



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM,  
YAŞAM KALİTESİ VE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZALİHA AKKADIN CANDAN

**KAYSERİ-2008**



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM,  
YAŞAM KALİTESİ VE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZALİHA AKKADIN CANDAN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. MUSTAFA BAŞTÜRK

**KAYSERİ 2008**

## İÇİNDEKİLER

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....           | i   |
| KISALTMALAR .....        | ii  |
| TABLO LİSTESİ .....      | iii |
| ŞEKİL LİSTESİ .....      | iv  |
| ÖZET .....               | v   |
| ABSTRACT.....            | vii |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....      | 1   |
| GENEL BİLGİLER .....     | 3   |
| DENEKLER VE YÖNTEM ..... | 24  |
| BULGULAR .....           | 29  |
| TARTIŞMA.....            | 43  |
| KAYNAKLAR .....          | 58  |
| EKLER .....              | 75  |
| TEZ ONAY SAYFASI .....   | 90  |

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim süresince benden emeklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Baştürk olmak üzere bütün hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma teşekkürü borç biliyorum. Bugüne gelmemde çok büyük emeği olan anneme ve aileme Őükranlarımı sunuyorum.

## KISALTMALAR

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>AA</b>        | : Atipik Antipsikotik  |
| <b>ABD</b>       | : Amerika Birleşik Devletleri  |
| <b>ATP-III</b>   | : Adult Treatment Protocol III (Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli)  |
| <b>ATP-III A</b> | : Adult Treatment Protocol III Adapted (Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli)   |
| <b>BAG</b>       | : Bozulmuş açlık glikozu   |
| <b>BGT</b>       | : Bozulmuş glikoz toleransı  |
| <b>BKİ</b>       | : Beden Kitle İndeksi  |
| <b>BPRS</b>      | : Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği)   |
| <b>ÇŞDÖ</b>      | : Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği   |
| <b>DD</b>        | : Duygudurum Düzenleyicisi   |
| <b>DSM-IV-TR</b> | : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin) |
| <b>FDA</b>       | : Food and Drug Administration (Besin ve İlaç Yönetimi)  |
| <b>GABA</b>      | : Gama Amino Butirik Asit  |
| <b>HDL</b>       | : High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)   |
| <b>HPA</b>       | : Hipotalamo-Pituitar-Adrenal  |
| <b>IDF</b>       | : International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)   |
| <b>MS</b>        | : Metabolik Sendrom  |
| <b>METSAR</b>    | : Metabolik Sendrom Araştırması  |
| <b>NCEP</b>      | : The National Cholesterol Education Program   |
| <b>OGTT</b>      | : Oral Glikoz Tolerans Testi   |
| <b>Rh</b>        | : Rhesus faktörü   |
| <b>SANS</b>      | : Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği)   |
| <b>SAPS</b>      | : Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği)   |
| <b>SF-36</b>     | : Short Form-36 (Kısa Form-36)   |
| <b>TA</b>        | : Tipik Antipsikotik   |
| <b>TEKHARF</b>   | : Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması  |

## TABLO LİSTESİ

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| <b>Tablo 1 :</b> Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri .....   | 11              |
| <b>Tablo 2 :</b> Bazı atipik antipsikotik ilaçların neden oldukları metabolik değişiklikler .....                                   | 18              |
| <b>Tablo 3 :</b> Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırması.....                                      | 29              |
| <b>Tablo 4 :</b> Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.....  | 30              |
| <b>Tablo 5 :</b> Hasta grubunun klinik özellikleri ve psikometrik değerlendirmeleri .....   | 30              |
| <b>Tablo 6 :</b> Hasta ve kontrol gruplarına ait metabolik parametrelerin karşılaştırılması .....                                   | 31              |
| <b>Tablo 7 :</b> Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom görülme sıklığı.....  | 31              |
| <b>Tablo 8 :</b> Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre metabolik sendrom görülme sıklığı.....                                 | 32              |
| <b>Tablo 9 :</b> Metabolik sendrom tanısı alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....     | 33              |
| <b>Tablo 10 :</b> Hasta ve kontrol gruplarının leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması .....                               | 35              |
| <b>Tablo 11 :</b> Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması .....              | 35              |
| <b>Tablo 12:</b> Remisyonadaki ve atak içindeki hastaların leptin ve ghrelin düzeylerinin Karşılaştırılması.....                    | 36              |
| <b>Tablo 13:</b> Hasta ve kontrol gruplarının SF-36 ölçek skorlarının karşılaştırılması.....  | 36              |
| <b>Tablo 14:</b> Remisyonadaki ve atak içindeki hasta gruplarının SF-36 ölçek skorlarının Karşılaştırılması.....                    | 37              |
| <b>Tablo 15:</b> Metabolik sendromu olan ve olmayan hasta gruplarının SF-36 ölçek skorlarının karşılaştırılması.....                | 38              |
| <b>Tablo 16:</b> Hasta grubunda korelasyon incelemeleri.....  | 38              |
| <b>Tablo 17:</b> Tekli lojistik regresyon analizine göre hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen faktörler.....            | 39              |
| <b>Tablo 18:</b> Çoklu lojistik regresyon analizine göre hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen en anlamlı faktörler..... | 40              |

## ŞEKİL LİSTESİ

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Şekil 1: Bazı antipsikotik ilaçlara bağlı kilo değişiklikleri .....     | 17              |
| Şekil 2: Yaş gruplarına göre hastalarda metabolik sendrom dağılımı..... | 32              |
| Şekil 3: İlaç gruplarına göre metabolik sendrom görülme sıklığı.....    | 34              |

## ÖZET

**Amaç:** Şizofreni yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini düşüren bir ruhsal hastalıktır. Şizofrenili hastalarda metabolik sendrom genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Metabolik sendrom artmış diyabet, kalp-damar hastalığı ve mortalite riski ile ilişkilidir. Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar özellikle da atipik antipsikotik ilaçlar kilo alımı, glikoz ve lipid metabolizması bozuklukları gibi metabolik yan etkilere yol açmaktadırlar. Metabolik sendrom içerdiği fiziksel rahatsızlıklar nedeniyle de yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı; şizofrenili hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığını ve etkileyen faktörleri belirlemek, metabolik sendrom kriterlerini incelemek, antipsikotik ve duygudurum düzenleyicisi ilaç kullanımı ile metabolik sendrom ilişkisini belirlemek, şizofrenili hastalarda yaşam kalitesi ve etkileyen faktörleri incelemek ve metabolik sendrom varlığının yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

**Denekler ve Yöntem:** Hasta grubu olarak şizofreni tanısı olan 103 hasta ve kontrol grubu olarak da 20 sağlıklı kişi alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapılmış ayrıca kilo ve boyları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarından; açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, total kolesterol, leptin ve ghrelin düzeylerini ölçmek için kan örneği alınmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarına psikometrik ölçekler uygulanmıştır.

**Bulgular:** Metabolik sendrom görülme sıklığı ATP-III ölçütlerine göre hasta grubunda %29.1 ve kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. Kadın hasta grubunda metabolik sendrom görülme sıklığı %34 ve erkek hasta grubunda %24 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun yaş ortalaması metabolik sendrom tanısı almayan hasta grubunun yaş ortalamasından daha yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı duygudurum düzenleyicisi ile birlikte atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda %38, tek başına atipik antipsikotik kullanan hasta grubunda %22 ve tek başına tipik antipsikotik kullanan hasta grubunda %16.7 olarak tespit edilmiştir. Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun hastalık süresi ve ilaç kullanma süreleri metabolik sendrom tanısı almayan hasta grubunkilerden daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları kontrol grubunun skorlarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



**Sonuç:** Şizofrenili hasta grubunda metabolik sendrom görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları kontrol grubunun skorlarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Özellikle yüksek yaş, kadın olmak, duygudurum düzenleyicisi ile birlikte atipik antipsikotik kullanmak, uzun hastalık ve ilaç kullanma süresi metabolik sendrom gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antipsikotik ilaç, duygudurum düzenleyicisi, metabolik sendrom, şizofreni, yaşam kalitesi.

# METABOLIC SYNDROME AND QUALITY OF LIFE AND THEIR RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

## ABSTRACT

**Aim:** Schizophrenia is a mental disorder which decreases life-span and quality of life. Metabolic syndrome is more prevalent in patients with schizophrenia than in general population. Metabolic syndrome is related to diabetes, cardiovascular diseases and increased mortality. Antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia, especially atypical antipsychotics, cause metabolic adverse events such as weight gain and disturbances of metabolisms of glucose and lipids. Metabolic syndrome also affects adversely quality of life due to including physical illnesses. In this study, we aimed to determine the prevalence of metabolic syndrome and the factors affecting this prevalence, to examine the metabolic syndrome criteria, to determine the relationship between metabolic syndrome and receiving antipsychotics or mood stabilizers, to examine the quality of life and the factors affecting this quality, and to investigate the effects of metabolic syndrome on the quality of life in patients with schizophrenia.

**Subjects and Methods:** Obtaining the informed consent, 103 patients with schizophrenia and 20 healthy controls were enrolled to the study. Waist circumference, blood pressure, body weight and height were measured, and body mass index was calculated in the subjects. Blood samples were collected from the subjects to determine the levels of fasting blood glucose, triglycerides, HDL cholesterol, total cholesterol, leptin and ghrelin. In addition, psychometric scales were applied to the subjects.

**Results:** According to the ATP-III criteria, the prevalence of metabolic syndrome was 29.1% in the patient group and 20% in the controls. The prevalence of metabolic syndrome in female and male patients was 34% and 24%, respectively. Average age was higher in patients with metabolic syndrome than in those without. The prevalence of metabolic syndrome was 38%, 22% and 16.7% in patients using atypical antipsychotics combined with mood stabilizers, atypical antipsychotics alone and typical antipsychotics alone, respectively. The duration of the disorder and periods while receiving drugs was longer in patients with metabolic syndrome than in those without. Scores on the subscales of the SF-36 scale were significantly lower in patient group than in control group. Scores on the subscales of the SF-36 scale were not significantly different among patients with or without metabolic syndrome.

**Conclusion:** Not being statistically significant, the prevalence of metabolic syndrome was higher in patients with schizophrenia than in controls. Scores on the subscales of the SF-36 scale were significantly lower in patient group than in control group. Particularly older age, female gender, using atypical antipsychotics combined with mood stabilizers and longer duration of the disorder and periods while receiving drugs were determined to be important risk factors for the development of metabolic syndrome.

**Key words:** Antipsychotic drug, mood stabilizer, metabolic syndrome, schizophrenia, quality of life

## GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni toplumlarda %1 oranında görülen (1) ve yaşam süresini kısaltan (2) ağır bir ruhsal hastalıktır. Şizofrenili hastalarda metabolik sendrom (MS) ve onun; obezite, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet gibi komponentleri genel popülasyondakinden daha yaygın olarak görülmektedir (3). Şizofrenili hastalarda MS'un daha sık görülmesinin sebebi tam olarak açıklanamamıştır (4, 5). Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (6, 7). Kardiyovasküler hastalıklar şizofrenili hastalarda mortalitenin %20'sinden sorumludur (5).

Son yıllarda şizofrenili hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi hususuna artan bir ilgi vardır (8, 9). Şizofrenili hastalar hastalığın kendi doğasına ve uygulanan tedavilere bağlı olarak günlük yaşam aktiviteleri, motivasyon, iletişim becerileri, üretkenlik ve uyum gibi alanlarda sorunlar yaşamaktadırlar (8) ve yaşam kaliteleri düşmektedir (10-12). Şizofrenili hastaların yaşam kaliteleri klinik, sosyodemografik ve tedavi ile bağlantılı faktörlerle ilişkisi açısından araştırılmış ancak sonuçlar çelişkili bulunmuştur (12).

Metabolik sendrom ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki hakkında bilinenler oldukça azdır (13). Bazı çalışmalarda MS ile yaşam kalitesi düşüklüğü arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (14, 15). Yaşam kalitesinin düşüklüğü MS'un obezite, hipertansiyon, diyabet gibi komponentleri ile ilişkilendirilmiştir (13, 14). Metabolik sendromun özellikle yaşam kalitesinin fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısı alanlarında bozulma oluşturduğu bildirilmektedir (13).

Son yıllarda özellikle atipik antipsikotik (AA) ilaçların kullanıma girmesiyle antipsikotik ilaçlarla ilişkili kilo alımı, dislipidemi (artmış serum trigliserid düzeyleri, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein-HDL) kolesterol düzeyleri ve glikoz metabolizması bozuklukları (insülin direnci, diyabet) gibi metabolik değişiklikler üzerine artan bir ilgi vardır (16, 17). Antipsikotik ilaçların şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığını, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir (4). Duygudurum düzenleyicisi (DD) ilaçların da kilo alımı başta olmak üzere çeşitli metabolik yan etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (18, 19). Antipsikotik ilaçların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri tartışmalı bir durumdur (20). Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofrenili hastalarda yaşam kalitesi skorlarının tipik antipsikotik (TA) ilaçlarla tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğu ve AA ilaçların yaşam kalitesini daha çok artırdıkları bildirilmektedir (20, 21).

Rutin klinik uygulamada daha ziyade şizofreninin tedavisine odaklanılmakta MS ve kardiyovasküler hastalıklar gibi fizikî problemlere eğilinilmemektedir. Metabolik sendromu ve beraberinde olması muhtemel kardiyovasküler hastalıkları tanımak ve çözümlmek büyük önem taşımaktadır (22). Yaşam kalitesinin şizofrenili hastaların işlevselliğinin önemli bir göstergesi olduğu görüşü giderek yaygınlaşmış ve bu kişilerin yaşam kalitesini artırmak şizofreni tedavisinin önemli bir amacı haline gelmiştir (23).

Bu çalışmanın amacı:

- i.** Şizofrenili hastalarda MS'un görülme sıklığını ve etkileyen faktörleri belirlemek, MS kriterlerini araştırmak,
- ii.** Leptin ve ghrelin hormon düzeylerinin, antipsikotik ve DD ilaç kullanımı ve MS ile ilişkisini belirlemek,
- iii.** Şizofrenili hastalarda yaşam kalitesi ve etkileyen faktörleri, ilaçların yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmak,
- iv.** Metabolik sendrom varlığının yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak,
- v.** Şizofrenili hastalarda MS ve yaşam kalitesine dikkat çekmektir.

## GENEL BİLGİLER

### ŞİZOFRENİ

Şizofreni geçen yüzyıldan beri ruh hekimliğini en çok uğraştıran fakat bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanamamış bir ruhsal bozukluktur. 19. yüzyıldan kalma bir etki ile halk arasında korku uyandıran bu hastalık; geç yaşta başlayan, insanın kişilerarası ilişkiden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendine özgü bir ie kapanım (otizm) dünyasında yaşadığı, düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal hastalıktır (24).

### TARİHÇE

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinlerin varlığı Milattan Önce 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Eski Yunan’da Milattan Sonra birinci ve ikinci yüzyıllarda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden bazı ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır (25).

İlk kez 1860 yılında Belçikalı psikiyatrist Morel, 14 yaşında bir erkek çocuğunda, aile içinde ve okulda çatışmalar ve uyum sorunlarıyla başlayıp, yıkımla sonlanan bir ie kapanma tablosu tanımlamış ve bu tabloyu Dementia Praecox olarak adlandırmıştır. Hecker 1871’de hebefreniyi ve Kahlbaum 1874’de katatoniyi tanımlamışlardır. Emil Kraepelin 1876’da bu iki klinik tabloya paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini “Dementia Praecox” başlığı

altında toplamıştır. Eugen Bleuler 1911’de yayımladığı “Dementia Praecox ve Şizofrenler Grubu” adlı kitabında, bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek Dementia Praecox yerine, zihin yarılmaması anlamına gelen “schizo-phrenia” teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür. Bunlar; otizm, ambivalans, çağrışım çözüklüğü ve anormal duygulanımdır. Kurt Schneider; işitme varsanıları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi, ‘birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir (25).

## **TANI**

Şizofreni, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)’de en az 6 ay süren ve en az 1 ayı aktif dönem belirtilerini (hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış ve negatif belirtilerden iki yada daha fazlasını) içeren bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. DSM-IV-TR klinik görünüm ve belirtilere göre şizofreniyi; paranoid, dezorganize, katatonik, ayrışmamış (farklılaşmamış) ve rezidüel tip şizofreni olarak 5 alt tipe ayırmıştır (26). DSM-IV-TR’a göre şizofreni tanı ölçütleri Ek 1’de sunulmuştur (26).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Şizofreninin sıklığı üzerine yapılan birçok araştırmanın sonuçları %0.4-0.7 arasında değişmektedir ve 15 yaşın üzerindeki nüfus için sıklık %0.30-1.20 arasında bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organization-WHO) verilerine göre Avrupa ve Asya’da hastalık sıklığı %0.85 olarak bildirilmektedir (24). Normal popülasyonda şizofrenin yaygınlık oranı %1 olarak bildirilmiştir (27).

Karşılaştırılabilir verileri elde etmek zor olsa da sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (28). Yıllık insidanslar genellikle onbinde 0.5–5 arasındadır (26). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan geniş bir epidemiyolojik araştırmaya göre yaşam boyu yaygınlık oranı %0.6-1.9 arasında bulunmuştur (24).

Şizofreni sıklıkla 15-45 yaşları arasında (erkeklerde ortalama 18-19 yaşlarında ve kadınlarda ortalama 28-29 yaşlarında) başlamakta (29) ve kadınlar ile erkekler arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı bakımından önemli fark görülmemekte olup, kadınlarda genellikle erkeklere göre daha iyi bir gidiş göstermektedir (30). Şizofreni görülme sıklığı, şehirlerde ve endüstriyel

bölgelerde köylere göre daha yüksektir. Kış aylarında ya da ilkbahar başında doğanlar enfeksiyonlara maruz kalmak ve beslenme yetersizliği göstermek açısından daha şanssızdır ve bunların merkezî sinir sistemindeki etkileri nedeniyle şizofreniye duyarlı hale gelebilecekleri bildirilmiştir (25).

## **ETYOLOJİ**

Şizofreninin fizyopatolojisini oluşturan etyolojik süreç ya da süreçler tam olarak bilinmemektedir (28). Bütün olguları ve belirtileri açıklayacak tek bir hipotez yerine farklı beyin işlevlerini etkileyen farklı beyin yapılarının, nöron tiplerinin, nörotransmitter sistemlerinin etkilendiği çok sayıda bozukluğun varolması muhtemel görünmektedir. Günümüzde şizofreni, kanser gibi çok etkenli bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Genetik yatkınlığın önemli rolü olmakla birlikte bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanması diğer etkenlerin de varlığıyla olmaktadır. Bu etkenlerin çoğu çevresel olmakla birlikte mutasyonlara yol açabilmeleri ve gen ekspresyonu üzerine etkileri nedeniyle biyolojiktirler (31).

### **Genetik Etkenler**

Şizofreni görülme oranı hastaların akrabalarında genel nüfusa göre daha yüksektir. Şizofrenlerin birinci dereceden akrabalarında, şizofreni riskinin normal popülasyona göre 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ailede etkilenmiş birey sayısı attıkça bu riskin arttığı, anne ve babası hasta olanlarda %50 (32), tek yumurta ikizinin hasta olduğu durumlarda ise %60-84 olduğu bildirilmiştir (33).

Evlat edinme çalışmalarında şizofrenili anne-babaların çocukları, sağlıklı anne-baba yanına evlatlık olarak verildiklerinde şizofreni geliştirme oranlarının genel popülasyondakinden daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir(34).

Şizofreni ile ilişkili olan çok sayıda gen bildirilmiştir. Yeni genom tarama projelerinin uygulamaya konulmasıyla birlikte 1q, 2q, 5q, 6p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q, kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair kanıtlar elde edilmiştir (35).

### **Çevresel etkenler**

Şizofreni gelişmesinde genetik etkenlerin rolü belirgin olmakla birlikte hastaların büyük bir kısmında hastalığın ortaya çıkışında çevresel risk etkenlerinin de gerekli olduğu anlaşılmıştır. (36). Nitekim tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı yüzde yüz değildir (33). Bu çevresel etkenler; hamilelik ve doğum komplikasyonları, hamilelik sırasında influenza



epidemilerine maruz kalma veya maternal açlık, Rhesus (Rh) faktörü uyuşmazlığı ve kış doğumlarının fazlalığıdır (28).

### **Obstetrik Komplikasyonlar**

Şizofrenili hastalarda, sağlıklı kontrollere ve hastaların sağlıklı kardeşlerine göre doğum öncesi ve doğum komplikasyonu öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (37).

Geriye dönük olarak yapılan toplum çalışmaları, şizofreni ile özellikle üç grup komplikasyon arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir: **1. Gebelik komplikasyonları:** Kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi. **2. Fetal gelişim bozuklukları:** Düşük doğum ağırlığı, doğumsal malformasyonlar, baş çevresinin küçük olması. **3. Doğum komplikasyonları:** Rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan girişimi. Özellikle gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına yol açan durumların şizofreni gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (25).

### **Annede İnfluenza Öyküsü**

Birçok epidemiyolojik çalışmada hamileliğin 2. trimesterinde influenza epidemisine maruz kalan kadınların çocuklarının şizofreni açısından artmış bir risk taşıdığı bildirilmiştir (38). Bu gözlemler; ateş, sitokin aktivasyonu gibi maternal enfeksiyon bulgularının nöral hücre göçünün etkin olduğu bu devrede normal beyin gelişimini etkiliyor olabileceğini akla getirmektedir. İnfluenza salgını olan ülkelerde yapılan araştırmalara dayanarak şizofreni hastalarının doğum günlerinin kış ve ilkbahar aylarına rastladığı varsayımı henüz kanıtlanmış değildir (39). Son yıllarda gebeliğin 2. trimesterinde geçirilen başka solunum yolu enfeksiyonları, kızamıkçık, poliovirus ve herpes simplex gibi enfeksiyonlarında çocukta şizofreniye yol açabileceği öne sürülmüştür (40).

### **Sosyoekonomik nedenler**

Şizofreni üzerine etkisi olan birçok sosyodemografik faktör bulunmaktadır. Fakirlik ve düşük sosyoekonomik düzey şizofreni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (41). Bu ilişki iki hipotez ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi; stresli yaşam olayları şizofreni riskini artırmaktadır ve sosyal koşullar şizofreninin ortaya çıkmasında önemlidir. İkincisi; şizofreni bireyin sosyal ve iş yaşamındaki işlevselliğini bozmakta ve bu durum şizofrenili hastaların sosyoekonomik olarak daha düşük seviyelere kaymalarına neden olmaktadır (42).

## **Nöroanatomik bulgular**

Şizofrenili hastalarda en sık bildirilen nöroanatomik bulgu, sağlıklı kontrollere göre özellikle lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme olmasıdır. Buna beyin hacminde ve kortikal gri cevherde genel bir azalma olması da eşlik etmektedir. Şizofrenili hastalarda frontal loblar, amigdala, hipokampus, parahipokampus, talamus, medial temporal lob, singulat girus ve üst temporal loblarda hacim azalması tespit edilmiştir. Kortikal hacim azalmasının en belirgin olduğu bölgeler, temporal lob özellikle de medial yapılar olarak bildirilmektedir (43).

## **İşlevsel görüntüleme çalışmaları**

Şizofrenide işlevsel ve metabolik bozuklukları araştırmak için bölgesel beyin kan akımı çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar bölgesel beyin kan akımının ve beyin glikoz kullanımının pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT) kullanılarak ölçülmesine dayanmaktadır (25). İlk yapılan beyin kan akımı çalışması ksenon kullanılarak yapılmış ve normalde beyin ön bölgelerine olan kan akımının arka bölgelerine göre daha fazla olması beklenirken şizofrenili hastalarda beyin ön bölgelerine olan kan akımında azalma olduğu gözlenmiş ve bu 'hipofrontalite' olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmaların çoğunda da doğrulanmıştır (43).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile şizofrenili hastaların frontal bölgelerinde, nöron yitimine işaret eden N-asetil aspartat yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir (44). İşitme varsanırları olan şizofrenili hastalarda yapılan çalışmaların neredeyse hepsinde varsanırlar sırasında sol üst ve orta temporal bölgede etkinlik artışı olduğu ortaya konulmuştur (24).

## **Nöropatolojik bulgular**

Şizofrenili hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda en sık bildirilen anormallikler; kortikal ve hipokampal nöronlarda küçülme, dorsal talamusta nöron sayısında azalma, hipokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma, entorinal korteksde displazi olması ve gliosis olmaması olarak sıralanmaktadır. Hücre yoğunluğunun, beyaz cevherin yüzeyel katmanlarında azalmış ve derin katmanlarında artmış olduğu bildirilmiştir (45). Hipokampus'ta piramidal hücrelerin diziliminde farklılıklar olduğu, prefrontal kortekste GABAerjik (Gama aminobütirik asit) nöron sayısında azalma olduğu ve derin katmanlarda ise daha fazla piramidal hücre olduğu gösterilmiştir (46).

## **Elektrofizyolojik bulgular**

Şizofrenili hastalarda özgül olmayan Elektroensefalografi (EEG) anormallikleri tanımlanmıştır. Uyarılmış potansiyel çalışmalarında elde edilen bulgular, bu hastalarda dikkat ve bilgi işleme süreçlerinde bozukluklar olduğunu ve uyarıyı filtre etme yetisindeki yetersizlikler nedeniyle aşırı uyaran yükü altında olduklarını düşündürmektedir (31).

## **Biyokimyasal teoriler**

### **Dopamin**

Dopaminerjik etkinlikte artış olduğu hipotezi dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlere dayanmaktadır (45). Dopamin sisteminin etkinliğini artıran amfetamin, kokain, levodopa, metilfenidat gibi maddeler şizofreniye benzer psikotik durumlara yol açabilmektedir. Bu maddeler şizofrenili hastalara uygulandığında varsanı ve düşünce bozuklukları gibi semptomlarda artışa yol açmaktadır. Şizofrenide; subkortikal yapılarda aşırı, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu bildirilmiştir. Mezolimbik dopamin projeksiyonlarındaki etkinlik artışının pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin projeksiyonlarındaki etkinlik azalmasının da negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia edilmiştir (47).

### **Serotonin**

Serotonerjik halüsinojenlerin; algı bozukluklarına, varsanılara, dikkatte azalmaya, duygudurumda oynamalara ve formel düşünce bozukluğuna yol açması bu nörotransmitterin şizofreni patofizyolojisindeki önemini göstermektedir. Yeni kuşak antipsikotiklerin, serotonin reseptörleri üzerine olan etkileri bu ilgiyi artırmıştır (31). Şizofrenili hastalarda; kortekste, 5-HT 2A (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 2A) yoğunluğunda azalma ve 5-HT 1A (serotonin 5-hidroksitriptamin tip 1A) yoğunluğunda artma olduğu bildirilmektedir (46).

### **Noradrenalin**

Şizofrenili hastaların bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik yayılımın çoğaldığı bildirilmiştir. Fakat noradrenalin yıkım ürünü olan 3-metoksi 4-hidroksifenilglükol'e (MHPG) yönelik çalışmalar bir sonuç vermemiştir. Paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısı ve plazmadaki noradrenalin düzeylerinde artma olduğu bildirilmektedir (24).

## **Glutamat**

Şizofrenide glutamatın rolünü araştıran çalışmalarda şizofrenili hastalarda kontrollere göre frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal alanlarda glutamat etkinliğinde azalma saptanmıştır. Glutamatın rolüne dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında; hipokampal ve kortikal nöronlarda ekzitotoksik hasar olması, nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması, dopamin ve glutamat sistemleri arasındaki etkileşim yer almaktadır (31, 46).

## **Gama aminobütirik asit (GABA)**

Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA gerilim bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir (24). Teorik olarak GABAerjik nöronların kaybı dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye neden olabilmektedir (48).

## **Nörogelişimsel Hipotez**

Şizofreni patofizyolojisi ile ilgili temel tartışmalardan birisi şizofreninin nörogelişimsel bir hastalık mı yoksa nörodejeneratif bir hastalık mı olduğu ile ilişkilidir. Şizofrenili hastaların çocukluk öykülerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular olduğu bilinmektedir. Beyinde erken dönemde ortaya çıkan yapısal değişikliklerden yıllar sonra psikozun ortaya çıkması şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu hipotezine yol açmıştır (49). Diğer taraftan şizofreni nörodejeneratif bir hastalık olarak da kabul edilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler; yeni hastalarda daha nadir ve hafif iken, kronik durumlarda daha ön planda ve ağırdır. Şizofreni belirtileri başladıktan sonra tedavisiz geçen süre ne kadar fazlaysa prognozun o kadar kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca tedavi görmemiş hastalarda bilişsel kayıplar daha fazla olmaktadır. Bu da dejeneratif bir sürecin varlığını ve bunun antipsikotik ilaçlarla kısmen önlendiğini göstermektedir (50).

## **METABOLİK SENDROM**

Metabolik sendrom multisistem bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Ağır psikiyatrik hastalığı olanlarda genel populasyona göre daha sık görüldüğü iddia edilen MS (3), genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan ve birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur (51). Bu sendromun başlıca elemanları; insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, Tip 2 diyabet, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve abdominal obezite (abdominal yağlanma)'dir (52). Son

yıllarda insülin direnciyle alâkalı vasküler inflamasyon bozuklukları ve hipofibrinoliz gibi bazı kardiyovasküler risk faktörleri de MS'a dahil edilmiştir (53).

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistans sendromu gibi terimlerin hepsi; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi ve glikoz metabolizması bozuklukları gibi bir grup metabolik ve kardiyovasküler anormallikleri tanımlayacak şekilde adlandırılmıştır (54, 55). Metabolik sendromun temelinde yatan esas fizyopatolojik olay hedef dokuların insülinin uyardığı glikoz kullanımına direncidir. Metabolik sendrom gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeni ile yaygın hale gelerek ateroskleroza bağlı, kardiyovasküler hastalıkların sıklığında (51) ve mortalitede (16) artışa yol açmaktadır. Metabolik sendromun oluşmasına genetik faktörler, fiziksel aktivitenin azlığı, düzensiz diyet alışkanlıkları, sigara içimi, alkol ya da madde kötüye kullanımı gibi çevresel faktörler ve ilerleyici kilo alımı katkıda bulunmaktadır (51). Metabolik sendrom tanısı alanların; 3 kat artmış koroner arter hastalığı ve inme riskine, bunun yanında da 6 kat artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahip oldukları bildirilmektedir (56).

### **Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

En sık kullanılan MS tanı kriterleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (The National Cholesterol Education Program-NCEP) tarafından tanımlanan Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Protocol III-ATP III)'dir (54). Diğer bir tanımlama da Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association-AHA) tarafından yenilenen ATP-III A (Adapted Adult Treatment Protocol III-Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli)'dir (57). Hem ATP-III hem de ATP-III A tanımlamalarında MS için 5 ölçüt belirlenmiş ve bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki tek fark açlık kan glikozu sınırının ATP-III ölçütlerine göre 110 mg/dL, ATP-III A ölçütlerine göre 100 mg/dL olarak kabul edilmesidir. En son tanımlama ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) tarafından yapılmıştır (58). Bu tanımlamada da MS tanısı için 5 ölçüt belirlenmiştir. Bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiş ve tanı için bu ölçüt pozitif olmak kaydıyla ek 2 ölçütün daha pozitif olması koşulu aranmıştır. Bunun yanında tüm tanımlamalar için antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilmektedir (59). Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri

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

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

### Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır ve 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir (51). Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda MS görülme sıklığı ATP-III tanı kriterlerine göre erişkinlerde %21.8 olarak bildirilmiştir (60). Avrupa'da ise MS görülme sıklığı genel popülasyonda %18-20 olarak bulunmuş ve ABD'den daha düşük olduğu bildirilmiştir (22). Kozan ve arkadaşları tarafından ülkemizde genel popülasyonda yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS görülme sıklığı %33.9 olarak bildirilmiştir (61). Onat ve arkadaşları tarafından ülkemizde Türk erişkin popülasyonunda yapılan Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında ise MS'un 30 yaşın üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir (62).

Birçok çalışmada şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığı genel popülasyondan çok daha yüksek bulunmuştur (3, 6, 16, 63). Metabolik sendrom gelişme riski açısından şizofreni hastalığına sahip olmak, genel nüfusa göre erkeklerde %85 ve kadınlarda %140 oranında daha fazla risk getirmektedir (7). Şizofrenili kadın hastalarda, MS görülme sıklığının erkek hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (6, 7). McEvoy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığı erkek hastalarda %36 ve kadın hastalarda ise %51.6 olarak bildirilmiştir (7).

## **Metabolik Sendromun Komponentleri**

### **A. Abdominal obezite**

Obezite, hem iç organlarda hem de subkutan dokuda yağların artmasına bağlıdır. Kilo alımının tehlikeli olanı iç organlarda olan (abdominal-santral) obezitedir (64, 65). Santral kilo alma eğilimi olan bireylerin MS'lu olabileceği düşünülmektedir (66). 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 olduğu bildirilmektedir (67). Abdominal obezite kadınlarda bel çevresinin 88cm ve erkeklerde 102cm olması halinde düşünülmektedir. Bu değerler adolesanlar ve Asya'lılarda biraz daha düşük olabilmektedir (68). Besin ve İlaç Yönetimi (Food and Drug Administration-FDA) başlangıç ağırlığından %7 daha çok ağırlık artışı kilo artışı olarak kabul etmektedir (69). Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı Tip 2 diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (18). Visseral yağ dokusunun dolaşıma pek çok sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (53, 70).

Şizofrenili hastalar obezite açısından genel popülasyona göre daha büyük bir riske sahiptir ve bu hastaların %40-60'ının aşırı kilolu veya obez oldukları bildirilmektedir. Aşırı kilo ve obezitenin hastalıkla ilişkili faktörler ve/veya tedavide kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (71). Vücut yağ dağılımı açısından şizofrenili hastalar ve sağlıklı kontroller arasında farklılıkların olduğu bildirilmektedir. Hiç antipsikotik ilaç tedavisi görmemiş ve şu anda ilaç almayan şizofrenili hastalarda yapılan bir çalışmada ilaç tedavisinden bağımsız olarak daha yüksek bel/kalça oranı ve üç kat fazla visseral yağlanma olduğu bildirilmiştir (72).

### **B. Dislipidemi**

Dislipidemi, lipid düzeyinin normal olmadığı bir durum olup plazma trigliserid düzeylerinin yükselmesi (>150 mg/dL), HDL kolesterol düzeylerinin düşmesi (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50mg/dL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin artması ile

karakterizedir (18). Yükselmiş açlık plazma trigliserid düzeyi potansiyel insülin direnci için önemli bir işarettir (4). Dislipidemi oldukça aterojeniktir ve bu durum yol açtığı sonuçlar nedeniyle çok önemlidir (73, 74). Atereskleroz; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarına yol açarak dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (75).

### **C. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, MS'ü olan hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Sistolik tansiyonun 130 mmHg veya üzerinde olması ve diyastolik tansiyonun 85 mmHg'nın üzerinde olması MS açısından risk olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glikoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte (76). Hipertansiyon'lu hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır. Uygun farmakolojik tedaviyle kan basıncının düşürülmesi insülin direncini geriletirken (77), insülin direncinin tedavi edilmesinin de kan basıncının düşmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (78, 79). İnsülin direncinin direkt olarak hipertansiyon gelişimine ve diğer anormal vasküler değişikliklere bağlı olduğu (80) ve endotelyal hücre fonksiyonu ile vasküler sinyalleşmeyi (nitrik oksit gibi mediatörler ile) direkt olarak etkilediği bildirilmiştir. İlave olarak artmış insülin düzeylerinin, sempatik sinir sistemi aktivitesini ve sodyum tutulumunu artırabileceği bildirilmiştir (81).

Şizofreni ve hipertansiyon arasındaki ilişki hâlâ tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalar hipertansiyon riskinin şizofrenili hastalarda normal popülasyona göre daha azalmış olduğunu ortaya koyarken (4) bazı çalışmalar ise şizofrenili hastalarda hipertansiyon yaygınlığının arttığını bildirmektedir (82).

### **D. Glikoz homeostasis bozuklukları (insülin direnci, glikoz intoleransı, diyabet)**

İnsülin direnci, MS'un temelinde yatan esas patofizyolojik olaydır (83). Metabolik sendrom tanısı konulmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve Tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan bireylerin bir çoğunda da insülin direnci gözlenmektedir. Abdominal obezitesi olan kişiler kontroller ile karşılaştırıldığında insülin tayini ile beraber yapılan oral glikoz tolerans testinde (OGTT) glisemi düzeyleri aynı olmasına rağmen yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez bir kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için obez olmayan kişilere nazaran daha fazla insülinemiye gereksiniminin olduğu bildirilmiştir (84). İnsülinin



doğrudan lipid metabolizmasını etkilediği de bilinmektedir. Hiperlipidemi ve hipertrigliserideminin, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (85).

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) tanımlamasında açlık glikoz seviyelerinin 110-126 mg/dL arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100-126 mg/dL arası olması önerilmiştir (86). Bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ise oral glikoz tolerans testinin (OGTT) 120. dakika değerlerinin 140-200 mg/dL arasında bulunmasıdır. Bozulmuş açlık glikozu ve BGT bir arada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilmektedir. Bu hastalarda diyabet ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Metabolik sendrom ölçütlerini karşılayan diyabetik olmayan hastaların, kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet gelişimi için yüksek risk taşıdıkları bildirilmektedir (87). Diyabetli hastalarda görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde; hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmaların rol oynadığı bildirilmektedir (88).

Şizofreni ve diyabet arasındaki ilişki yüzyılı aşkın zamandır tanımlanmaktadır. Son zamanlardaki çalışmaların çoğu şizofrenili bireylerde BGT, insülin rezistansı ve Tip 2 diyabet yaygınlığının genel popülasyondakine göre 2-3 kat arttığını göstermiştir (2, 5, 89). Şizofrenili hastalardaki artmış diyabet yaygınlığının altında yatan mekanizmaların antipsikotik ilaçların yan etkileri, çevresel faktörler ve genetik faktörler olduğu bildirilmiştir (90). Şizofrenili hastalarda diyabet oranının %16 kadar olduğu, cinsiyet farkı göstermediği ve bu oranın yaşla düzenli biçimde arttığı bildirilmektedir (91). Şizofrenili hastalarda, Tip 2 diyabetin normal nüfusa göre daha yüksek oranda görülmesinin hastalığın kendisinden kaynaklandığına dair deliller vardır. Bunlardan birincisi; şizofrenili hastaların şizofren olmayan birinci dereceden akrabalarının yüksek oranda Tip 2 diyabete sahip olması (%19-30), bu iki hastalık arasında genetik bir ilişki olduğunu işaret etmektedir (92). İkincisi; şizofrenili hastalarda antipsikotik ilaçların kullanımından önce de diyabet riski, insülin rezistansı ve BGT'nin olduğu bildirilmektedir (5, 92). Ryan ve arkadaşları tarafından şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan genç hastalarda yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı bilinen şizofreninin tek başına “bozulmuş glikoz toleransından sorumlu bağımsız bir risk etkeni olduğu” sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada şizofrenili hastaların %15'den fazlasının BAG, hiperinsülinemi ve yüksek kortizol düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir (2, 87, 92). Mukherjee ve arkadaşları İtalya'da yaptıkları bir çalışmada

şizofrenili hastalarda diyabet yaygınlığını %15.8 olarak bulmuşlar ve bu oranın genel popülasyondaki diyabet yaygınlığından (%2–3) beş kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (89). Subramaniam ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da hiç antipsikotik ilaç kullanmamış şizofrenili hastalarda diyabet yaygınlığı %21 olarak bildirilmiştir (87).

### **Metabolik sendromda risk faktörleri ve etyoloji**

Metabolik sendromun görülme sıklığı yaş ile artmaktadır (51, 93) ve 20’li yaşlardaki kişilerin %10’unda, 60’lı yaşlardaki kişilerin ise %40’ında görüldüğü bildirilmektedir (93). Siyah ırkta ve meksika kökenli Amerika’lılarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Tip 2 diyabet veya gestasyonel diyabet açısından aile hikayesinin bulunması, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve polikistik over sendromunun MS’un gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir. Beden kitle indeksi (BKİ) %25’ten fazla olduğunda da MS gelişme riski artmaktadır (93). Metabolik sendrom ve onun sonuçlarıyla ilişkili pek çok risk faktörü bildirilmiştir. Bunlar; kanın pıhtılaşma anormallikleri, otonomik nöropati, artmış kardiyovasküler hastalık riski, hiperfaji, yağ içeriğinden zengin diyet, sigara içimi, azalmış fiziksel aktivite, artmış alkol tüketimi, adipoz doku fizyolojisinde değişiklikler, seks hormonu anormallikleri, azalmış büyüme hormonu, hiperkortizolemi, stresle başa çıkma zorlukları ve bozulmuş glukokortikoid reseptör fonksiyonudur (5, 16).

### **Kalıtsal Faktörler**

Genetik faktörlerin şizofreni etyolojisinde önemli olduğu bildirilmektedir. Diyabet ve şizofreni genlerinin haritasını yapan çalışmalar devam etmektedir. Şizofreniye yatkınlık genlerini içeren 6p ve 8p gen bölgeleri için güçlü kanıtlar vardır ve 6q, 13q ve 22q gen bölgeleri de çalışılmıştır. Hem diyabete hem de şizofreniye yatkınlık oluşturan kromozomal bölgeler arasında bağlantı olabileceği bildirilmektedir (90). Ghrelin genindeki mutasyonların da MS gelişimi için risk oluşturabileceği bildirilmiştir (94).

### **Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi**

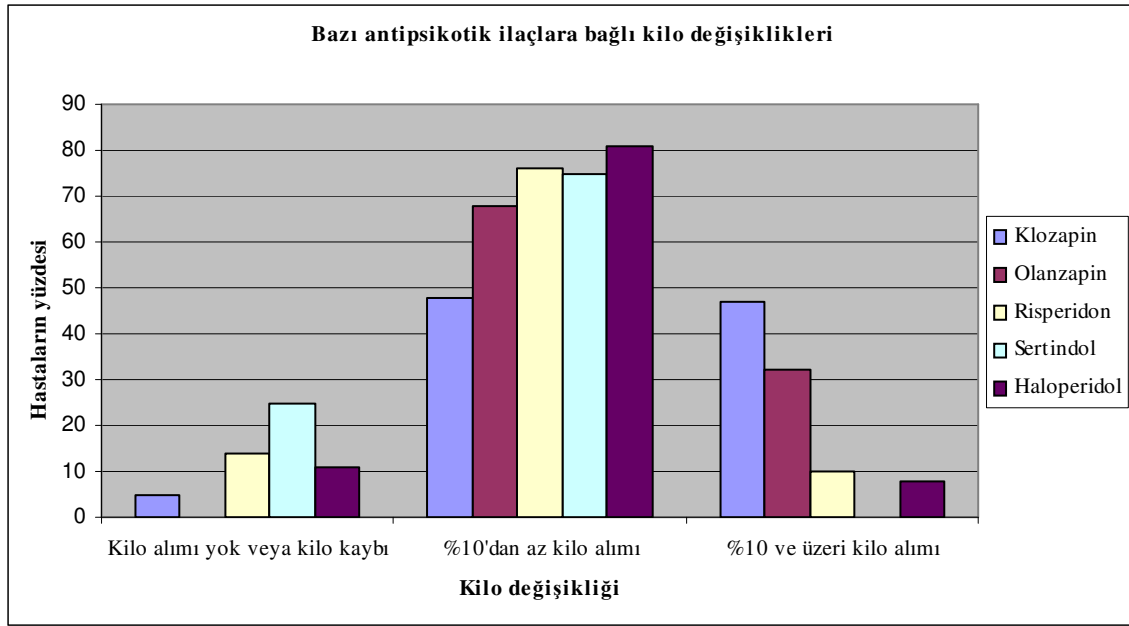
Bu sendromun patogenezi açık olmamakla birlikte düzensiz diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivitenin azlığı gibi çevresel faktörlerin, çoğunluğu bilinmeyen genetik faktörlerle birbirini etkilemesinin bu sendroma neden olabileceği bildirilmektedir (16). Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin (dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezite) hepsinin temelinde insülin direnci rol oynamaktadır. Daha önce hiç ilaç kullanmamış şizofrenili

hastalarda otonomik sinir sistemindeki denge hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminin hipereksitabilitesi tarzında değişmekte ve bu durum antipsikotik tedavi ile önemli ölçüde normalize olmaktadır. Bu bulgular şizofrenili hastalarda otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun karakteristik bir anormallik olduğunu göstermektedir. Bu durum, sempatik sinir sisteminin stimülasyonunu içeren MS'un çeşitli komponentlerinin altında yatan muhtemel bir patofizyolojik mekanizma olarak ilginçtir. Şizofrenili hastalarda hem sempatik sinir sisteminin hem de adrenokortikal eksenin artmış aktivitesinin olduğuna dair kanıtlar bildirilmektedir (5).

Obezite ve MS arasındaki ortak fizyopatolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmektedir (95, 96). Metabolik sendromu olan bireylerde, açlık serum kortizol düzeylerinin yükseldiğini ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (97). Ayrıca şizofrenili hastalardaki HPA eksen hiperaktivitesinin hiperkortizolemiye yol açtığı ve bunun da insülin rezistansı, glikoz intoleransı ve artmış visseral yağ depolanmasına neden olabileceği bildirilmektedir (5). Uzun süreli stres ve HPA eksenin kronik aktivasyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (92). Bu bulguların şizofreni ile MS ve onun risk faktörleri arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği bildirilmektedir (5).

## **ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR VE METABOLİK SENDROM**

Antipsikotik ilaçlar klorpromazinin Fransa'da ilk kez sentez edildiği 1950'li yıllarda kullanıma girmiştir ve 1960'da klozapinin tedaviye girmesinden sonra AA kavramı gelişmeye başlamıştır (25). Son yıllarda antipsikotik ilaçlarla ilişkili kilo alımı, artmış serum trigliserid düzeyleri, azalmış HDL kolesterol düzeyleri ve hiperinsülinemi gibi metabolik sonuçlar üzerine artan bir ilgi vardır (16, 98). Antipsikotik ilaç alan hastaların %50'sinde klinik olarak belirgin kilo alımı ortaya çıkmakta ve bu durumun da şizofrenili hastaların MS'un bazı komponentlerini daha çok geliştirmesi riskini açıklayabileceği bildirilmektedir (87, 92). Antipsikotik ilaçların kilo alımı üzerine etkileri; klozapin ve olanzapin de çok yüksek, ketiyapin, zotepin, klorpromazin ve tiyoridazin de yüksek, risperidon ve sertindol de ılımlı, ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin ve pimazid de düşüktür (Şekil 1) (21, 99).



**Şekil 1:** Bazı antipsikotik ilaçlara bağlı kilo değişiklikleri

Antipsikotik ilaçlara bağlı kilo alımının altında yatan mekanizmalar multifaktöriyeldir. Bunlar; kolinerjik, serotonerjik ve histaminerjik yolların blokajını içermektedir (4, 99). Hipoöstrojenemi ve hipoprogesteroneminin TA'lerle tedavi boyunca kilo alımının erken ve geç evresinde rol alabilecekleri bildirilmiştir. Tipik antipsikotikler ile tedavi edilen kadınlar sıklıkla düşük serum östradiol düzeyi ve erkekler düşük serum testosteron düzeyi gösterirler. Bu endokrin profil hiperprolaktinemi ile ilişkilidir, hipotalamustaki ilaç etkilerini yönetir ve böylece kilo alımına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (99).

Antipsikotik ilaçların şizofrenili hastalardaki artmış diyabet, MS ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili oldukları bildirilmektedir (4). Atipik antipsikotiklerin TA'lere göre daha çok kilo alımına, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında bozulmalara yol açtıkları, kardiyovasküler hastalık riskini artırdıkları ve daha yüksek oranda mortaliteye neden oldukları bildirilmektedir (87, 100). Bazı çalışmalarda metabolik yan etkiler açısından AA ilaçların kendi aralarında da farklılıkların bulunduğu bildirilmiştir (Tablo 2) (18, 101, 102).

**Tablo 2:** Bazı atipik antipsikotik ilaçların neden oldukları metabolik değişiklikler

| Atipik Antipsikotikler | Kilo alımı | Diyabet riski | Dislipidemi |
|------------------------|------------|---------------|-------------|
| Klozapin               | +++        | +             | +           |
| Olanzapin              | ++         | +             | +           |
| Risperidon             | ++         | ?             | ?           |
| Ketiypin               | ++         | ?             | ?           |
| Ziprasidon             | +/-        | -             | -           |
| Aripiprazol            | +/-        | -             | -           |

Atipik antipsikotik ilaçlarla oluşan obezite ve glikoz metabolizması bozuklukları arasında henüz doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Bu ilaçların pankreas üzerine toksik etkileri, adrenerjik antagonizma, insülin reseptör bölgesinin bağlanma özelliklerinde değişiklikler gibi diğer muhtemel mekanizmalarla beraber obezitenin yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan diyabetle ilişkisi ile ilgili yaklaşımlar hâlâ önemini korumaktadır (17, 99). Bazı çalışmalarda ise AA'ler arasında kilo alımı, diyabet ve MS gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (100, 103).

Lipid profillerindeki bozulmaların birçoğu AA'lerin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (104). Kilo artışının periferik insülin direnci ve diyabete neden olmasının yanısıra lipid metabolizması üzerine de önemli etkileri (trigliserid ve kolesterol seviyelerinde artış gibi) vardır. Yüksek trigliserid düzeylerinin, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi ciddi komplikasyonların gelişme riskini artırdıkları bildirilmiştir (69). Lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi DD ilaçların da kilo alımı başta olmak üzere çeşitli metabolik yan etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (18, 19).

## LEPTİN

Leptin, Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen bir polipeptid hormon olup (105), hipotalamus aracılığıyla iştahı azaltarak besin alımının düzenlenmesinde rol almaktadır (106). Leptin vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptid Y ile birlikte bir geri bildirim halkası oluşturur (107). Ayrıca üreme ve diğer endokrin işlevlerin kontrolünde de rol alır (99). Asıl sentez yeri beyaz yağ dokusudur ve daha az miktarda da esmer yağ dokusu, mide, iskelet kası, plesanta ve meme dokusundan sentezlendiği bildirilmiştir (108).

İnsülin, adipozitlerden leptin salınımını düzenleyen temel uyarıcı olup, süregelen insülin artışının leptin salınımını artırdığı bildirilmiştir (109). Hipotalamo-pituiter-adrenal eksenin yetersiz kontrolünün, obezite ve yetersiz leptin düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (110). Bu hormonun, yağ asitlerinin ve trigliseridlerin sentezini azaltarak ve lipid oksidasyonunu artırarak intrasellüler lipid konsantrasyonunu etkilediği bildirilmiştir. Son zamanlardaki birçok çalışma, psikiyatrik hastalıklarda leptin düzeyleri üzerine odaklanmıştır (19). Leptin ya da leptin reseptörlerindeki defisit, hiperfaji ve obezite ile sonuçlandığı bildirilmektedir (111). Bununla birlikte birçok obez insanda leptin konsantrasyonu yüksek bulunmaktadır. Bunun nedeninin; leptin direnci ya da yağ dokusunun artışı sonucu, leptin salgısının artmasının olabileceği bildirilmiştir (112). Leptin, Histamin-1 reseptörleri üzerinden santral histaminerjik sistemin aktivasyonu yoluyla beslenme davranışını etkilemektedir. İnsanlarda dolaşımdaki leptin düzeyleri vücut ağırlığı ve BKİ ile yakından ilişkilidir. Vücut yağ kitlesindeki azalma leptin düzeyinin azalması ile sonuçlanır ve böylece besin alımı artırılır (113). Serum leptin konsantrasyonu ile total kolesterol, trigliserid ve vücut yağ oranı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (114). Halen antipsikotiklere bağlı obezite ve diğer metabolik anormalliklerde leptinin spesifik rolü üzerine fazla kanıt mevcut değildir (99). Bazı çalışmalarda AA'lerin kullanımı ile plazma leptin düzeyleri ve kilo alımı arasında pozitif ilişki bulunduğu bildirilmiştir (115, 116). Atipik antipsikotiklerden en çok kilo artışı yapan klopazin ve olanzapinin adipozitlerden leptin salınımını uyararak (109) serum leptin düzeylerini belirgin şekilde artırdıkları (107, 117 ) ve neden oldukları kilo alımının artmış leptin düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (19).

## **GHRELİN**

Ghrelın, 28 aminoasitlik lipopeptid yapısında bir hormondur (118). Büyüme hormonu salgılayan reseptörlerin endojen ligandı olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde büyük oranda mide fundus mukozasının oksintik hücrelerinden salgılanır. Bunun dışında daha az olarak bağırsaklar, kalp, üreme organları, pankreastaki alfa ve beta hücreleri, granülositler, tiroid bezi, hipotalamus, böbrek ve plesantadan salgılanmaktadır. Ghrelın reseptörleri merkezi sinir sistemi, tiroid bezi ve pankreas gibi endokrin organlar, kalp, iskelet kası, adipoz doku ve gastrointestinal bölgelerde bulunmaktadır (100). Ghrelının keşfedilen ilk etkisi büyüme hormonu salgısını artırması olup bunun yanında; prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), glukagon, kortizol, aldosteron ve epinefrin salınımını da artırmaktadır. Ghrelın açlık durumunda kanda en yüksek düzeyde bulunur. İştah açıcı (oreksijenik) etkisi vardır ve yiyecek alımı ile miktarı azalmaktadır. Bu etkisi, merkezi sinir sisteminde leptinin etkisi ile

zıttır (109). Palik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ghrelin düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu ancak bu olgulardaki diyabet, açlık kan şekeri ve OGTT sonuçları ile bağlantısız ve BKİ ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Atipik antipsikotik ilaçlar monoaminerjik reseptörlere yüksek afiniteye sahiptir. Monoaminerjik transmisyonun modifikasyonu ise yüksek ghrelin düzeylerine katkıda bulunarak, yiyecek alımı ve vücut ağırlığını artırmaktadır (100).

Bir çalışmada düşük ghrelin seviyelerinin MS'un bir indikatörü olduğu bildirilmiştir (119). Ghrelinin karbonhidrat metabolizması üzerine bazı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Ghrelinin intravenöz yolla verilmesi pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını inhibe eder. İnsülin ve ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki hakkındaki veriler çelişkilidir. Muhtemelen insülin, ghrelin sekresyonunu inhibe ederek dolaşımdaki ghrelin düzeylerini azaltır. Hepatositlerde glukoneojenezisi stimüle eder, preadiposit ayrımını stimüle eder, vücut yağ kitlesini artırır ve leptinin anoreksijenik etkisini inhibe eder (120). Hipotalamusta bulunan Y nöronlarından gelen geribildirim mekanizması ile ghrelin/leptin etkileşimi kontrol edilmekte ve vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır (121). Negatif enerji dengesinin mevcut olduğu açlık ve anoreksia nervosa gibi durumlarda leptin düzeyi azalırken, ghrelin düzeyi artmakta, pozitif enerji dengesinin mevcut olduğu aşırı beslenme ve obezite gibi durumlarda ise ghrelin düzeyi azalırken, leptin düzeyi artmaktadır (122). Bazı çalışmalarda serum ghrelin düzeyleri ile leptin düzeyleri ve BKİ arasında negatif ilişki bulunduğu bildirilmiştir (123).

## **ŞİZOFRENİ VE METABOLİK SENDROM**

Şizofreni yaşam süresini kısaltan bir hastalıktır (2). Şizofrenili hastaların genel popülasyona göre dolaşım, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistem hastalıklarına bağlı olarak 2 kat kadar artmış morbidite ve mortalite riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Bu hastaların yaşam süreleri genel popülasyondan %20 (kimi araştırmacılara göre yaklaşık 6-7 yıl) daha kısadır (2, 5, 4, 16) ve bu durum sadece kaza ve intihar gibi doğal olmayan ölümlerle açıklanamamaktadır (5, 16). Şizofrenili hastalardaki artmış mortalitenin %60'ı fiziksel hastalıklara, %28'i intihara, %12'si de kazalara atfedilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar şizofrenili hastalardaki mortalitenin %20'sinden sorumludur ve bu hastalarda her iki cinsiyetteki ölümlerin en sık nedeni iskemik kalp hastalığı olarak bildirilmiştir (5). Şizofrenili hastalarda MS'un daha sık görülmesinin sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak normal popülasyonda da etkili olan düzensiz beslenme alışkanlıkları, sigara içimi, alkol ya da madde

kötüye kullanımı ve sedanter yaşam tarzı gibi faktörlerin şizofrenili bireylerde MS'un gelişimine daha fazla katkıda bulunduğu bildirilmiştir (4, 5, 18). Mukherjee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ilginç bir şekilde hiç antipsikotik ilaç kullanmayan şizofrenili hastalarda antipsikotik ilaç kullanan şizofrenili hastalara göre daha fazla diyabet görüldüğünü bildirmişlerdir (5). Bir çalışmada diyabetik şizofrenili hastalar ve psikotik olmayan diyabetik hastalarda BKİ ve obezitenin global ölçümlerinin benzer bulunduğu bildirilmiştir (5). Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca koroner kalp hastalığı riskini 2-4 kat artırmakta ve hastaların yaşam süresini kısaltmaktadır. (87).

## **ŞİZOFRENİ VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİ**

Yaşam kalitesi ölçümleri 40 yılı aşkın bir süredir sağlık araştırmacılarının ilgi alanı olmuş ve son yıllarda klinik psikofarmakoloji çalışmalarında da dikkate alınmaya başlanmıştır (124). Şizofrenili hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi hususuna da artan bir ilgi oluşmuş ve konuyla ilgili çalışmalar oldukça artmıştır (8, 9). Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) ve benzeri kurumlar yeni psikotrop ilaçlara onay verirken yaşam kalitesi ölçümlerine dair sonuçları da dikkate almaya başlamışlardır (124). Şizofrenili hastalar hastalığın kendi doğasına ve uygulanan tedavilere bağlı olarak günlük yaşam aktiviteleri, motivasyon, iletişim becerileri, üretkenlik ve uyum gibi çeşitli alanlarda sorunlar yaşamaktadırlar (8). Şizofreni tedavisinin amacının; şizofreni belirtilerinin azaltılması ve yinelenmelerin önlenmesinin yanında yaşam kalitesinin artırılmasına yönelmek de olduğu bildirilmiştir (11).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi "hastaların kendi sağlık durumlarını nasıl algıladıkları, ayrıca fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak fonksiyonel kapasiteleri" şeklinde tanımlanmıştır (125). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaşam kalitesi "hedefleri, beklentileri, standartları, ilgileri ile bağlantılı olarak kişilerin yaşadıkları kültür ve değer yargılarının bütünü içinde durumlarını algılama biçimleri" olarak tanımlanmıştır (126). Yaşam kalitesinin bileşenleri; bireyin fiziksel sağlık durumu, uyum yetisi, psikolojik durumu/iyilik hali, toplumsal etkileşimleri ve ekonomik durumudur. (127). Yaşam kalitesi kavramının hem subjektif hem de objektif boyutu vardır. Kendini iyi hissetme, yaşamdan doyum sağlama ve mutluluk gibi ifadeler subjektif boyutu oluştururken, bağımsız yaşayabilme, kişilerarası ilişkiler, üretken olma gibi ifadeler ise objektif boyutu oluşturmaktadır (127, 128). Objektif ve subjektif değerlendirme arasındaki ilişkinin her zaman birbiriyle uyumlu olmadığı bildirilmektedir (129).



Şizofrenili hastaların yaşam kalitelerini değerlendirip değerlendiremeyecekleri konusu oldukça tartışmalıdır (12, 130). Uzun yıllar, bu hastaların kendi yaşam kalitelerini doğru olarak değerlendiremeyecekleri ve bu nedenle de yaşam kalitelerinin genel popülasyondan daha düşük çıkmayabileceği düşünülmüştür (11, 131). Bazı yazarlar, ruhsal hastalığı olan kişinin, yaşam kalitesinin sadece kendisi tarafından değerlendirildiğinde anlamlı olacağını savunurken (11, 131) bazı yazarlar da, şizofrenili hastalarda yargılamanın bozulması, içgörünün azlığı ve çeşitli nörokognitif defisitler nedeniyle hastadan alınan bilginin güvenilirliğine şüpheyle yaklaşmışlar ve ölçülebilir verilere odaklanmanın daha doğru olacağını savunmuşlardır (130). Yaşam kalitesi ölçümünde psikotik belirtilerin varlığı (132), hastaların motivasyonu, dikkat süresi, test tekniğindeki zorluklar ve araştırmacının yeteneği ile ilgili güçlüklerin de olabileceği vurgulanmıştır (124). Bütün bu nedenlerle şizofrenili hastalarda yaşam kalitesinin doğru olarak değerlendirilebilmesinde sofistike bir takım metodlara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (11).

Şizofrenili hastaların, sağlıklı kontrollerle ve kronik fiziksel hastalığı olan bireylerle karşılaştırıldığı birçok çalışmada yaşam kalitelerinin azaldığı (8, 10-12, 127) ve az sayıdaki çalışmada ise anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (127). Şizofrenili hastalarda yaşam kalitesinde bozulmayla ilişkili klinik değişkenler; hastanın yaşı, negatif semptomlar, genel psikopatoloji, hastalığın ve hastanede yatış süresinin uzunluğu, tardiv diskinezinin ve ilaç yan etkilerinin varlığı olarak özetlenebilirse de bu çalışmaların sonuçları oldukça çelişkili veriler ortaya koymuştur (10, 12, 129, 133).

Şizofrenide yaşam kalitesi ve genel psikopatoloji düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalara karşın pozitif, negatif ve dezorganize belirtilerin yaşam kalitesi ile daha az ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (134-136). Şizofrenili hastalarda yapılan birçok çalışmada negatif belirtiler ile yaşam kalitesi arasında güçlü bir negatif ilişkinin olduğu bildirilmektedir (11, 12, 127, 133, 137, 138). Meltzer ve arkadaşları tedaviye dirençli şizofrenili hastalarla yaptıkları çalışmada negatif belirtilerin pozitif belirtilere oranla yaşam kalitesi üzerine daha olumsuz etkilerinin olduğunu bildirmiştir (139). Bazı kesitsel çalışmalarda ise pozitif ve negatif belirtiler ile yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir (129, 140). Bazı çalışmalarda hastaların işlevsellikleri ile yaşam kaliteleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (141).

Bazı çalışmalarda kadın hastalar, evli hastalar ve eğitim düzeyi düşük olan hastaların yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu ancak ekstrapiramidal belirtilerin ve stigmatizasyonun olduğu hastalarda ise yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (11, 12, 138). Başka bazı çalışmalarda ise yaşam kalitesi yönünden cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (20, 12). Çok sayıdaki çalışmada şizofrenili hastalarda depresyonun yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (8, 10, 20, 127, 134, 142-145). Antipsikotik ilaçların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri tartışmalıdır (20). Birçok çalışmada klozapin gibi AA ilaçlarla tedavi edilen hastalarda negatif belirtiler daha fazla düzelmekte (12, 146) ve dolayısıyla yaşam kalitesi skorlarının TA ilaçlarla tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (20, 21, 147-151). Atipik antipsikotiklerin neden olduğu kilo alımı aşırı olursa hastaların yaşam kalitelerinin ve tedaviye uyumlarının azalacağı ve böylece hastalığın yineleme riskinin artacağı da bildirilmektedir (100, 107).

### **METABOLİK SENDROM VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİ**

Metabolik sendromun; psikiyatrik komorbidite, stres ve yaşam kalitesi düşüklüğü için risk oluşturduğu bildirilmektedir (14, 15, 152). Yaşam kalitesinin düşüklüğü MS'un obezite, hipertansiyon, diyabet gibi komponentleri ile ilişkilendirilmiş (13, 71, 153-156) ve MS'u olan bireylerin yaşam kalitelerinin MS'u olmayan bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (13-15, 152, 157). Metabolik sendromu olan bireylerin yaşam kalitelerinin özellikle fiziksel işlevsellik ve genel sağlık alanlarının skorlarında düşüklük olduğu bildirilmektedir (13-15, 152). Bazı çalışmalarda MS'u olan bireylerin MS'u olmayan bireylere göre daha depresif (14, 158, 159), distresli (160) ve hostile (161) oldukları bildirilmektedir (13). Bir çalışmada MS'un SF-36 (Short Form-36) ölçeğinin fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısı alanlarının düşük skorları ile ilişkili olduğu ancak düşük ruhsal sağlık skoru, artmış depresyon ve psikososyal stresör skorları ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (14, 162).

Beden kitle indeksi artışı ile yaşam kalitesi düşüklüğü arasında pozitif ilişkili olduğunu bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (13, 14, 71). Bir çalışmada MS'u olan bireylerin BKİ'lerinin MS'u olmayan bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş ve hem BKİ'nin hem de MS'un azalmış yaşam kalitesi skorları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Metabolik sendromun komponentlerinden biri olan obezitenin mortalite ve morbidite üzerine olan önemli etkilerinin yanında yaşam kalitesinin fiziksel işlevsellik, genel sağlık algısı ve ağrı alanları üzerine de olumsuz etkilerinin bulunduğu bildirilmektedir (13, 14, 71, 156, 163). Bir çalışmada da obezitenin hem psikolojik hem de fizyolojik iyilik hissi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (156).

## DENEKLER VE YÖNTEM

### I. DENEKLER

Bu çalışmaya, Mart 2007 - Mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören DSM-IV-TR teşhis kriterlerine göre şizofreni tanısı alan 17-65 yaşları arasında 103 hasta alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması  $35.22 \pm 11.87$  yıl idi. Hasta grubu 50 erkek ve 53 kadından oluşmaktadır. Hastalardan 50'si DD (lityum, sodyum valproat, karbamazepin) ile birlikte AA (olanzapin, ketiyapin, risperidon, klozapin, ziprasidon ve aripiprazol), 41'i tek başına AA (olanzapin, ketiyapin, risperidon, klozapin, ziprasidon ve aripiprazol) ve 12'si de tek başına TA (haloperidol, züklopentiksol, flupentiksol) kullanmaktaydı.

Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile konulmuştur ve hastalar çalışma boyunca hastanede kalmışlardır.

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte ilave psikiyatrik hastalık öyküsü olması,
- Son 6 ay içinde EKT yapılmış olması,

- Sigara dışında, madde kullanımı veya bağımlılığı olması,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıkların olması,
- Tıbbi bir nedene bağlı psikotik bozukluğun olması,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımının olması.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 20 sağlıklı kişi alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $40.25 \pm 10.69$  yıl idi. Kontrol grubu 11 erkek ve 9 kadından oluşmaktadır.

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

- Psikiyatrik hastalık öyküsü olması,
- Metabolik hastalık öyküsü olması,
- Sigara dışında, madde kullanımı veya bağımlılığı olması,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıkların olması.
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımının olması.

Hasta ve kontrol grupları; fizik muayeneleri, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı ve tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Bu çalışmada, MS tanısı NCEP tarafından belirlenen ATP-III tanı kriterleri (5 kriterden en az 3 tanesi) kullanılarak konulmuştur.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca 05.12.2006 tarih ve 01/421 sayılı karar ile onaylanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarına, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

## **II. YÖNTEM**

Çalışma grubunu oluşturan hastalar hastaneye yatırılarak incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının; bel çevreleri (bel çevresi uzunluğu, iliyak tepenin ilk sınırları seviyesinden abdomen ölçülerek elde edilmiştir), kilo ve boyları ölçülerek BKİ hesaplanmış, kan basıncı ölçümleri (civalı sifingomanometre ile hasta oturur durumda, ölçüm öncesinde kahve ve sigara içmeden, en az beş dakikalık istirahat sonrasında) yapılmıştır.

## **Hastalara yapılan işlemler şu şekilde idi:**

### **Psikometrik ölçümler:**

- “Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği” (Brief Psychiatric Rating Scale- BPRS) (164) (Ek 2) uygulanmıştır. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda, psikotik ve depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek; yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendromu, 30 ya da daha üzeri puan major sendromu ifade eder. Kesme puanı olmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda ve özellikle ilgi alanı olan ilaç çalışmalarında tedavi değişimini göstermek üzere kullanılması önerilmektedir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.
- “Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği” (Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS) (165) (Ek 3) uygulanmıştır. Şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Bu alt ölçekler; varsanılar, hezeyanlar, garip davranış ve formel düşünce bozukluğudur. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir, alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-170 arasında değişmektedir. Ölçeğin, kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır (166).
- “Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği” (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS) (165) (Ek 4) uygulanmıştır. Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Bu alt ölçekler; affektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir, alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-125 arasında değişmektedir. Ölçeğin, kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ve geçerlilik çalışması yapılmamıştır (167).

- “Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği” (Calgary Depression Scale for Schizophrenia-CŞDÖ) (168) (Ek 5) uygulanmıştır. Şizofrenili hastalarda depresyon yönünden değerlendirme yapmak ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, toplam 9 maddeden oluşur. Her madde 0-3 puan arasında giderek artan puan alır ve toplam puan 0-27 arasında değişir. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış olup, kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği bildirilmiştir (169).
- “Kısa Form 36” (Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey Questionnaire-SF-36) (170) (Ek 6) ölçeği uygulanmıştır. Yaşam kalitesini ölçmede kullanılan en yaygın jenerik ölçektir. Fiziksel hastalığı olanlar, psikiyatrik hastalığı olanlar ve sağlıklı kişilerde kullanılmaktadır. SF-36 ölçeği; fiziksel işlevsellik, emosyonel rol gücülüğü, fiziksel rol gücülüğü, sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, enerji, ağrı ve genel sağlık algısı gibi sağlığın 8 alanını 36 madde ile incelemektedir. SF-36’nın puanlaması ayrıntılı bir yönerge gerektirir ve alt alanların puanının hesaplanması bir dizi işlemle olanaklıdır. Alt ölçeklerin puanları 0 ile 100 arasında değişmektedir ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeğin toplam puanının hesaplanması söz konusu değildir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (171).

SF-36 ölçeği kontrol grubuna da uygulanmıştır.

### **Biyokimyasal ve hormonal ölçümler**

Hasta ve kontrol gruplarından 8 saatlik açlık süresini takiben; açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, total kolesterol, leptin ve ghrelin düzeylerini ölçmek amacıyla antekübital venden sabah 08:00’de kan örneği alınmıştır.

Leptin kan örnekleri alınışından itibaren 2 saat içinde santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ ’de saklanmıştır. Ghrelin için alınan kan örneklerine her 1 ml kan için bir proteaz inhibitörü olan Aprotinin’den 20-30  $\mu\text{l}$  eklenmiştir. Kan örnekleri  $-4^{\circ}\text{C}$ ’de soğuk santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlara 1/10 hacim kadar 1 N HCL (Normal Hidroklorik asit) eklenmiştir ve analiz edilinceye kadar elde edilen serumlar  $-70^{\circ}\text{C}$ ’de saklanmıştır.

Serum ghrelin düzeyleri, ELİSA (Biovendor) kiti ile ölçülmüştür. Sensitivite limiti 0,8 pg/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 109 pg/ml konsantrasyonda sırasıyla %2,9 ve %3,4 idi.

Serum leptin düzeyleri, IRMA (DSL-23100i) kiti ile ölçülmüştür. Sensitivite limiti 0,10 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 13,50 ng/ml konsantrasyonda %4.9, 14.35 ng/ml konsantrasyonda %5.3 idi.

## **İSTATİSTİKİ ANALİZ**

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik özellikleri normal dağılım gösteren veriler (yaş, BKİ, bel ve kalça çevresi, biyokimyasal değerler gibi) için “bağımsız örnekler t-testi” ile, normal dağılım göstermeyen veriler (kan basıncı, SF-36 skorları gibi) için “Mann Whitney-U testi” ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı ve MS görülme durumları “Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi” ile karşılaştırılmıştır. Hormonal değerler (leptin ve ghrelin düzeyleri) karşılaştırılırken “univariate ANOVA testi” uygulanmıştır. Hastalık durumu ve cinsiyet sabit faktörler olarak, yaş ve BKİ eş değişken (covariate) olarak alınmıştır. Hasta gruplarının (metabolik sendromu olan-olmayan, atak içinde-remisyonda olan) benzer özellikleri de aynı testlerle karşılaştırılmıştır.

Hastaları kullandıkları ilaçlara göre gruplandırıp klinik ve hormonal değerlerini karşılaştırırken “tek yönlü ANOVA testi” kullanılmıştır. “Post hoc test” seçimi için varyans analizi yapılmış, varyansların homojen olduğu verilerin karşılaştırılmasında “Tukey testi” ve varyansların homojen olmadığı verilerin karşılaştırılmasında “Tamhane testi” uygulanmıştır.

Hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen faktörleri belirlemek için “tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi” yapılmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hormon değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için “Pearson korelasyon testi” uygulanmıştır.

İstatistikî analizlerde  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### I. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 103 şizofrenili hasta ve 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması  $35.22 \pm 11.87$  yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $40.25 \pm 10.69$  yıl idi. Erkek hasta grubunun yaş ortalaması  $34.42 \pm 10.48$  yıl ve kadın hasta grubunun yaş ortalaması  $35.98 \pm 13.10$  yıl idi. Erkek kontrol grubunun yaş ortalaması  $36.72 \pm 7.51$  yıl ve kadın kontrol grubunun yaş ortalaması  $44.55 \pm 12.76$  yıl idi.

Hasta grubunun BKİ ortalaması  $27.00 \pm 5.26$   $\text{kg/m}^2$  ve kontrol grubunun BKİ ortalaması  $26.82 \pm 3.26$   $\text{kg/m}^2$  idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırması

| Demografik veriler      | Hasta<br>n= 103 (ort ± SS) | Kontrol<br>n= 20 (ort ± SS) | Karşılaştırma   |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Yaş (yıl)               | $35.22 \pm 11.87$          | $40.25 \pm 10.69$           | t=1.793 p=0.076 |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) | $27.00 \pm 5.26$           | $26.82 \pm 3.26$            | t=0.151 p=0.881 |

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi, ort ± SS= Ortalama ± Standart sapma



Hasta grubu 53 kadın (%51.50) ve 50 erkekten (%48.50) oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 9 kadın (%45) ve 11 erkekten (%55) oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=0.279$ ,  $p= 0.633$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

| Gruplar | Erkek |        | Kadın |        | Toplam |      |
|---------|-------|--------|-------|--------|--------|------|
|         | n     | %      | n     | %      | n      | %    |
| Hasta   | 50    | %48.50 | 53    | %51.50 | 103    | %100 |
| Kontrol | 11    | %55    | 9     | %45    | 20     | %100 |

n: Denek sayısı, %: Yüzde oranı

Hasta grubunun ortalama hastalık başlama yaşı  $26.57 \pm 10.14$  yıl, hastalık süresi  $8.63 \pm 6.44$  yıl ve ilaç kullanma süreleri  $67.89 \pm 49.01$  ay idi (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hasta grubunun klinik özellikleri ve psikometrik değerlendirmeleri

| Klinik veriler            | Hasta<br>n=103 (ort ± SS) |
|---------------------------|---------------------------|
| Hastalık başlama yaşı     | $26.57 \pm 10.14$         |
| Hastalık süresi (yıl)     | $8.63 \pm 6.44$           |
| İlaç kullanma süresi (ay) | $67.89 \pm 49.01$         |
| BPRS skoru                | $37.14 \pm 9.93$          |
| SAPS skoru                | $56.82 \pm 15.87$         |
| SANS skoru                | $54.98 \pm 14.00$         |
| CŞDÖ skoru                | $11.23 \pm 6.24$          |

**BPRS:** Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, **SAPS:** Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği,

**SANS:** Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, **CŞDÖ:** Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

## II. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ METABOLİK SENDROM YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol grupları arasında MS parametreleri olan bel çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, trigliserid, HDL kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hasta ve kontrol gruplarına ait metabolik parametrelerin karşılaştırılması

| Metabolik parametreler   | Hasta<br>n= 103 (ort ± SS)                     | Kontrol<br>n= 20 (ort ± SS)                 | Karşılaştırma                      |
|--------------------------|--|---|------------------------------------|
| Bel Çevresi (cm)         | Kadın: 100.75 ± 14.63<br>Erkek: 102.22 ± 12.72 | Kadın: 98.66 ± 9.00<br>Erkek: 99.45 ± 11.75 | t=0.413 p=0.681<br>t=0.661 p=0.511 |
| Diyastolik T (mmHg)      | 76.26 ± 10.21                                  | 80.00 ± 7.94                                | Z=1.677 p=0.093                    |
| Sistolik T (mmHg)        | 116.21 ± 13.14                                 | 117.50 ± 10.69                              | Z=0.578 p=0.563                    |
| Trigliserid (mg/dL)      | 122.52 ± 63.59                                 | 110.65 ± 75.37                              | t=0.741 p=0.460                    |
| HDL (mg/dL)              | Kadın: 38.13 ± 9.61<br>Erkek: 31.66 ± 8.97     | Kadın: 37.22 ± 8.19<br>Erkek: 31.36 ± 9.46  | t=0.267 p=0.790<br>t=0.098 p=0.922 |
| Açlık Kan Şekeri (mg/dL) | 83.95 ± 17.67                                  | 84.65 ± 12.84                               | t=0.168 p=0.867                    |

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, T: Tansiyon

Hasta grubunu oluşturan 103 hastanın 30'unda (%29.1) ve kontrol grubunu oluşturan 20 kişinin 4'ünde (%20) MS varlığı tespit edilmiştir. Hasta grubunda MS görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $\chi^2=0.697$ , p=0.586) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom görülme sıklığı

| Gruplar | MS tanısı alan<br>n (%) | MS tanısı almayan<br>n (%) | Toplam<br>n (%) |
|---------|-------------------------|----------------------------|-----------------|
| Hasta   | 30 (%29.1)              | 73 (%70.9)                 | 103 (%100)      |
| Kontrol | 4 (%20)                 | 16 (%80)                   | 20 (%100)       |

Hasta grubunu oluşturan 36 (%35) hastada MS tanısının konabilmesi için gerekli olan üç tanı kriterinden ikisi pozitif bulunmuş ancak bu önemli orandaki hasta tanı açısından eşik altında kalarak MS tanısı almamıştır.

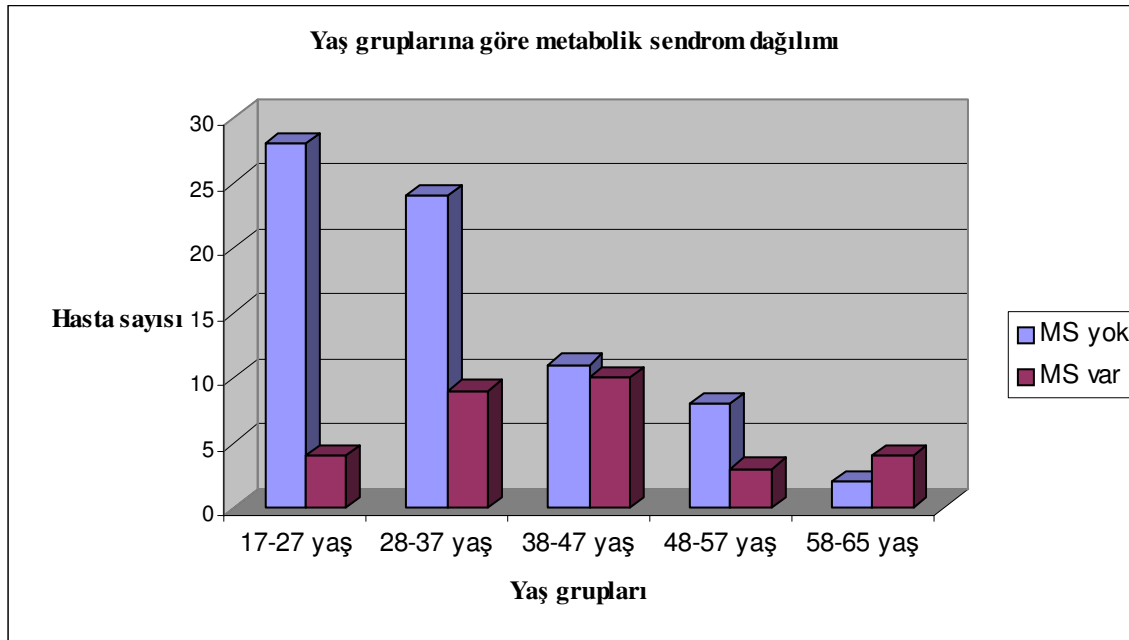
Kadın hasta grubunda MS görülme sıklığı %34 ve erkek hasta grubunda %24 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $\chi^2=1.237$ , p=0.287) (tablo 8).

Kadın kontrol grubunda MS görülme sıklığı %34 ve erkek kontrol grubunda %9.09 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın kontrol grubunda erkek kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=1.818$ , p=0.285) (tablo 8).

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre metabolik sendrom görülme sıklığı

| Gruplar | MS tanısı alan |                | MS tanısı almayan |                | Toplam<br>n (%) |
|---------|----------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------|
|         | Kadın<br>n (%) | Erkek<br>n (%) | Kadın<br>n (%)    | Erkek<br>n (%) |                 |
| Hasta   | 18 (%34)       | 12 (%24)       | 35 (%66)          | 38 (%76)       | 103 (%100)      |
| Kontrol | 3 (%34)        | 1 (%9.09)      | 6 (%66)           | 10 (%90.01)    | 20 (%100)       |

Hastalar yaş dağılımlarına göre MS görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında, yaş yükseldikçe MS varlığı oranının da istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir ( $\chi^2=43.577$ ,  $p=0.001$ ) (şekil 2).



**Şekil 2:** Yaş gruplarına göre hastalarda metabolik sendrom dağılımı

Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun yaş ortalaması ( $41.03\pm 10.87$  yıl), MS tanısı almayan hasta grubunun yaş ortalamasından ( $32.83\pm 11.49$  yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun BKİ, bel çevresi, diyastolik tansiyon, sistolik tansiyon, trigliserid, açlık kan şekeri ve total kolesterol düzeyleri ortalaması MS tanısı almayan hasta grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubu ile MS tanısı almayan hasta grubu arasında HDL kolesterol düzeyleri ve hastalık başlama yaşı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 9).

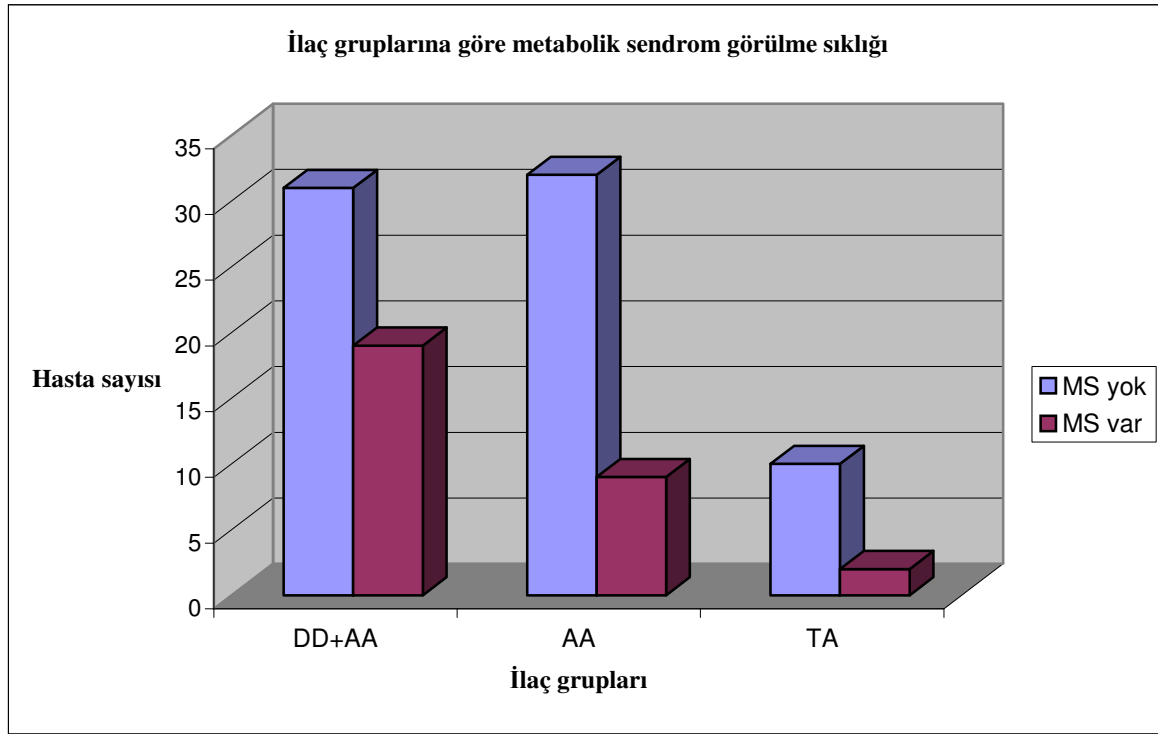
Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun hastalık süresi ( $11.83 \pm 6.70$  yıl) ve ilaç kullanma süreleri ( $86.80 \pm 48.48$  ay) MS tanısı almayan hasta grubunkilerden (sırasıyla  $7.30 \pm 5.89$  yıl,  $60.12 \pm 47.40$  ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

**Tablo 9:** Metabolik sendrom tanısı alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| Demografik ve klinik veriler | MS tanısı alan hastalar<br>n= 30 (ort ± SS) | MS tanısı almayan hastalar<br>n= 73 (ort ± SS) | Karşılaştırma     |
|------------------------------|---|--|-------------------|
| Yaş (yıl)                    | 41.03 ± 10.87*                              | 32.83 ± 11.49                                  | t=3.339 p=0.001   |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 31.31 ± 5.19*                               | 25.23 ± 4.17                                   | t=6.248 p=0.000   |
| Bel Çevresi (cm)             | 112.00 ± 10.88*                             | 97.13 ± 12.35                                  | t=5.734 p=0.000   |
| Kalça Çevresi (cm)           | 115.60 ± 11.43*                             | 102.21 ± 10.81                                 | t=5.612 p=0.000   |
| Diyastolik T (mmHg)          | 84.16 ± 11.52*                              | 73.01 ± 7.58                                   | t=5.782 p=0.000   |
| Sistolik T (mmHg)            | 126.33 ± 15.42*                             | 112.05 ± 9.42                                  | t= 5.740 p=0.000  |
| Trigliserid (mg/dL)          | 183.00 ± 73.66*                             | 97.67 ± 37.33                                  | t=7.789 p=0.000   |
| HDL (mg/dL)                  | 32.76 ± 8.17                                | 35.90 ± 10.33                                  | t=1.482 p=0.142   |
| Açlık Şekeri (mg/dL)         | 93.96 ± 22.05*                              | 79.83 ± 13.70                                  | t=3.940 p=0.000   |
| Totalkolesterol (mg/dL)      | 204.50 ± 50.68*                             | 171.46 ± 41.89                                 | t=3.416 p=0.001   |
| Hastalık başlama yaşı        | 29.20 ± 11.29                               | 25.49 ± 9.51                                   | t=1.700 p=0.092   |
| Hastalık süresi (yıl)        | 11.83 ± 6.70*                               | 7.30 ± 5.89                                    | t=3.395 p=0.001   |
| İlaç kullanım süresi (ay)    | 86.80 ± 48.48*                              | 60.12 ± 47.40                                  | t= 2.578 p= 0.011 |

\* Metabolik sendrom tanısı almayan hastalarınkinden yüksek, T: Tansiyon

Çalışmaya alınan hastalar kullandıkları ilaçlara göre gruplandırılarak MS görülme sıklığı yönünden araştırılmıştır. Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA kullanan 50 hastanın 19'unda (%38), tek başına AA kullanan 41 hastanın 9'unda (%22) ve tek başına TA kullanan 12 hastanın da 2'sinde (%16.7) MS varlığı tespit edilmiştir. Metabolik sendrom görülme sıklığı, DD ile birlikte AA ve tek başına AA kullanan hasta gruplarında tek başına TA kullanan hasta grubuna göre daha yüksek oranda görülmekle birlikte ilaç grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=3.832$ ,  $p=0.147$ ) (Şekil 3)



**Şekil 3:** İlaç gruplarına göre metabolik sendrom görülme sıklığı

Çalışmaya alınan hastaların 56'sının remisyonda (%54.36) ve 47'sinin atak içinde (%45.63) olduğu, remisyondaki hastaların 18'inde (%32.1) ve atak içindeki hastaların 12'sinde (%25.5) MS varlığı tespit edilmiştir. Remisyondaki ve atak içindeki hasta grupları arasında MS görülme sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=0.541$ ,  $p=0.518$ ).

Hasta grubunda, CŞDÖ skorlarına göre depresyonu olan 37 hastanın (%35.92) 14'ünde (%37.83) ve depresyonu olmayan 66 hastanın (%64.08) ise 16'sında (%24.24) MS varlığı tespit edilmiştir. Depresyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında MS görülme sıklığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $\chi^2=2.123$ ,  $p=0.177$ ).

### **III. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hasta grubunun leptin düzeyleri ortalaması  $7.88\pm 6.17$  ng/ml ve kontrol grubunun leptin düzeyleri ortalaması ise  $5.99\pm 4.34$  ng/ml olarak bulunmuştur. Leptin düzeylerindeki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte hasta grubuna ait leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 10).

Hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması (115.11±25.80 pg/ml) ile kontrol grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması (110.40±15.90 pg/ml) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hasta ve kontrol gruplarının leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

| Hormonlar       | Hasta<br>n= 103 (ort ± SS) | Kontrol<br>n= 20 (ort ± SS) | Karşılaştırma                      |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Leptin (ng/ml)  | 7.88 ± 6.17                | 5.99 ± 4.34                 | F= 1.230      df=1, 115<br>p=0.270 |
| Ghrelin (pg/ml) | 115.11 ± 25.80             | 110.40 ± 15.90              | F= 0.501      df=1, 112<br>p=0.480 |

Metabolik sendromu olan hasta grubunun leptin düzeyleri ortalaması (11.91±7.12 ng/ml), MS'u olmayan hasta grubunun leptin düzeyleri ortalamasına (6.23±4.91 ng/ml) göre yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte, BKİ ve cinsiyet dikkate alınarak karşılaştırma yapıldığından gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (tablo 11).

Metabolik sendromu olan hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması (120.44±31.65 pg/ml) ile MS'u olmayan hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması (112.83±22.7 pg/ml) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (tablo 11).

**Tablo 11:** Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

| Hormonlar       | MS olan hastalar<br>n= 30 (ort ± SS) | MS olmayan hastalar<br>n= 70 (ort ± SS) | Karşılaştırma                    |
|-----------------|--------------------------------------|---|----------------------------------|
| Leptin (ng/ml)  | 11.91 ± 7.12                         | 6.23 ± 4.91                             | F=2.923      df=1, 95<br>p=0.091 |
| Ghrelin (pg/ml) | 120.44 ± 31.65                       | 112.83 ± 22.7                           | F=1.113      df=1, 92<br>p=0.294 |

Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (df=3, 119 F=2.277 p=0.083).

Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA kullanan, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır (df=3, 116 F=0.720 p=0.542).

Atak içindeki ve remisyondaki hasta gruplarının hem leptin hem de ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 12).

**Tablo 12:** Remisyondaki ve atak içindeki hastaların leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

| Hormonlar       | Remisyondaki hastalar<br>n= 56 (ort ± SS) | Atak içindeki hastalar<br>n= 47 (ort ± SS) | Karşılaştırma               |
|-----------------|---|--|-----------------------------|
| Leptin (ng/ml)  | 8.54 ± 5.35                               | 7.52 ± 7.02                                | F=0.034 df=1, 92<br>p=0.855 |
| Ghrelin (pg/ml) | 115.03 ± 27.74                            | 115.20 ± 23.58                             | F=0.148 df=1, 92<br>p=0.701 |

#### IV. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta ve kontrol gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında, hasta grubunun fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, enerji, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt alan skorları kontrol grubunun skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hasta ve kontrol gruplarının SF-36 ölçek skorlarının karşılaştırılması

| SF-36 alt alanları    | Hasta<br>n= 103 (ort ± SS) | Kontrol<br>n= 20 (ort ± SS) | Karşılaştırma   |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Fiziksel İşlevsellik  | 55.63 ± 26.41*             | 87.50 ± 12.61               | Z=4.864 p=0.000 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü  | 38.34 ± 42.41*             | 83.75 ± 16.77               | Z=4.128 p=0.000 |
| Ağrı                  | 53.72 ± 17.40 *            | 83.00 ± 14.95               | Z=5.877 p=0.000 |
| Genel Sağlık Algısı   | 43.54 ± 21.61*             | 81.10 ± 10.05               | Z=6.500 p=0.000 |
| Enerji                | 40.09 ± 21.60*             | 83.50 ± 11.13               | Z=6.693 p=0.000 |
| Sosyal İşlevsellik    | 35.65 ± 21.92*             | 89.37 ± 14.13               | Z=6.797 p=0.000 |
| Emosyonel Rol güçlüğü | 21.68 ± 35.76*             | 85.00 ± 20.15               | Z=6.382 p=0.000 |
| Ruhsal Sağlık         | 48.87 ± 18.02*             | 88.90 ± 11.01               | Z=6.729 p=0.000 |

\*Kontrollerinkinden düşük.

Kadın ve erkek hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında sadece “emosyonel rol güçlüğü” alan skoru erkek hasta grubunda (29.33±39.63), kadın hasta grubuna (14.46±30.31) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Z= 2.028, p=0.043).

Remisyon ve atak içindeki hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında sadece “fiziksel rol güclüğü” alan skoru remisyondaki hasta grubunda ( $46.42 \pm 43.54$ ), atak içindeki hasta grubuna ( $28.72 \pm 39.34$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

**Tablo 14:** Remisyon ve atak içindeki hasta gruplarının SF-36 ölçek skorlarının karşılaştırılması

| SF-36 alt alanları    | Remisyon<br>hasta grubu<br>n= 56 (ort ± SS) | Atak içindeki<br>hasta grubu<br>n= 47 (ort ± SS) | Karşılaştırma   |
|-----------------------|---|--|-----------------|
| Fiziksel İşlevsellik  | 59.01 ± 26.53                               | 51.59 ± 25.98                                    | Z=1.649 p=0.099 |
| Fiziksel Rol Güclüğü  | 46.42 ± 43.54*                              | 28.72 ± 39.34                                    | Z=2.149 p=0.032 |
| Ağrı                  | 54.51 ± 17.45                               | 52.78 ± 17.49                                    | Z=0.584 p=0.559 |
| Genel Sağlık Algısı   | 44.41 ± 21.64                               | 42.51 ± 21.76                                    | Z=0.347 p=0.729 |
| Enerji                | 41.69 ± 18.54                               | 38.19 ± 24.83                                    | Z=0.114 p=0.909 |
| Sosyal İşlevsellik    | 37.67 ± 21.06                               | 33.23 ± 22.89                                    | Z=0.984 p=0.325 |
| Emosyonel Rol Güclüğü | 24.40 ± 36.78                               | 18.43 ± 34.61                                    | Z=1.071 p=0.284 |
| Ruhsal Sağlık         | 51.28 ± 17.56                               | 46.00 ± 18.32                                    | Z=1.414 p=0.157 |

\* Atak içindeki hasta grubununkinden yüksek

Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hasta grubunun BPRS puanları, pozitif belirtileri ve negatif belirtileri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hasta grubunun ÇŞDÖ ile ölçülen depresyon düzeyleri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hasta grubunun hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hasta grubunun BKİ ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

## V. METABOLİK SENDROM VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır



(Tablo 15).

**Tablo 15:** Metabolik sendromu olan ve olmayan hasta gruplarının SF-36 ölçek skorlarının karşılaştırılması

| SF-36 alt alanları    | MS olan hastalar<br>n= 30 (ort ± SS) | MS olmayan hastalar<br>n= 73 (ort ± SS) | Karşılaştırma   |
|-----------------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| Fiziksel İşlevsellik  | 58.38 ± 27.12                        | 61.74 ± 27.52                           | Z=0.186 p=0.853 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü  | 34.55 ± 41.74                        | 50.00 ± 42.64                           | Z=1.439 p=0.150 |
| Ağrı                  | 51.94 ± 17.25                        | 50.51 ± 20.40                           | Z=1.122 p=0.262 |
| Genel Sağlık Algısı   | 45.64 ± 23.40                        | 51.17 ± 24.85                           | Z=0.475 p=0.635 |
| Enerji                | 40.00 ± 23.90                        | 49.88 ± 26.16                           | Z=1.360 p=0.174 |
| Sosyal İşlevsellik    | 37.92 ± 26.68                        | 46.85 ± 29.32                           | Z=0.991 p=0.322 |
| Emosyonel Rol Güçlüğü | 18.62 ± 33.01                        | 37.07 ± 42.76                           | Z=1.696 p=0.090 |
| Ruhsal Sağlık         | 49.94 ± 20.12                        | 57.46 ± 23.23                           | Z=1.196 p=0.232 |

## VI. HASTA GRUBUNDA KORELASYON İNCELEMELERİ

Hastaların yaşı ile bel çevresi arasında, BKİ ile leptin düzeyleri arasında, hastalık süresi ile bel çevresi ve BKİ arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

|                 | Bel çevresi         | Kan şekeri          | Sistolik tansiyon   | Diastolik tansiyon  | Trigliserid         | BKİ                 | Leptin              | Ghrelin              |
|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Yaş             | r=0.318*<br>p=0.001 | r=0.193<br>p=0.051  | r=0.231*<br>p=0.019 | r=0.284*<br>p=0.004 | r=0.323*<br>p=0.001 | r=0.364*<br>p=0.000 | r=0.102<br>p=0.311  | r= 0.017<br>p= 0.869 |
| BKİ             | r=0.854*<br>p=0.000 | r=0.176<br>p=0.075  | r=0.535*<br>p=0.000 | r=0.523*<br>p=0.000 | r=0.411*<br>p=0.000 | -                   | r=0.621*<br>p=0.000 | r=0.097<br>p=0.342   |
| Bel çevresi     | -                   | r=0.247*<br>p=0.012 | r=0.466*<br>p=0.000 | r=0.457*<br>p=0.000 | r=0.416*<br>p=0.000 | r=0.854*<br>p=0.000 | r=0.494*<br>p=0.000 | r=0.147<br>p=0.151   |
| Leptin          | r=0.494*<br>p=0.000 | r=0.118<br>p=0.244  | r=0.277*<br>p=0.005 | r=0.359*<br>p=0.000 | r=0.206*<br>p=0.040 | r=0.621*<br>p=0.000 | -                   | r=0.140<br>p=0.172   |
| Ghrelin         | r=0.147<br>p=0.151  | r=0.084<br>p=0.413  | r=0.068<br>p=0.510  | r=0.186<br>p=0.068  | r=0.101<br>p=0.323  | r=0.097<br>p=0.342  | r=0.140<br>p=0.172  | -                    |
| Hastalık süresi | r=0.342*<br>p=0.000 | r=0.249*<br>p=0.012 | r=0.209*<br>p=0.035 | r=0.186<br>p=0.061  | r=0.324*<br>p=0.001 | r=0.301*<br>p=0.002 | r=0.077<br>p=0.450  | r=0.031<br>p=0.764   |

\* Pozitif korelasyon

## VII. HASTA GRUBUNDA METABOLİK SENDROMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş, BKİ, total kolesterol düzeyi, hastalık süresi, ilaç kullanma süresi, leptin düzeyi, SANS puanları hastalarda metabolik sendrom varlığını anlamlı düzeyde etkileyen faktörlerdir. Yaş, hastalık ve ilaç kullanma süresi arttıkça metabolik sendrom olma olasılığı artmaktadır. Total kolesterol ve leptin düzeyi de MS olasılığını pozitif yönde etkilemektedir (Tablo 17).

**Tablo 17:** Tekli lojistik regresyon analizine göre hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen faktörler

| <b>Değişkenler</b>          | <b>Odds oranları</b> | <b>%95 Güvenlik aralığı</b> | <b>P</b> |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Yaş</b>                  | 1.062                | 1.022-1.104                 | 0.002    |
| <b>Cinsiyet</b>             |                      |                             |          |
| <b>Erkek</b>                | 1                    |                             |          |
| <b>Kadın</b>                | 1.629                | 0.687-3.859                 | 0.268    |
| <b>BKİ</b>                  | 1.314                | 1.169-1.477                 | 0.000    |
| <b>Total kolesterol</b>     | 1.016                | 1.006-1.026                 | 0.002    |
| <b>Hastalık süresi</b>      | 1.116                | 1.040-1.197                 | 0.002    |
| <b>İlaç kullanma süresi</b> | 1.011                | 1.002-1.020                 | 0.016    |
| <b>Mevcut hali</b>          |                      |                             |          |
| <b>Atak</b>                 | 1                    |                             |          |
| <b>Remisyon</b>             | 1.382                | 0.583-3.274                 | 0.463    |
| <b>İlaç grupları</b>        |                      |                             |          |
| <b>TA</b>                   | 1                    |                             |          |
| <b>DD+AA</b>                | 3.065                | 0.605-15.517                | 0.176    |
| <b>AA</b>                   | 1.406                | 0.260-7.611                 | 0.692    |
| <b>Ghrelin</b>              | 1.011                | 0.995-1.028                 | 0.193    |
| <b>Leptin</b>               | 1.172                | 1.079-1.272                 | 0.000    |
| <b>BPRS</b>                 | 0.979                | 0.937-1.022                 | 0.332    |
| <b>SAPS</b>                 | 1.002                | 0.976-1.030                 | 0.867    |
| <b>SANS</b>                 | 0.959                | 0.926-0.993                 | 0.018    |
| <b>CŞDÖ</b>                 | 1.035                | 0.968-1.106                 | 0.314    |
| <b>Depresyon</b>            |                      |                             |          |
| <b>YOK</b>                  | 1                    |                             |          |
| <b>VAR</b>                  | 1.902                | 0.796-4.544                 | 0.148    |

Çoklu lojistik regresyon analizine göre MS'ü etkileyen en anlamlı değişkenler total kolesterol, leptin ve hastalık süresidir. Total kolesterol düzeyi bir birim arttıkça metabolik sendrom olma riski 1.017 kat daha artmaktadır. Leptin düzeyi bir birim arttıkça metabolik sendrom olma riski 1.217 kat daha artmaktadır. Hastalık süresi bir yıl arttıkça metabolik sendrom olma riski 1.126 kat daha artmaktadır. (Tablo 18).

**Tablo 18:** Çoklu lojistik regresyon analizine göre hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen en anlamlı faktörler

| Değişkenler      | Odds oranları | %95 Güvenlik aralığı | P     |
|------------------|---------------|----------------------|-------|
| Total kolesterol | 1.017         | 1.005-1.029          | 0.006 |
| Leptin           | 1.217         | 1.099-1.348          | 0.001 |
| Hastalık süresi  | 1.126         | 1.037-1.222          | 0.005 |

**Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır:**

- i.** Hasta grubunda MS görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- ii.** Hasta grubunu oluşturan 36 (%35) hastada MS tanısının konabilmesi için gerekli olan üç tanı kriterinden ikisi pozitif bulunmuş, ancak bu önemli orandaki hasta tanı açısından eşik altında kalarak MS tanısı almamıştır
- iii.** Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- iv.** Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın kontrol grubunda erkek kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- v.** Hastalar yaş dağılımlarına göre MS görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında, yaş yükseldikçe MS varlığı oranının da istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir
- vi.** Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun yaş ortalaması, MS tanısı almayan hasta grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- vii.** Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun BKİ, bel çevresi, diyastolik tansiyon, sistolik tansiyon, trigliserid, açlık kan şekeri ve total kolesterol düzeyleri MS tanısı almayan hasta grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- viii.** Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun, hastalık süresi ve ilaç kullanma süreleri MS tanısı almayan hasta grubunkilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur .

- ix.** Metabolik sendrom görülme sıklığı, DD ile birlikte AA ve tek başına AA kullanan hasta gruplarında TA kullanan hasta grubuna göre daha yüksek oranda görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
- x.** Remisyondaki ve atak içindeki hastalar arasında MS görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xi.** CŞDÖ skorlarına göre depresyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında MS görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xii.** Hasta ve kontrol grupları arasında leptin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta grubuna ait leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir.
- xiii.** Hasta ve kontrol gruplarının ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xiv.** Metabolik sendromu olan hasta grubunun leptin düzeyleri MS’u olmayan hasta grubunun leptin düzeylerine göre yüksek olma eğiliminde olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
- xv.** Metabolik sendromu olan hasta grubu ile MS’u olmayan hasta grubunun ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.
- xvi.** Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xvii.** Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xviii.** Atak içindeki ve remisyondaki hasta gruplarının hem leptin hem de ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xix.** Hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları, kontrol grubunun skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- xx.** Kadın ve erkek hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında erkek hastaların sadece “emosyonel rol güçlüğü” alt alan skoru kadın hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- xxi.** Remisyon ve atak içindeki hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında, “fiziksel rol güçlüğü” alt alan skoru remisyondaki hasta grubunda, atak içindeki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur

- xxii.** Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- xxiii.** Hasta grubunun BPRS puanları, pozitif belirtileri ve negatif belirtileri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- xxiv.** Hasta grubunun CŞDÖ ile ölçülen depresyon düzeyleri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- xxv.** Hasta grubunun hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- xxvi.** Hasta grubunun BKİ ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- xxvii.** Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları şunlardı:

- i.** Hasta grubunda MS görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
- ii.** Hasta grubunu oluşturan 36 (%35) hastada MS tanısının konabilmesi için gerekli olan üç tanı kriterinden ikisi pozitif bulunmuş ancak bu önemli orandaki hasta tanı açısından eşik altında kalarak MS tanısı almamıştır.
- iii.** Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın hasta grubunda ve kadın kontrol grubunda, erkek hasta grubuna ve erkek kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- iv.** Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun yaş ortalaması MS tanısı almayan hasta grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- v.** Metabolik sendrom tanısı alan hasta grubunun hastalık süresi ve ilaç kullanma süresi MS tanısı almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- vi.** Metabolik sendrom görülme sıklığı DD ile birlikte AA ve tek başına AA kullanan hasta gruplarında TA kullanan hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
- vii.** Hasta ve kontrol grupları arasında leptin düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte hasta grubuna ait leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir.

- viii. Metabolik sendromu olan hasta grubunun leptin düzeyleri MS'u olmayan hasta grubunun leptin düzeylerine göre yüksek olma eğiliminde olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
- ix. Leptin ve ghrelin düzeyleri açısından; şizofrenili hasta ve kontrol grupları arasında, MS olan ve olmayan hasta grupları arasında ve ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- x. Şizofrenili hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları kontrol grubunun skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- xi. Kadın ve erkek hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları karşılaştırıldığında erkek hasta grubunun sadece “emosyonel rol güçlüğü” alt alan skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- xii. Hasta grubunun BPRS puanları, pozitif belirtileri, negatif belirtileri, ÇŞDÖ ile ölçülen depresyon düzeyleri, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, BKİ ve ilaç grupları ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- xiii. Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## I. METABOLİK SENDROM ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, NCEP-ATP III kriterlerine göre MS görülme sıklığı kontrol grubunda %20 ve şizofrenili hasta grubunda %29.1 olarak bulunmuştur. Genel popülasyonda MS'un görülme sıklığı ile ilgili birçok çalışmada %10'dan %22'ye kadar varan oranlarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (16). Sanisoğlu ve arkadaşları 30 yaşın üzerindeki Türk erişkin popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada MS görülme sıklığını %17.9 olarak bildirmişlerdir (172). Bu çalışmada, kontrol grubunda bulunan MS görülme sıklığı oranı (%20) Sanisoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde genel popülasyonda buldukları oranlarla (%17.9) örtüşmektedir. Onat ve arkadaşlarının Türk erişkin popülasyonunda yaptıkları TEKHARF çalışmasındaki oranlardan (%37) daha düşük bulunmuş olması ise sözü edilen çalışmada 30 yaşın üzerindeki popülasyonun incelenmiş olması ile açıklanabilir. Çünkü yaşın ilerlemesi ile MS görülme sıklığının arttığı bilinmektedir.

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunda MS görülme sıklığı (%29.1) istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Şizofrenili

hastalarda MS'un görülme sıklığı ile ilgili birçok çalışmada %28.4'ten %63'e kadar varan oranlarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (6, 63). Kato ve arkadaşları ABD'de 48 şizofrenili hastada yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını %63 olarak bulmuşlar ve şizofrenili hastaların genel popülasyona göre MS gelişimi açısından 3 kat artmış riske sahip olduklarını bildirmişlerdir (63). McEvoy ve arkadaşları ABD'de 1460 şizofrenili hasta ile yaptıkları CATIE çalışmasında MS görülme sıklığını %40.9 olarak bildirmişlerdir (7). Basu ve arkadaşları da şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığını %42.4 olarak bulmuşlar ve yaş uyumlu genel popülasyondan yaklaşık 2 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (173). Cohn ve arkadaşları Kanada'da 240 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını %44.7 olarak bildirmişlerdir (174). Bir başka çalışmada da ABD'de şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığı %35.8 olarak bildirilmiştir (101).

Heiskanen ve arkadaşları Finlandiya'da yaptıkları çalışmada şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığını %37 olarak bulmuşlar ve aynı bölgedeki nüfustan 2-4 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (16). De Hert ve arkadaşları Belçika'da 430 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını %28.4 olarak bulmuşlar ve Belçika'daki genel popülasyondan 2 kat kadar fazla olduğunu bildirmişlerdir (6). Hagg ve arkadaşlarının kuzey İsveç'te 269 şizofrenili hastada yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığı %34.6 olarak bildirilmektedir (56).

Yazıcı ve arkadaşlarının ülkemizde 161 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığı %33.5 olarak bildirilmiştir (175). Cerit ve arkadaşları ise ülkemizde 100 şizofrenili ve şizoaffektif bozukluklu hasta ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını %21 olarak bildirmişlerdir (59). Kurt ve arkadaşlarının 296 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmada IDF tanı kriterlerine göre MS görülme sıklığı %18.9 olarak bulunmuştur (176).

Şizofrenili hastalarda MS görülme sıklığı oranlarının çalışmalarda farklı bulunmasının muhtemel nedenleri şunlar olabilir. Birincisi; çalışmaya alınan hastaların yaşlarındaki farklılıklardır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması arttıkça MS görülme sıklığı da artmaktadır (51). İkincisi; toplumlar arasındaki yaşam tarzı farklılıkları ve genetik ya da ekonomik faktörler gibi kültürel değişkenler etkili olabilir (6). Üçüncüsü; değişik ırklarda MS görülme sıklığı farklılık göstermekte olup, bazı çalışmalarda siyah erkeklerde MS görülme sıklığının beyaz erkeklerden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca etnik kökenin de MS gelişimi açısından önemli bir risk etkeni olduğu bildirilmektedir (7). Dördüncüsü; batılı ülkelerde bizden çok daha önce gelişmiş olan psikiyatrik bakım nedeniyle hastaların daha uzun süredir ilaç kullanmakta olmaları MS'un daha yüksek oranda görülmesini açıklayabilir.



Bu çalışmada, hasta grubunu oluşturan 36 (%35) hastada MS tanısının konabilmesi için gerekli olan üç tanı kriterinden ikisi pozitif bulunmuş ancak bu önemli orandaki hasta grubu tanı açısından eşik altında kalarak MS tanısı almamıştır. Eşik altında kalan bu hasta grubunun yaş ortalamasının ( $34.50 \pm 12.00$  yıl) MS tanısı alan hasta grubunun yaş ortalamasına ( $41.03 \pm 10.87$  yıl) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Muhtemelen bu kişiler de belirli bir süre sonra üç kriteri tamamlayarak MS tanısı almış olacaktadırlar. Böyle bakılınca, bu çalışmadaki %29.1 olan MS oranının daha da yüksek oranlara çıkabileceği anlaşılmaktadır. Nitekim; Cerit ve arkadaşları da çalışmalarında hastaların %39'unda eşik altı durum bulduklarını ve bunun genç yaşta olan hasta sayılarının fazlalığı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (59).

Şizofrenide MS oluşmasını açıklayan muhtelif yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; HPA eksenin hiperaktivitesi ve bunun sonucunda serum kortizol düzeylerinin yükselmesidir. Yüksek kortizol seviyesinin; yüksek kan basıncı, glikoz intoleransı, insülin rezistansı, artmış viseral yağlanma ve dislipidemi gibi MS'un çeşitli komponentlerinin gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (3, 97). İkincisi; şizofrenili hastalarda daha da sık görülen düzensiz beslenme alışkanlıkları, sigara içimi, alkol ya da madde kötüye kullanımı ve fiziksel hareket azlığı gibi bazı faktörlerin etkisidir. Bu faktörlerin MS'un gelişmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (4, 7, 18). Üçüncüsü; hiç ilaç kullanmamış şizofrenili hastalarda otonomik sinir sistemindeki denge durumunun hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminin hipereksitabilitesi tarzında değişmesidir (5). Dördüncüsü; şizofrenili hastaların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların (özellikle atipik antipsikotiklerin) yol açtığı metabolik değişikliklerdir (4, 7). Nitekim, bu çalışmada ilaç kullanma süresi ile MS görülme sıklığının doğru orantılı çıkması bu düşüncüyü desteklemektedir. Beşincisi; hem şizofreni hem de MS için düşük doğum ağırlığı ortak bir risk faktörüdür. Bu bulgu, şizofreni ile MS birlikteliğini açıklayabilir mi sorusunu akla getirmektedir (16).

Bu çalışmada, MS görülme sıklığı kadın kontrol grubunda %34 ve erkek kontrol grubunda %9.09 olarak bulunmuş ancak cinsiyetler arasında MS görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kadın ve erkek oranlarındaki bu büyük farklılık kontrol sayımızın az olmasından kaynaklanmakta olabilir ancak zaten MS'un cinsiyet farkı gösterip göstermediği hususunda tam bir fikir birliği mevcut değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda MS görülme sıklığı erkeklerde %24 ve kadınlarda %23.4 olarak saptanmış ve kadınlar ile erkeklerin benzer MS görülme sıklığına sahip oldukları

bildirilmiştir (60). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada genel popülasyonda MS görülme sıklığı kadınlarda %8 ve erkeklerde %17 olarak bildirilmiştir (16). Onat ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında MS görülme sıklığı erkeklerde %27 ve kadınlarda %38.6 olarak bildirilmiştir (62).

Bu çalışmada, kadın hasta grubunda MS görülme sıklığı %34 ve erkek hasta grubunda %24 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde McEvoy ve arkadaşlarının yaptıkları CATIE çalışmasında MS görülme sıklığı erkek hastalarda %36.0 ve kadın hastalarda %51.6 olarak bildirilmiştir (7). Cohn ve arkadaşları Kanada’lı şizofrenili ya da şizoaffektif bozukluklu hastalarla yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını erkek hastalarda %42.6 ve kadın hastalarda %48.5 olarak bildirmişlerdir (174). De Hert ve arkadaşları Belçika’da şizofrenili hastalar ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını kadın hastalarda %35.8 ve erkek hastalarda %30.5 olarak bulmuşlar ve CATIE çalışması ile aralarındaki bu oran farkının Avrupa ve Amerikan popülasyonu arasındaki yaşam tarzı farklılıklarından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (6). Heiskanen ve arkadaşları Finlandiya’da yaptıkları çalışmalarında MS görülme sıklığını kadın hastalarda %25 ve erkek hastalarda %47 olarak bulmuşlar ve hem kadınlarda hem de erkeklerde aynı bölgedeki genel popülasyondan 2-4 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (16).

Cerit ve arkadaşları ülkemizde 100 şizofrenili ve şizoaffektif bozukluklu hastada yaptıkları bir çalışmada MS görülme sıklığını kadın hastalarda %26.8, erkek hastalarda %16.9 olarak bulduklarını ancak MS görülme sıklığının cinsiyete göre istatistikî açıdan anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (59). Kurt ve arkadaşları ülkemizde 296 şizofrenili hasta ile yaptıkları çalışmalarında IDF tanı kriterlerine göre MS görülme sıklığını kadın hastalarda %60.7, erkek hastalarda %39.3 olarak bulduklarını ve MS tanısı alan kadın hastaların oranının istatistiksel açıdan erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (176). Genel popülasyonda kadınlarda MS’un daha yüksek oranda görülmesi şizofrenili kadın hastalarda da MS’un daha yüksek oranda görülmesi sonucunu doğuracaktır.

Bu çalışmada, MS tanısı alan hasta grubunun yaş ortalaması ( $41.03 \pm 10.87$  yıl) MS tanısı almayan hasta grubunun yaş ortalamasından ( $32.83 \pm 11.49$  yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunu oluşturan hastalar yaş dağılımlarına göre MS görülme sıklığı yönünden karşılaştırıldığında hasta grubunda yaş yükseldikçe MS varlığı oranının da istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği tespit edilmiştir. Benzer bazı

çalışmalarda da MS tanısı alan hastaların yaş ortalaması MS tanısı almayan hastaların yaş ortalamasından daha yüksek bulunmuştur (6, 59). Sanisoğlu ve arkadaşları 30 yaşın üzerindeki Türk erişkin popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada MS görülme sıklığının 30-39 yaş arasında en düşük (%15.34) olduğunu ve yaş arttıkça progresif bir şekilde 50-59 yaşlarına (%27.98) kadar arttığını bildirmişlerdir (172). Ford ve arkadaşları da MS görülme sıklığını 20-29 yaş arasında %6.7 olduğunu, 60-69 yaş arasında %43.5 olduğunu ve MS görülme sıklığının yaş ile arttığını bildirmişlerdir (60). Bir çalışmada ise şizofrenili genç hastalarda genel popülasyona göre 4 kat fazla MS riskinin olduğu ancak hastaların yaşları 55'in üzerine çıktığında MS görülme sıklığının genel popülasyondan farklı olmadığı bildirilmiştir (4). Hagg ve arkadaşları 20-69 yaşları arasındaki şizofrenili hastalar ile yaptıkları çalışmada MS görülme sıklığını en düşük 30-39 yaşları arasında %27 ve en yüksek 40-49 yaşları arasında %43 olarak bulmakla birlikte yaşa göre dağılımda anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (56). Başka bazı çalışmalarda da MS görülme sıklığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (16, 63, 175, 176).

Bu çalışmada, MS tanısı alan hasta grubunun hastalık süresi ( $11.83 \pm 6.70$  yıl) ve ilaç kullanma süreleri ( $86.80 \pm 48.48$  ay) MS tanısı almayan hasta grubuna (sırasıyla  $7.30 \pm 5.89$  yıl,  $60.12 \pm 47.40$  ay) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalık ve ilaç tedavisinin beraberinde getirmiş olabileceği metabolik değişikliklerle ya da hastalık ve tedavi süresinin uzunluğunun doğrudan yaş ile olan ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir. Benzer şekilde uzun hastalık süresi ve ileri yaşın MS'un ortaya çıkışında önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan başka çalışmalar da mevcuttur (59, 177, 178). Atipik antipsikotik ilaçlarla tedavinin hastalarda daha genç yaşlarda Tip 2 diyabet gelişimine ve metabolik yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (21, 179). Henderson ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada yeni başlangıçlı diyabet riskinin tedavinin ilk birkaç ayı veya yılı ile sınırlı olmadığını antipsikotiklerle tedavi boyunca sürdüğünü ve tedavi süresince her yıl %7 oranında yeni diyabet vakasının gelişebileceğini bildirmişlerdir (87, 180). Heiskanen ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada MS gelişimi ile antipsikotik ilaçların kullanım süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulmadıklarını bildirmişlerdir (16).

Bu çalışmada, MS görülme sıklığı DD ile birlikte AA kullanan hasta grubunda %38, tek başına AA kullanan hasta grubunda %22 ve tek başına TA kullanan hasta grubunda %16.7 olarak bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı DD ile birlikte AA ve tek başına AA kullanan hasta gruplarında TA kullanan hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Burada dikkat çeken durum istatistikî

yönden anlamlı olmamakla beraber DD ile birlikte AA kullanımının daha yüksek oranda MS gelişimine sebep olabileceği bulgusudur. Lityum, valproik asit ve karbamazepin gibi DD'lerinin de kilo alımı başta olmak üzere çeşitli metabolik yan etkilere neden oldukları bilinmektedir (18, 19). Bir çalışmada MS görülme sıklığının tek başına AA kullanan hasta grubunda, DD ile birlikte AA ve tek başına DD kullanan hasta gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (181). Bazı çalışmalarda da MS görülme sıklığının AA kullanan hasta grubunda, DD kullanan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (103, 181).

Birçok çalışmada antipsikotik ilaçların MS görülme sıklığını ve onunla ilişkili bozuklukları artırdığı bildirilmiştir (4, 16, 59, 182, 183). Atipik antipsikotik ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte kilo alımı, lipid ve glikoz metabolizması bozuklukları gibi metabolik değişikliklerin TA ilaçlara göre daha çok görülmeye başladığı bildirilmektedir (22, 87, 92, 100, 103, 104, 182-186). Bazı çalışmalarda ise MS görülme sıklığı açısından TA ve AA ilaçlar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (6, 16, 22, 63, 177).

## II. LEPTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunun leptin düzeyleri ortalaması ( $7.88 \pm 6.17$  ng/ml) ile kontrol grubunun leptin düzeyleri ortalaması ( $5.99 \pm 4.34$  ng/ml) arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamakla birlikte hasta grubuna ait leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselme eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının daha önce hiç antipsikotik ilaç tedavisi almayan ilk epizod şizofrenili hastalarla yaptıkları çalışmada hasta grubunun ve kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında istatistikî açıdan anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (111). Zimmerman ve arkadaşlarının major depresyonlu ve şizofrenili 104 hasta ile yaptıkları çalışmada ise hasta grubunun serum leptin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (113).

Bu çalışmada, MS'ü olan şizofrenili hasta grubunun leptin düzeyleri ortalaması ( $11.91 \pm 7.12$  ng/ml) MS'ü olmayan şizofrenili hasta grubunun leptin düzeyleri ortalamasından ( $6.23 \pm 4.91$  ng/ml) yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Metabolik sendrom ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda MS ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken obezite ile leptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (103, 187). Birçok obez insanda serum leptin düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (103, 112, 188).

Metabolik sendromu olan hasta grubunda MS'u olmayan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da leptin seviyelerinin yüksek bulunması paradoks bir durum gibi görünmektedir. Leptinin yüksek olması MS'un varlığı ile çelişen bir durumdur. Bu çelişkili durum değişik şekillerde açıklanmaya çalışılmaktadır. Obezite leptine direnç tablosu olarak kabul edilmekte ve aşırı kilolu kişilerin çoğunun leptinin etkisine duyarsız olduğu düşünülmekte, bu hastalarda beyindeki leptin reseptörlerinde duyarlılığın ya da leptinin etkinliğinin azalmasının söz konusu olabileceği bildirilmektedir (112, 189, 190). Leptine direnç oluşumunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte leptine karşı oluşan antikolar, leptin transport sisteminde bozukluk, leptin reseptörlerinde veya sinyalinde bir defektin olması düşünülen mekanizmalar arasındadır (189, 190). Diğer taraftan obezite ile birlikte yağ dokusu miktarındaki artışa bağlı olarak daha fazla leptin salındığı bilinmektedir (112, 117). Obez kişilerde leptin fazlalığı muhtemelen organizmanın etkin olmayan kompensatuar bir tepkisidir.

Bu çalışmada DD ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer bir çalışmada da AA ve DD kullanan hasta grupları arasında serum leptin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (103). Antipsikotik ilaçlarla tedaviden sonra leptin salınımının 3 katına kadar arttığı ancak artan leptinin etki gösteremediği bildirilmektedir (103, 107, 109, 111, 116, 117). Antipsikotiklerin özellikle AA'lerin leptine merkezî sinir sisteminin duyarlılığını azaltmasının iştah artışı, kilo alımı ve leptin salgısında artışa neden olabileceği bildirilmiştir (5, 19, 87, 99, 103, 115, 116, 188, 191, 192). Hiperlipidemi ve hiperleptinemi riski AA ilaçlardan klozapin ve olanzapin ile en fazla, ketiyapin ile orta, risperidon ile daha düşük ve ziprasidon ile en düşük olarak bildirilmiştir (19, 109, 115, 117, 191). Murashita ve arkadaşları şizofrenili hastalarla yaptıkları bir çalışmada 6 aylık olanzapin tedavisinden sonra vücut yağ oranının ve serum leptin düzeylerinin anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (123). Zhang ve arkadaşları daha önce hiç antipsikotik ilaç tedavisi almayan ilk epizod şizofrenili hastalarla yaptıkları bir çalışmada 10 haftalık antipsikotik tedavisinden sonra hasta grubunun serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada yağlanma miktarı; biyokimyasal markerlar, yaş, antipsikotik ilaç dozu ve klinik özelliklerle farklılık göstermemiştir (111). Bir başka çalışmada da antipsikotik ilaç tedavisinden sonra subkütanöz ve intraabdominal yağlanmanın anlamlı derecede arttığı tespit edilmiş ve bu durumun, leptinin vücut kitlesi üzerindeki normal inhibitör etkisinin

kaybolduğunu yansıttığı bildirilmiştir (111). Bir çalışmada da sekiz haftalık lityum tedavisinden sonra hastaların BKİ ve leptin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği ve leptinin lityuma bağlı kilo alımı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (19).

### III. GHRELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması ( $115.11 \pm 25.80$  pg/ml) ile kontrol grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması ( $110.40 \pm 15.90$  pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Metabolik sendromu olan şizofrenili hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması ( $120.44 \pm 31.65$  pg/ml) ile MS'u olmayan şizofrenili hasta grubunun ghrelin düzeyleri ortalaması ( $112.83 \pm 22.7$  pg/ml) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bir çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan şizofrenili hastaların ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (100). Çalışmalarda düşük ghrelin düzeyleri ile MS'un obezite, insülin direnci ve kan basıncı gibi bazı komponentleri ilişkilendirilmiş ancak ghrelin düzeyleri ve MS arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır (119). Bir çalışmada MS'u olan bireylerin ghrelin düzeylerinin MS'u olmayan bireyelerinkine göre anlamlı derecede düşük olduğu, ghrelin düzeylerindeki azalmanın metabolik parametrelerin sayısındaki artış ile paralellik gösterdiği ve düşük ghrelin düzeylerinin MS'un bir indikatörü olduğu bildirilmektedir (119). Başka bir çalışmada, Tip 2 diyabet ya da insülin direnci olan hastaların ghrelin düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada da Tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olan obez bireylerin ghrelin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğu ve bu durumun ağırlık artışı veya kaybının bir göstergesi olmadığı sonucunu doğurduğu bildirilmiştir (121).

Bu çalışmada DD ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda şizofrenili hastaların serum ghrelin düzeylerinin AA ilaçlarla tedaviden sonra anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir (123, 193). Palik ve arkadaşlarının AA kullanan şizofrenili hastalarla yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda serum ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve AA'ler (klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin) arasında serum ghrelin düzeylerine etki açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada ghrelin düzeyi ile diyabet arasında bir ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir. Ghrelin düzeyinin yükselmesiyle artmış olan oreksijenik etkinin AA ilaçlarla ilişkili diyabet gelişimi ve kilo alımına katkısının olabileceği bildirilmektedir (100). Togo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada AA'lerin (olanzapin ve

risperidon) ghrelin düzeylerini artırmadığı, tersine azalttığı ve AA'ler arasında da serum ghrelin düzeylerine etki açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (194). Atipik antipsikotikler ile yüksek serum ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemekte ancak merkezî geribildirim mekanizmasında disregülasyonunun olabileceği bildirilmektedir (100).

#### **IV. YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ**

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları kontrol grubuna ait skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Birçok çalışmada şizofrenili hastaların yaşam kalitelerinin sağlıklı kontrollere ve kronik fiziksel hastalığı olan bireylere göre daha düşük olduğu (8, 10-12, 127, 133, 145, 195) ve az sayıdaki çalışmada ise anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (127). Yapılan çalışmalarda yaşam kalitesinin klinik değişkenlerden önemli ölçüde etkilendiği bildirilmektedir (8, 10). Yaşam kalitesinin ölçümünde hastaların kendi bildirdikleri ve subjektif hisleri merkezde yer almakta olup, belirtilerin şiddeti, ilaç yan etkileri ve psikososyal uyumun da ölçülmesi gerekmektedir (124).

Bu çalışmada, kadın ve erkek şizofrenili hasta grupları arasında SF-36 ölçeğinin “emosyonel rol güçlüğü” alan skorları (erkek hasta grubunda daha yüksek) dışındaki alanların hiç birisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Şizofrenili hastalarda yapılan bazı çalışmalarda kadın hastaların yaşam kalitelerinin erkek hastalara göre daha iyi olduğu bildirilmektedir (11, 127, 137, 138, 196). Bazı çalışmalarda ise yaşam kalitesi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (8, 9, 12, 20, 129, 197, 198). Yaşam kalitesinin kadın hastalarda erkek hastalardan daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (71, 134, 145). Bir çalışmada kadın hastaların subjektif yaşam kalitesinin genel, finansal ve sağlık alan skorlarının erkek hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (134). Bir başka çalışmada da erkeklerde sadece yaşam kalitesinin genel sağlık alan skorlarının kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (145). Bütün bu bulgulardan şizofrenili hastalarda cinsiyetin tek başına yaşam kalitesini belirlemede yeterli olmadığı başka klinik özelliklerin ve sosyokültürel faktörlerin de devreye girdiği anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunun BPRS puanları, pozitif belirtileri ve negatif belirtileri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Şizofrenili hastalarla yapılan çok sayıdaki çalışmada yaşam kalitesi ile genel

psikopatoloji düzeyleri arasındaki ilişkinin çok güçlü olduğu ancak pozitif ve negatif belirtiler ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin ise daha zayıf olduğu bildirilmektedir (8, 23, 134-136, 198). Bazı çalışmalarda ise bu çalışmayla uyumlu biçimde şizofrenili hastaların yaşam kaliteleri ile psikopatoloji skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (20, 145). Yaşam kalitesi ile pozitif ve negatif belirtiler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ve reddeden çalışmalar mevcuttur (9, 129, 140). Uzunlamasına yapılan çalışmalarda pozitif belirtiler ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmasa da pozitif belirtilerin azaltılmasının yaşam kalitesinin artırılmasında en önemli etken olduğu bildirilmektedir (8, 9, 12, 198, 199). Bazı çalışmalarda ise pozitif belirtiler ile yaşam kalitesi arasında negatif bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (137, 144, 200). Şizofrenili hastalarla yapılan birçok çalışmada negatif belirtiler ile yaşam kalitesi arasında pozitif belirtilere göre daha güçlü bir ilişkinin olduğu ve negatif belirtilerin yaşam kalitesini daha çok azalttığı bildirilmektedir (8, 9, 11, 12, 23, 127, 133, 134, 137-139, 197, 198, 201). Negatif belirtilerin şiddetinin yaşam kalitesi skorlarında ancak %15 oranında bir sapmaya yol açabildiği de bildirilmektedir (198). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şizofrenili hastaların BPRS skorları ve negatif belirtileri ile yaşam kaliteleri arasında negatif yönde bir ilişkinin bulunduğu ve pozitif belirtiler ile yaşam kaliteleri arasında ise ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunun CŞDÖ ile ölçülen depresyon düzeyleri ile SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çok sayıdaki çalışmada şizofrenili hastalarda (8-10, 14, 15, 20, 127, 129, 133, 134, 142-145, 152) ve sağlıklı kişilerde (20, 143) depresyonun yaşam kalitesi üzerine negatif yönde etkisinin olduğu ve depresyon skorları yükseldikçe yaşam kalitesinin azaldığı bildirilmektedir. Çalışmalarda depresyonun hem negatif belirtilerle hem de pozitif belirtilerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (134). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şizofrenili hastaların CŞDÖ ile ölçülen depresyon düzeyleri ile yaşam kaliteleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (8). Depresyonu olan hastaların kendi yaşam kalitelerini depresif duygudurum ve düşünceler nedeniyle de daha olumsuz olarak değerlendirebildikleri bildirilmektedir (11). Atkinson ve arkadaşları şizofrenili hastaların daha az işlevsel olmalarına rağmen major depresyonlu hastaların şizofrenili hastalardan daha düşük subjektif yaşam kalitesi gösterdiklerini bildirmişlerdir (134). Depresyon ve yaşam kalitesi ilişkisi karşılıklı etkileşim tarzındadır. Yani depresyonun varlığı yaşam kalitesini düşürür ve yaşam kalitesinin düşüklüğü de depresyonu artırır.



Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları ile hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda da yaşam kalitesi ile hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (12, 129, 145, 198). Başka bazı çalışmalarda ise yaşam kalitesi ile hastalık başlama yaşı arasında ilişki bulunduğu bildirilmektedir (134). Hastalık süresi uzadıkça yaşam kalitesinin azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (12, 127, 198).

Bu çalışmada DD ile birlikte AA, tek başına AA ve TA kullanan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kronik şizofrenili hastalarda semptomların yetersiz tedavisi ve ilaç yan etkileri ile ilişkili olarak yaşam kalitesinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (198). Atipik antipsikotikler yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinen negatif semptomları ve depresyonu daha çok düzelterek yaşam kalitesini TA'lere göre daha olumlu etkilemektedirler (20, 21, 116, 146-151). Olanzapin ve haloperidolün karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda da AA'lerin yaşam kalitesini daha çok iyileştirdiği bildirilmiştir (147-151). Atipik ve TA ilaçların etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise hasta gruplarının yaşam kalitesi arasında çok az fark olduğu bildirilmektedir (202). Şizofrenili hastalarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle TA'lere bağlı ekstrapiramidal belirtilerin yaşam kalitesini daha çok azalttığı bildirilmektedir (11, 127, 138). Tipik antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesinin daha düşük olması bu ilaçlara özgü etkiler ile ilişkilendirilerek hem farmakolojik olarak depresif etkilerinin olabileceği hem de azalmış farkındalık, enerji yetersizliği ve apatiye neden olabilecekleri bildirilmiştir (20). Atipik antipsikotiklerin neden oldukları kilo artışı ve buna bağlı olarak psikolojik durumun olumsuz etkilenmesi, diğer metabolik yan etkiler ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasının da yaşam kalitesini azaltabileceği bildirilmiştir (100, 203).

## **V. METABOLİK SENDROM VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bu çalışmada, MS'u olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları ile BKİ arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Metabolik sendrom ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki hakkında bilinenler oldukça azdır ve MS'un yaşam kalitesi üzerine etkileri tam olarak belirlenememiştir (13-15,

152, 156). Bazı çalışmalarda MS ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (101). Başka bazı çalışmalarda ise yaşam kalitesinin düşüklüğü MS'un obezite, hipertansiyon, diyabet gibi komponentleri ile ilişkilendirilmiş (13, 71, 153-156) ve MS'u olan bireylerin yaşam kalitelerinin MS'u olmayan bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (13-15, 141, 152, 203). Bir çalışmada da MS'u olan bireylerin yaşam kalitelerinin daha çok azaldığı ancak bu azalmanın diyabet ya da kardiyovasküler hastalıkların varlığı ile direkt ilişkili olmadığı bildirilmiştir (13). Metabolik sendromu olan bireylerin yaşam kalitelerinin özellikle "fiziksel işlevsellik ve genel sağlık" alan skorlarında azalma olduğu bildirilmektedir (13-15, 152, 156, 162). Tsai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MS'u olan bireylerin fiziksel işlevsellik ve genel sağlık algısı alan skorlarının MS'u olmayan bireylerinkinden anlamlı derecede düşük olduğu ancak ruhsal sağlık alan skorları (enerji, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, genel ruhsal sağlık) arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (14). Yaşam kalitesindeki azalmanın MS'un varlığı, yüksek BKİ ve yaş artışı ile ilişkili olduğunu bildiren pek çok çalışma mevcuttur (14, 15, 152). Bazı çalışmalarda MS'u olan bireylerin, MS'u olmayan bireylere göre daha depresif (14, 158, 159), distresli (160) ve hostile (161) oldukları bildirilmiştir. Bir çalışmada ise MS'un düşük ruhsal sağlık, yüksek depresyon ve psikososyal stresör skorları ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (14, 162).

Beden kitle indeksi artışı ile yaşam kalitesi düşüklüğü arasında pozitif ilişkili olduğunu bildiren pek çok çalışma mevcuttur (13, 14, 71, 156, 163, 204,). Metabolik sendromu olan bireylerin yaşam kalitelerindeki azalmanın MS'un kendisinden ziyade artmış BKİ'i ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Bir çalışmada da antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen şizofrenili hastalarda görülen ağırlık artışının, yaşam kalitesi düşüklüğü, iyilik hissi ve enerji de azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (71, 98). Strassing ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada şizofrenili-obez hastaların yaşam kalitelerinin şizofrenili-obez olmayan hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (205). Obez bireylerde yapılan başka çalışmalarda da BKİ, kan basıncı, açlık kan glikozu gibi MS'un bazı komponentlerinin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (156). Beden kitle indeksinin yaşam kalitesinin özellikle fiziksel işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı ve ağrı alanları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmektedir (13, 14, 71, 156, 163).

Metabolik sendrom varlığının yaşam kalitesi üzerine bağımsız bir risk etkeni olup olmadığını değerlendirmek için daha geniş çaplı çalışmaların gerektiği bildirilmektedir (14). Metabolik sendrom (13, 203) ve şizofreni (12, 71, 133) tek başlarına yaşam kalitesini olumsuz etkileyen birer faktör olup beklenen sonuç şizofrenili hastalarda MS tabloya eklendiği takdirde yaşam kalitesinin daha olumsuz etkileneceğidir.

### **Çalışmanın kısıtlılıkları**

**Birincisi;** MS görülme sıklığı ve yaşam kalitesi seviyelerinin daha iyi belirlenmesi ve istatistikî uygulamaların daha sağlıklı olabilmesi açısından hasta ve özellikle de kontrol grubunun daha fazla denekten oluşması uygun olabilirdi. **İkincisi;** ilaç etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi açısından hiç ilaç kullanmamış şizofrenili hasta grubunun olması uygun olabilirdi. **Üçüncüsü;** bu çalışmanın kesitsel olması ve hastalarda hormon düzeyleri ile metabolik parametrelerin bir kez ölçülmesi, hastalığın klinik seyri ve ilaçların kullanımına bağlı uzun dönem metabolik değişikliklerin değerlendirilmesi açısından takip çalışmasının yapılamaması yetersizlik oluşturabilir. **Dördüncüsü;** hastaların sosyokültürel seviyeleri ve o andaki klinik durumları yaşam kalitesi ölçeğinin uygulanmasında farklılıklar doğurabileceğinden farklı dönemlerde ve daha spesifik ölçeklerin uygulanması daha sağlıklı sonuçlar verebilirdi. **Beşincisi;** hastalar sosyoekonomik seviyelerine göre gruplandırılıp, MS ve yaşam kalitesi değerlerinin bu gruplar arasında karşılaştırılması daha anlamlı bilgi verebilirdi. **Altıncısı;** hastaların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite seviyeleri gibi yaşam tarzı ile ilişkili değişkenler açısından da değerlendirilmeleri uygun olabilirdi. **Yedincisi;** MS ve yaşam kalitesi üzerine hastaların muhtemel psikososyal stresörlerinin etkisini araştırmak anlamlı olabilirdi.

### **Sonuç**

Bu çalışmada, şizofrenili hasta grubunda MS görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom görülme sıklığı DD ile birlikte AA ve tek başına AA kullanan hasta gruplarında TA kullanan hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Şizofrenili hasta grubunun leptin düzeyleri ile kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte hasta grubunun leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Şizofrenili hasta grubuna ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları kontrol grubun ait skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Duygudurum düzenleyicisi ile birlikte AA, tek başına AA ve TA

kullanan hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofrenili hasta gruplarına ait SF-36 ölçeğinin alt alan skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Klinisyenler; şizofrenili hastalarda tedavinin başlangıcında hastanın temel tıbbi durumuna ilaveten MS açısından hem genetik hem de yaşam tarzı gibi çevresel risk etkenlerini belirlemeli, ilaç seçimini bunları dikkate alarak yapmalı hastayı, tedavi süresince metabolik değerler açısından da takip etmelidirler. Hasta ve yakınları tedavi süresince görülebilecek aşırı kilo alımı ve diğer muhtemel metabolik yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, bilinçlendirilmelidir. Şizofrenili hastalara ait takip ve tedavi kılavuzlarında bu hususların da yer alması sağlanmalıdır. Şizofrenili hastalarda farmakolojik tedavinin sürdürülmesinin amacı; sadece yinelemeleri önlemek ve kronik yan etkileri azaltmak değil aynı zamanda yaşam kalitesini iyileştirmek de olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1997;154(4):1-63.
2. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(2):284-289.
3. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(4):152-158.
4. Jacob R, Chowdhury AN. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008;62(1):23-31.
5. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2002;71:239-257.
6. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006;83: 87-93.
7. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research* 2005;80:19-32.
8. Eren İ, Şimşek D, Çalışkan AM. Şizofreni hastalarında yetiyitimi ve belirti şiddetinin yaşam kalitesine etkisi. *Düşünen Adam* 2007;20(2):68-78.
9. Fitzgerald PB, Williams CL, Corteling N, et al. Subject and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:387-392.
10. Bobes J, Garcia-Portilla MP. Quality of life in schizophrenia. In: Katsching H, Freeman H, Sartorius N (eds). *Quality of life in mental disorders*. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex. 2006:153-167.
11. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatry Scand* 2000;102(407):33-37.

12. Browne S, Roe M, Lane A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatry Scand* 1996;94:118-124.
13. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol* 2008;18(3):165-171.
14. Tsai AG, Wadden TA, Sarwer DB, et al. Metabolic syndrome and health related quality of life in obese individuals seeking weight reduction. *Obesity* 2008;16(1):59-63.
15. Lidfeldt J, Nyberg P, Nerbrand C et al. Sociodemographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:106–112.
16. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(5):575-579.
17. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;3:168-177.
18. Keltner NL. Metabolic syndrome: Schizophrenia and atypical antipsychotics. *Perspectives in Psychiatric Care* 2006; 42(3):204-207.
19. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002;46:67-69.
20. Franz M, Lis S, Plüddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective quality of life in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 1997;170:422-425.
21. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(2):8-13.
22. Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: Metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:142-148.
23. Packer S, Husted J, Cohen S, Tomlinson G. Psychopathology and quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22(4):231-234.
24. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı I (Yenilenmiş 11. baskı)*. Tuna Matbaacılık, Ankara 2008, ss.242-323.

25. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007, ss. 321-354.
26. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007.
27. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1997;154(4):1-63.
28. Schuckit MA. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). 2. cilt Aydın H, Bozkurt A (çeviri ed). Güneş kitabevi, Ankara 2007, ss. 1329-1512.
29. Çetin M, Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni-I (1. cilt), Yenilenmiş ve Genişletilmiş Üçüncü Baskı. Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. İstanbul 2005, ss. 621-643.
30. Andreasen NC, Black DW. Introductory Textbook of Psychiatry, 4. baskı. DC American Psychiatric Pres. Washington 2006.
31. Ertuğrul A. Şizofreni etyolojisi. Türkiye klinikleri Dergisi, Şizofreni özel sayısı 2005;1:6-14.
32. Mc Guffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet 1995;346:678-82.
33. Cardno A, Marshall E, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders. The Maudsley twin psychosis series. Arch Gen Psychiatry 1999;56:162-8.
34. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia: Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 2003;361:417-9.
35. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia : A review of the recent literature. Curr Opin Psychiatry 2003;16:157-70.
36. Van Os J, Marcelis M. The ecogenetics of schizophrenia. Schizophr Res 1998;32:127-35.

37. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Murray RM. Individual patient data meta-analysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophrenia Bull* 1999;25:413-23.
38. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
39. Crow TJ, Done DJ. Prenatal influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:390-3.
40. Cancro R, Lehmann H. Schizophrenia: Clinical Features. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.
41. Bruce ML, Takeuchi DT, Leaf PJ. Poverty and psychiatric status: Longitudinal evidence from the New Haven epidemiological catchment area study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:470-474.
42. Fox JW. Social class, mental illness and social mobility: The social selection-drift hypothesis for serious mental illness. *J Health Soc Behav* 1990;31:344-353.
43. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, et al. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
44. Abou-Saleh MT. Neuroimaging in psychiatry: An update. *J Psychosomatic Res* 2006;61:289-293.
45. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
46. Wong AHCW, Van Tol HHM. Schizophrenia: From phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2003;27:269-306.
47. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
48. Kaplan HI, Sadock BJ. Şizofreni. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. Abay E (çeviri ed). Nobel Tıp Kitabevleri 2004, ss. 121-138.
49. Alin M, Murray R. Schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:9-15.



50. De Lisi LE. Regional brain volume change over the life time course of schizophrenia. *J psychiatry Res* 1999;33(6):535-41.
51. Özbakkaloğlu M, Demirci C: *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003;13(3):121-127.
52. Aytekin O. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz. Yenigün M (Eds). Her yönüyle Diabetes Mellitus (2. baskı). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001, ss. 697-791.
53. Festa A, Agostino R, Howard G, et. al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
54. Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
55. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-553.
56. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2006;21(2):93-98.
57. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL, Smith JJ, 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;109:433-438.
58. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes federation, Brussels 2005.
59. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19(2):124-132.
60. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings From The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;3(287):356-359.

61. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevelans Çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu, İstanbul 2005.
62. Onat A, Ceyhan K, Basar O, et al. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels. A prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-292.
63. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(2):74-77.
64. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:650-655.
65. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001;21:881-883.
66. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
67. Pouliot MC, Despres JP. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipoz tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
68. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:232-237.
69. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(21):7-10.
70. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.

71. Kolotkin RL, Crosby RD, Corey-Lisle PK, et al. Performance of a weight-related measure of quality of life in a psychiatric sample. *Quality of life research* 2006;15:587-596.
72. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, et al. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:137-141.
73. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care* 2002;8(20):635-653.
74. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458.
75. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
76. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertension*. 2000;13:112–122.
77. McLaughlin T, Reaven GM. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000;55:28-35.
78. Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003;26:172-178.
79. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5503-5506.
80. Reaven GM. Insulin resistance-compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2399-2403.
81. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
82. Lund BC, Perry PJ, Brooks Jm, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia and hypertension: A claims-based approach. *Arch general Psychiatry* 2001;58:1172-1176.

83. Maffeis C, Cotdulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:566-72.
84. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, et al. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;128:524-533.
85. Melkersson KI, Dahl M. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64(7):701-723.
86. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
87. Usta E, Metin Ö, Birsöz S. Şizofreni ve diyabet: Yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:207-216.
88. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
89. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
90. Holt RIG, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine* 2004;21:515-523.
91. Serretti A, Ronchi DD, Lorenzi C, et al. New antipsychotics and schizophrenia: A review on efficacy and side effects. *Current Medicinal Chemistry* 2004;11:343-358.
92. Thakore JH. Metabolic Syndrome and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2005;186:455-456.
93. Mayo foundation for medical education and research. metabolic syndrome and risk factors. By Mayo Clinic Staff 2004;37:454-474.
94. Steinle NI, Pollin TI, Connell JR, et al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;4:72-83.

95. Hudson JI, Hudson MS, Rothschild AJ, et al. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch gen psychiatry* 1984;41:1086-1089.
96. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003;43:60-66.
97. Ward AMV, Fall CHD, Stein CE, et al. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clinical endocrinology* 2003;58:500-505.
98. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62:22-31.
99. Baptista T, Kin Y, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanism, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205-219.
100. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;68(1):60-64.
101. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophrenia Research* 2005;80:9-18.
102. Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65:557-564.
103. Yumru M, Savaş E, Gergerlioğlu ES, ve ark. İkiüçlü bozuklukta metabolik sendrom, serum leptin düzeyleri ve tedavi ilişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008;18(2):79-83.
104. Suvisaari JM, Saarni SI, Perala J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1045-1055.
105. Zhang Y, Proenca R, Malfei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425- 432.

106. Friedman JM, Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395: 63-70.
107. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:167-172.
108. King PJ. The hypothalamus and obesity. *Current Drug Targets* 2005;6:225-240.
109. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2006;9(1):5-16.
110. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Metab Disord* 1998;22:1184- 96.
111. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:58-62.
112. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J Med* 1996; 334:292-295.
113. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanism underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research* 2003;37:193-220.
114. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997- 1001.
115. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):312-314.
116. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS, et al. Antipsychotic-induced weight gain: Bipolar disorder and leptin. *Journal of Psychopharmacology* 2003;23(4):323-327.
117. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı?. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6:259-266.
118. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-659.
119. Ukkola O, Pöykkö SM, Kesaniemi YA. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Annals of Medicine* 2006;38:274-279.

120. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
121. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32(2):76-89.
122. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-709.
123. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005;1:106-110.
124. Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22(4):267-274.
125. Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality of life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 1991;12:91-105.
126. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, et al. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF. *3 P dergisi* 1999;7(2):3-66.
127. Soygür H. Şizofreni ve yaşam niteliği. *Klinik Psikiyatri* 2003;1:9-14.
128. Bobes J, Gonzales MP. Quality of Life in schizophrenia. In: Katsching H, Freeman H, Sartorius N (eds). *Quality of life in mental disorders*. John Wiley & Sons, New York 1997, pp. 165-178.
129. Carpiniello B, Lai GL, Pariante CM, et al. Symptoms, standards of living and subjective quality of life: A comparative study of schizophrenic and depressed out-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:235-241.
130. Laliberte RD, Yu B, Scott E, et al. Exploration of the perspectives of persons with schizophrenia regarding quality of life. *The American Journal of Occupational Therapy* 2000;54(2):137-147.
131. Becker M, Diamond R. New developments in quality of life measurement in schizophrenia. *Quality of Life in Mental Disorders*, Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (Eds). John Wiley & Sons, England 1999, pp. 119-133.
132. Browne S, Garavan J, Gervin M, et al. Quality of life in schizophrenia: Insight and subjective response to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:74-78.

133. Ritsner M, Modai I, Endicott J, et al. Differences in Quality of Life Domains and Psychopathologic and Psychosocial Factors in Psychiatric Patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(11):880-888.
134. Huppert JD, Weiss KA, Lim R, et al. Quality of life in schizophrenia: Contributions of anxiety and depression. *Schizophrenia Research* 2001;51:171-180.
135. Kaiser W, Priebe S, Hoffmann K, et al. Subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Nervenarzt* 1996;67:572-582.
136. Kaiser W, Priebe S, Barr W, et al. Profiles of subjective quality of life in schizophrenic in-and out-patient samples. *Psychiatry Research* 1997;66:153-166.
137. Norman RMG, Mall AK, McLean T, et al. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:303-309.
138. Bobes J, Gonzales MP. Quality of life in schizophrenia. Quality of life in mental disorders. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (Eds). John Wiley & Sons, England 1999:165-178.
139. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):475-481.
140. Kasckow JW, Twamley E, Mulchahey JJ, et al. Health-related quality of well-being in chronically hospitalized patients with schizophrenia: Comparison with matched outpatients. *Psychiatry Res* 2001;103:69-78.
141. Sullivan G, Wells KB, Leake B. Clinical factors associated with better quality of life in a seriously mentally ill population. *Hosp Community Psychiatry* 1992;43(8):794-798.
142. Conley RR, Svanum HA, Zhu B, et al. The burden of depressive symptoms in the long term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;90:186-197.
143. Lehman AF. Convergent validation of quality of life assessment for persons with severe mental illnesses. *Quality of Life Research* 1993;2:327-333.
144. Heider D, Angermeyer MC, Winkler I, et al. A prospective study of quality of life in schizophrenia in three European countries. *Schizophr Res* 2002;93:194-202.
145. Kugo A, Terada S, Ishizu H, et al. Quality of life patients with schizophrenia in a Japanese psychiatric hospital. *Psychiatry Research* 2006;144:49-56.



146. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992;160(17):46-53.
147. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;4:457-465.
148. Revicki DA, Genduso L, Hamilton S, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of randomized clinical trial. *Quality Life Res* 1999;8:417-426.
149. Coşar B, Candansayar S. Olanzapin ve şizofrenide kullanımı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2003;1:15-23.
150. Bushnell D, Patrick C, Martin M, et al. The quality of life scale (QLS) for schizophrenia: Assessment of responsiveness to clinical change (abstract). 154th Annual Meeting of APA 2001.
151. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 1998;172:499-505.
152. Raikkonen K, Keltikangas-Jarvinen L, Adlercreutz H, Hautanen A. Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 1996;45:1533–1538.
153. Sullivan MB, Sullivan LG, Kral JG. Quality of life assessment in obesity: Physical, psychological and social function. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:433–442.
154. Han TS, Tijhuis MA, Lean ME, Seidell JC. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *Am J Public Health* 1998;88:1814–1820.
155. Finkelstein MM. Body mass index and quality of life in a survey of primary care patients. *J Fam Pract* 2000;49:734–737.
156. Corica F, Corsonello A, Apolone G, et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: The QUOVADIS Study. *International Journal of Obesity* 2008;32:185-191.
157. Sullivan PW, Ghushchyan V, Wyatt HR, Wu EQ, Hill JO. Impact of cardiometabolic risk factor clusters on health-related quality of life in the U.S. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:511-521.

158. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, et al. Metabolic syndrome and depression: A cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1422–1427.
159. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;62:1251–1257.
160. Vitaliano PP, Scanlan JM, Zhang J, et al. Apath model of chronic stress, the metabolic syndrome and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2002;64:418–435.
161. Todaro JF, Con A, Niaura R, et al. Combined effect of the metabolic syndrome and hostility on the incidence of myocardial infarction (The Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 2005;96:221–226.
162. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med* 2006;68:213–216.
163. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Quality of life after lap-band placement: influence of time, weight loss and comorbidities. *Obes Res* 2001;9:713–721.
164. Overall JE, Gorham DR: The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962;10:799-812.
165. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:73-88.
166. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:20-24.
167. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:16-19.
168. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6:201-208.
169. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary şizofrenide depresyon ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri arşivi* 2000;37:82-86.
170. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framewok and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
171. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.

172. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, et al. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006;6:92-97.
173. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004;6:314-318.
174. Cohn T, Prudhome D, Streiner D, et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: High prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-760.
175. Yazıcı MK, Yağcıoğlu AEA, Ertuğrul A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients: A preliminary report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:520-521.
176. Kurt E, Altınbaş K, Alataş G, Özver İ. Kronik psikiyatrik hasta servislerinde tedavi görmekte olan şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı. *Türkiye’de Psikiyatri Dergisi* 2007;9(3):141-145.
177. Straker D, Correll CU, Ginsberg KE, et al. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1217-1221.
178. Bermudes RA, Keck PE JR, Welge JA. The prevalence of metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006;47(6):491-499.
179. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-566.
180. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: An analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:59-64.
181. Yumru M, Savaş HA, Kurt E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2007;98:247-252.
182. Henderson DC, Cagliero E, Gray C. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities: A five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-981.

183. Hagg S, Joelson L, Mjörndal T, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:294-299.
184. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. *Neuropsychopharma Col Hung* 2004;6(2):86-9.
185. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug safety* 2002;25:1107-1116.
186. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, et al. The effect of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856-865.
187. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, et al. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. *Indian J Pediatr* 2006;73:593-596.
188. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004;145:2613-2620.
189. Anıl E, Meltzer HY. Atipik antipsikotiklere bağlı glukoz metabolizması bozuklukları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12(3):225-232.
190. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, et al. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:993-996.
191. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998;3(1):76-80.
192. Hagg S, Söderberg S, Ahren B, et al. Leptin concentrations are increased in subject treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62:843-848.
193. Birkas KD, Palik E, Faludi G, Cseh K. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF- $\alpha$  levels and metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2005;7:132-139.
194. Togo T, Hasegawa K, Miura S, et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology* 2004;2:230-232.
195. Green CA, Fenn DS, Moussaoui D, Kadri N, Hoffman WF. Quality of life in treated and never-treated schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:131-142.

196. Shtasel PI, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur R. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;7:225-231.
197. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life chronic schizophrenic patients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990;41:892-897.
198. Browne S, Clarke M, Gervin M, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2000;176:173-176.
199. Karow A, Moritz S, Lambert M, et al. PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology* 2005;38:320-326.
200. Gaité L, Vazquez-Barquero JL, Borra C, et al. Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries: The EPSILON study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;105:283-292.
201. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, Weber DL. Relationships between changes in symptom ratings, neuropsychological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res* 1997;72:161-166.
202. Tempier R, Pawliuk N. Influence of novel and conventional antipsychotic medication on subjective quality of life. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(2):131-136.
203. Cruz MR, Rosset I, Wada T, et al. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:374-382.
204. Wadden TA, Phelan S. Assessment of quality of life in obese individuals. *Obes Res* 2002;10:50-57.
205. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:73-76.

## **EKLER**

### **Ek 1.**

#### **Şizofreni Tanı Ölçütleri (DSM-IV-TR)**

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

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Halüsinasyonlar (varsanılar)
3. Dezorganize konuşma
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar (affektif donukluk, aloji ya da avolisyon)

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

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

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

**D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması:** Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya

çıkılmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

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

**F. Yaygın bir gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi:** Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa bunlara ek olarak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

## Ek 2.

# KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0=yok, 1=çok hafif, 2=hafif, 3=orta, 4=orta-şiddetli, 5=şiddetli, 6=aşırı derecede şiddetli

|  |   |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksyonun kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: Konfü, kopuk, bağlantısız dezorganize düşünce süreçleri                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. GERGINLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik ve motor belirtileri                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8. GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9. DEPRESSİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkalarına karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret.  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlı olarak kötülük yapacağına inanma                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 12. HALLÜSİNATUVAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyarıcı olmaksızın algılama  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ( )



## POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

### VARSANILAR

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

### SANRILAR

|  |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 8. Kötülük görme sanrıları               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Kıskançlık sanrıları                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Suçluluk ya da günahkârlık sanrıları | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Büyüklük sanrıları                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Dinsel sanrılar                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Somatik sanrılar                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Referans sanrıları                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Kontrol edilme sanrıları             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Düşünce okunması sanrıları           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Düşünce yayınlanması                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Düşünce sokulması                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Düşünce çekilmesi                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Global olarak sanrılar               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam ( )                      |   |   |   |   |   |   |

### **GARİP DAVRANIŞ**

|   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21. Giyim ve görünüm                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Toplumsal ve cinsel davranış          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Saldırgan ve taşkın davranış          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. Yineleyici ya da stereotipik davranış | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. Global olarak garip davranış          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam ( )                       |   |   |   |   |   |   |

### **POZİTİF YAPISAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU**

|   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. Raydan çıkma                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. Teğetsellik                             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. Enkoherans                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. Mantıksızlık                            | 0 | 1 | 2 | 4 | 5 | 6 |
| 30. Çevresel konuşma                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 31. Baskılı konuşma                         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 32. Çelinebilir konuşma                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 33. Klang çağrışım                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34. Global olarak yapısal düşünce bozukluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam ( )                         |   |   |   |   |   |   |

### **UYGUNSUZ DUYGULANIM**

|                         |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 35. Uygunsuz duygulanım | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ( )

Ek 4.

## NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

### DUYGULANIMDA DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

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

Altölçek Toplam ( )

### ALOJİ

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

Altölçek Toplam ( )

### ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

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

Altölçek Toplam ( )