. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *British journal of clinical pharmacology*. 2000;49(1):80-6.
265. Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1999.
266. Yip K, Ungvari G, Cheung H, Ng F, Lau S. A survey of antipsychotic treatment for schizophrenia in Hong Kong. *Chinese medical journal*. 1997;110(10):792-6.
267. Taylor D, Holmes R, Hilton T, Paton C. Evaluating and improving the quality of risperidone prescribing. *Psychiatric Bulletin*. 1997;21(11):680-3.

268. Tan C-H, Shinfuku N, Sim K. Psychotropic prescription practices in east Asia: looking back and peering ahead. *Current opinion in psychiatry*. 2008;21(6):645-50.
269. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*. 2009;35(2):443-57.
270. Hatiloğlu U, Karadağ H, Akkoyunlu S, Güriz O, Kahiloğulları AK, Örsel S. Şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda çoklu ilaç kullanımı: Uzun etkili antipsikotik ilaçların rolü. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2010;13(3):101-7.
271. Kahiloğulları A, Orsel O, Sargın A, Hatiloğlu U, Berber M, Ozbay M. Şizofrenide ilaç reçeteleme eğilimindeki değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni–Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2008;18(3):162-6.
272. Aysegul Y, Atilla S, Elif SG, Meram CS. Evaluation antipsychotic medication choose retrospectively in inpatients with a diagnose of schizophrenia or schizoaffective disorder: 787 case. *BCP*. 2007;17(1):9-14.
273. Sarandöl A, Akkaya C, Cangür Ş, Mercan Ş, Piriñçi E, Kırılı S. Ayaktan Takip Edilen Şizofreni Hastalarının Takip Sürelerini Etkileyen Sosyodemografik, Hastalık ve Tedaviye Ait Özellikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2007;17(1).
274. Procyshyn R, Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(1):12-7.
275. Procyshyn RM, Honer WG, Wu T, Ko R, McIsaac SA, Young AH, et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(5):566-73.
276. Alptekin K, Erkok S, Gogus A, Kultur S, Mete L, Ucoğ A, et al., editors. Comorbid substance abuse and smoking in Turkish patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 2002: Elsevier Science, Amsterdam, Netherlands.
277. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*.98(3):247-52.
278. Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *European neuropsychopharmacology*. 2006;16:S142-S8.
279. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsuçlusunu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş*. 2002;30:8-15.
280. Gemalmaz A, Aydın S, Basak O, Discigil G, Karul A. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural Turkish population: comparison and concordance of two diagnostic criteria. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2008;38(2):159-65.
281. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC public health*. 2006;6(1):92.
282. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17(4):230-4.
283. Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbaş M, Hosver I, Ersoz H, et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study. *Endocr*. 2008;33(1):9-20.

284. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007.
285. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(4):575-83.
286. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia research*. 2005;80(1):19-32.
287. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2002;71(3):239-57.
288. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*. 2005;80(1):19-32.
289. John AP, Koloth R, Dragovic M, Lim S. Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness. *Med J Aust*. 2009;190(4):176-9.
290. Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2008;10(2):342-8.
291. Yazıcı MK, Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A, Eni N, Karahan S, Karağaoğlu E, et al. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2011;261(1):69-78.
292. Kurt E, Altınbaş K, Alataş G, Özver İ. Kronik Psikiyatrik Hasta Servislerinde Tedavi Görmekte Olan Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2007;9(3).
293. Vural M. Şizofreni ve Bipolar Affektif Bozukluk Hastalarında Antipsikotik İlaç Kullanımı ile Metabolik Sendrom ve Diğer Metabolik Süreçlerin İlişkisinin İncelenmesi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
294. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı ve İlişkili Etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008;19(2):124-32.
295. Öyekçin DG. Bir grup şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasında metabolik sendrom sıklığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009;10(1):26-33.
296. Mehmet Cemal K, Virit O, Altındağ A, Selek S, Bülbül F, Bulut M, et al. Şizofrenide Metabolik Sendrom Sıklığı, Metabolik Sendromun Özellikleri ve Kullanılan Antipsikotiklerle İlişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009;46:13-8.
297. Songur E, Karşlıoğlu EH, Soygür H, Kaymak SU, Özalp E, Cankurtaran EŞ. Şizofreni ve Şizoaffektif Bozuklukta Metabolik Sendrom. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2012;15(2).
298. Sarisoy G, Boke O, Ozturk A, Akkaya D, Pazvantoglu O, Sahin AR. The correlation between incidence of metabolic syndrome and sociodemographic and clinical characteristics in schizophrenia patients. *Dusunen Adam*. 2013;26(3):267-75.
299. METSAR "Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması". 21 Ulusal Kardiyoloji Kongresi; 2005.

300. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş, et al. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amaç ve Protokol. *MN-Kardiyoloji Dergisi*. 2003;10(4):251-8.
301. Brunero S, Lamont S, Fairbrother G. Prevalence and Predictors of Metabolic Syndrome Among Patients Attending an Outpatient Clozapine Clinic in Australia. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2009;23(3):261-8.
302. Hägg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*. 2006;21(2):93-8.
303. Tirupati S, Chua L-E. Body mass index as a screening test for metabolic syndrome in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Australasian Psychiatry*. 2007;15(6):470-3.
304. Vanhala M, Pitkälä T, Kumpusalo E, Takala J. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1998;22(4):369-74.
305. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.
306. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkälä TK, Takala JK. 'Metabolic Syndrome' in a Middle-Aged Finnish Population. *Journal of cardiovascular risk*. 1997;4(4):291-5.
307. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkälä TK, Notkola I-L, Takala JK. Hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in middle-aged hypertensive Finnish men and women. *Journal of hypertension*. 1997;15(5):475-81.
308. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension*. 1992;20(1):38-45.
309. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Hispanic and Non-Hispanic Patients With Schizophrenia. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;6(2):74-7.
310. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. 2014.
311. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample 1995-11-25 08:00:00. 1401-5 p.
312. Ross R, Leger L, Morris D, Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *Journal of applied physiology*. 1992;72(2):787-95.
313. Pouliot M-C, Després J-P, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*. 1994;73(7):460-8.
314. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist Circumference as the Best Predictor of Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) Compared to Body Mass Index, Waist/hip Ratio and Other Anthropometric Measurements in Mexican Americans—A 7-Year Prospective Study. *Obesity research*. 1997;5(1):16-23.

315. Seidell J, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast J, Ruijs J. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *European journal of clinical nutrition*. 1988;42(9):805-15.
316. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM, Malleshappa A. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Schizophrenic Patients Receiving Second-Generation Antipsychotic Agents—A Cross-Sectional Study. *Journal of Pharmacy Practice*. 2012;25(3):368-73.
317. Grover S, Aggarwal M, Dutt A, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India. *Psychiatry research*. 2012;200(2):1035-7.
318. Kang SH, Kim KH, Kang GY, Lee KH, Kim KK, Soh M, et al. Cross-sectional prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2011;128(1):179-81.
319. Güveli H, İlnem M, Yener F, Karamustafalıoğlu N, İpekçioğlu D, Abanoz Z. Antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etkenler Yeni Symposium. 2011;49:67-76.
320. Huang M, Lu M, Tsai C, Chen P, Chiu C, Jian D, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(4):274-80.
321. Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009;8(1):15-22.
322. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophrenia research*. 2010;123(2):244-50.
323. Koponen HJ, Hakko HH, Saari KM, Lindeman SM, Karvonen KM, Isohanni MK, et al. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(2_2):262-7.
324. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, Charnsilp C, Jarusuraisin N. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC psychiatry*. 2007;7(1):14.
325. Pallava A, Chadda RK, Sood M, Lakshmy R. Metabolic syndrome in schizophrenia: A comparative study of antipsychotic-free/naïve and antipsychotic-treated patients from India. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2012;66(3):215-21.
326. Thomas D. Smoking and cardiovascular diseases. *La Revue du praticien*. 2012;62(3):339-43.
327. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731-7.
328. Uzun Ö, Cansever A, Basoğlu C, Özşahin A. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. *Drug and alcohol dependence*. 2003;70(2):187-92.
329. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;46(1):11-29.
330. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003;46(1):91-111.

331. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clinics in chest medicine*. 2000;21(1):159-72.
332. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *The American journal of medicine*. 1992;93(1):S8-S12.
333. Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psychotic disorders in the Netherlands. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(4):399-402.
334. Schorr SG, Slooff CJ, Bruggeman R, Taxis K. The incidence of metabolic syndrome and its reversal in a cohort of schizophrenic patients followed for one year. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(13):1106-11.
335. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Medicine*. 2005;2(6):e160.
336. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, De Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disorders*. 2009;11(2):154-65.
337. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *Jama*. 2000;284(20):2606-10.
338. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998.
339. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1992;8(2):93-102.
340. Huang MC, Lu ML, Tsai CJ, Chen PY, Chiu CC, Jian DL, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;120(4):274-80.
341. Chou K-R, Chen R, Lee J-F, Ku C-H, Lu R-B. The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *International journal of nursing studies*. 2004;41(3):321-30.
342. Breslau N, Novak SP, Kessler RC. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biological psychiatry*. 2004;55(1):69-76.
343. Kaya M, Vırit O, Altındağ A, Selek S, Bülbül F, Bulut M, et al. Şizofrenide metabolik sendromun özellikleri ve kullanılan antipsikotiklerle ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009;46:13-8.
344. Bai YM, Chen TT, Yang W-S, Chi Y-C, Lin C-C, Liou Y-J, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophrenia research*. 2009;111(1):1-8.
345. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, et al. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10(1):21-5.

EK 1

Dosya İnceleme Formu:

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Adı Soyadı:

Dosya no:

Tel:

Yaş:

Cinsiyet:

0. Erkek
1. Kadın

Sosyal Güvencesi:

1. Yok
2. Emekli Sandığı, Bağkur, SSK
3. Yeşil kart, Vakıf desteği, Kaymakamlık, 2022
4. Diğer

Eğitim Durumu ve Eğitim Yılı:

1. Eğitimsiz
2. İlkokul Mezunu
3. Ortaokul mezunu
4. Lise mezunu
5. Yüksek okul mezunu
6. Diğer

Yaşadığı Yer:

1. Trabzon
2. Trabzon dışı il merkezi
3. Trabzon dışı belde, kasaba, köy
4. Diğer

Medeni Durumu:

1. Bekar
2. Evli
3. Boşanmış/ayrılmış
4. Dul
5. Diğer

Kaldığı yer:

1. Evsiz
2. Evde
3. Yurtta
4. Diğer

Birlikte yaşadığı insanlar:

1. Yalnız
2. Anne ve/veya babasıyla
3. Eşi ve/veya çocuklarıyla
4. Kardeş(ler)i
5. Arkadaş(lar)ı
6. Diğer

İş durumu:

1. Çalışmıyor
2. Düzensiz çalışıyor
3. Düzenli çalışıyor
4. Öğrenci
5. Diğer

Gelir düzeyi:**Mesleği:**

1. Yok
2. Var

HASTALIK VE TEDAVIYLE İLGİLİ VERİLER

Hastalık tanısı:

Hastalığın klinik özellikleri:

Özkıym öyküsü:

Sigara kullanımı:

Hastalık başlangıç yaşı:

Kaç yıllık hastalık öyküsü var?

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Toplam antipsikotik kullanma süresi:

Alevlenme sayısı:

Son alevlenme zamanı:

Ek psikiyatrik hastalık:

Ek tıbbi hastalık:

Antipsikotik kullanımı öncesi tanı konmuş kronik medikal hastalık öyküsü:

Sürekli kullandığı psikiyatri dışı ilaçlar

Halen kullandığı psikiyatrik ilaçlar:

Antipsikotik
Duygudurum dengeleyici
Antidepresan
Benzodiyazepin
Biperiden
Diğer

Geçmişte kullanmış olduğu psikiyatrik ilaçlar:

Antipsikotik
Duygudurum dengeleyici
Antidepresan
Benzodiyazepin
Biperiden
Lamotrijin
Diğer

Tedavinin seyri (tedavi altında alevlenme olmuş mu? Alevlenme hastaneye yatış ile sonuçlanmış mı?)

İncelenen tarihe kadar kaç yatışı var?

Son yatış tarihi, yeri ve süresi:

En son yatışı sonundaki antipsikotik tedavi rejimi (doz ve süresini belirtiniz) :

1. Tek klasik antipsikotik(belirtiniz)
2. Tek atipik antipsikotik (belirtiniz)
3. İki antipsikotik (belirtiniz)
4. Uc antipsikotik(belirtiniz)
5. Dort antipsikotik(belirtiniz)
6. Depo antipsikotik (belirtiniz)
7. Depo antipsikotik+ oral antipsikotik(belirtiniz)

Son yatışından sonra poliklinik takibi var mı?

1. Yok
2. Dzensiz takip
3. Duzenli takip

En son yatış sonrası poliklinik takibi sırasında eklenen antipsikotik ilaç var mı?

0. Yok
1. Var (belirtiniz)

Varsa ne sebeple eklendiği belirtilmiş mi?

1. Belirtilmemiş
2. Belirti artışı (belirtiniz)
3. Yan etki nedeniyle mevcut AP dozunun arttırılamaması
4. Sosyal uyumsuzluk
5. Bir antipsikotikten diğesine geçiş aşaması

Ek antipsikotik eklenmeden önceki tedavinin dozu

1. Uygun doz
2. Uygunsuz düşük doz
3. Uygunsuz yüksek doz

Ek antipsikotik eklenmeden önceki tedavinin süresi

1. Yeterli süre
2. Yetersiz süre

İncelenen tarihteki takibinde belirtilen klinik durum:

1. Bilinmiyor
2. Stabil tablo
3. Semptom artışı
4. Tekrar yatış

İncelenen tarihte kullandığı antipsikotik tedavisi:

1. Tedavi yok
2. Antipsikotik monoterapi

3. Aynı sınıftan ilaçlarla yapılan antipsikotik polifarmasi
4. Farklı sınıftan ilaçlarla yapılan antipsikotik polifarmasi

Mevcut tedavisiyle ilgili belirtilen yan etkiler:

**Yan etkilerle baş etme biçimi:
(Doktora gitme/ilacı bırakma/ kendi yöntemleriyle baş etme/hiçbir şey yapmama)**

Mevcut antipsikotik tedaviyi ne kadar zamandır kullandığı:

İncelenen tarihteki tedavi değişikliği yapıldıysa karar verilen antipsikotik tedavi rejimi:

1. Tek klasik antipsikotik(belirtiniz)
2. Tek atipik antipsikotik (belirtiniz)
3. İki antipsikotik (belirtiniz)
4. Uc antipsikotik(belirtiniz)
5. Dört antipsikotik(belirtiniz)
6. Depo antipsikotik (belirtiniz)
7. Depo antipsikotik+ oral antipsikotik(belirtiniz)

Başlanan antipsikotik tedaviyi kullanma süresi: (Takipler sırasında aynı antipsikotik tedavi rejimi altında kesintisiz kaldığı süre)

Son 6 ay içindeki poliklinik takibi:

1. Yok
2. Düzensiz takip
3. Düzenli takip

Poliklinik takibi altında kalma süresi:

METABOLİK PARAMETRELERLE İLGİLİ VERİLER

Verilerin incelenme tarihi:

Boy (cm) :

Kilo (kg) :

Beden kitle indeksi (BKI):

Trigliserid (mg/dl)

HDL (mg/dl)

Açlık glukozu (mg/dl)

Bel çevresi (cm)

TA (mmhg):

Ad:	Pınar
Soyad:	Kızılay
Doğum Yeri:	Van
Doğum Tarihi:	18.12.1984
Görev Yeri:	Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Psikiyatri ABD
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	pkizilay@gmail.com

Tarih	Eğitim
1991-1995	Yavuz Selim İlköğretim Okulu, Van
1995-2002	Vangölü Anadolu Lisesi, Van
2002-2008	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
2010-Halen	Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Psikiyatri ABD Araştırma Görevlisi
İş Tecrübesi	
2008-2010	Van Edremit Sağlık Ocağı
2010-Halen	Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Psikiyatri ABD Araştırma Görevlisi

Özgeçmiş Sahibinin

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza: